

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Neurologische Klinik und Poliklinik

**Untersuchung der Einflussgrößen
echokardiographischer Veränderungen der
Herzklappen bei mit Cabergolin behandelten
Patienten mit Parkinsonsyndromen - eine mono-
zentrische, single-rater Studie mit prospektivem
Arm und Querschnittsarm**

Lina Maria Theresia Riedl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 20.08.2009 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.07.2010
angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	2
ABKÜRZUNGEN	4
1 EINLEITUNG	5
1.1 VON JAMES PARKINSONS ESSAY ZUR MODERNEN PHARMAKOTHERAPIE	5
1.1.1 Leistung von James Parkinson	5
1.1.2 Ätiologische Klassifikation der Parkinson Syndrome	6
1.1.3 Symptomatik und Phänomenologie	6
1.1.4 Diagnosestellung	10
1.1.5 Neuropathologische Korrelate	13
1.1.6 Epidemiologie	16
1.1.7 Pathophysiologie des M. Parkinson	18
1.1.8 Pharmakotherapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms	22
1.2 HERZKLAPPENVERÄNDERUNGEN UNTER DOPAMINAGONISTEN	26
1.2.1 Erworbene Herzklappenfehler	26
1.2.2 Pathologie der Herzklappen	29
1.2.3 Effekte der dopaminergen Agonisten auf das Endokard	32
1.3 VORARBEITEN ANDERER ARBEITSGRUPPEN UND EIGENE FRAGESTELLUNG	35
1.3.1 Vorarbeiten – in chronologischer Nennung	35
1.3.2 Pharmakologische Aspekten	46
1.4 HYPOTHESEN UND ZIELE DER VORLIEGENDEN ARBEIT	49
1.4.1 Zu bestätigende Annahmen	50
1.4.2 Ziele der Arbeit	50
2 METHODIK UND KOHORTEN	51
2.1 KOLLEKTIVE	51
2.1.1 Querschnittskollektiv	51
2.1.2 Prospektives Kollektiv	51
2.2 ORT DER UNTERSUCHUNG	52
2.2.1 Neurologisches Krankenhaus München – stationäre Versorgung	52
2.2.2 Ermächtigungsambulanzen am NK-M	52
2.3 ECHOKARDIOGRAPHIE	52
2.3.1 Untersucher	52
2.3.2 Echokardiographie Gerät	52
2.3.3 Erhobene echokardiographische Parameter	53
2.4 ARCHIVRECHERCHE	55
2.4.1 Standardisierte Erfassung	55
2.4.2 Suchkriterium	56
2.5 DOKUMENTATION	56
2.5.1 Klinische Daten der Patienten	56
2.5.2 Daten zur echokardiographischen Untersuchung	56
2.6 STATISTISCHE ANALYSE	57

2.6.1 Deskriptive Statistik für Querschnittskollektiv und prospektives Kollektiv	57
2.6.2 Vergleichende Statistik für das Querschnittskollektiv	59
2.6.3 Vergleichende Statistik für das prospektive Kollektiv	60
2.6.4 Rationale für die gewählten Statistiken	60
3 ERGEBNISSE	62
3.1 QUERSCHNITTSKOHORTE	62
3.1.1 Deskriptive Analyse	62
3.1.2 Vergleichende Analysen im Querschnittskollektiv	85
3.2 PROSPEKTIVE KOHORTE	95
3.2.1 Deskriptive Analyse	95
3.2.2 Vergleichende Analyse des Parameters Aortenklappeninsuffizienz	104
4 DISKUSSION	109
4.1 QUALITÄT DER GEWONNENEN DATEN	109
4.1.1. Anmerkungen zur Objektivität der Daten	109
4.1.2. Anmerkungen zur Reliabilität	110
4.1.3. Daten des Querschnittskollektivs im Kontext der aktuellen Literatur	110
4.2 REMISSION ODER STATISTISCHER EFFEKT?	114
4.2.1 Untergruppe – repräsentativ für das Gesamtkollektiv	114
4.2.2 Aorteninsuffizienz als führendes Symptom bei Cabergolin-induzierten Klappenveränderungen	114
4.3 BEOBACHTETE VERÄNDERUNGEN	116
4.3.1 Populations-basierte Prävalenzen von Klappeninsuffizienzen	116
4.3.2 Klappenschäden mit hochgradigen Veränderungen	116
4.3.3 Beobachtete Prävalenzen im Vergleich zur Framingham-Kohorte	117
4.4 KONSEQUENZEN AUS DEN VORLIEGENDEN DATEN UND AUSBLICK	118
4.4.1 Gelten die aktuellen Leitlinien zum Einsatz von Cabergolin weiter?	118
4.4.2 Wer ist im Risiko?	119
4.4.4 Was bleibt zu tun?	120
4.4.5 Quo vadis Cabergolin?	121
5 ZUSAMMENFASSUNG	122
DANK	123
ANHANG	124
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	124
Abbildungen	124
Tabellen	124
Info-Kästen	124
Daten	125
Grafiken	126
LITERATUR	128

ABKÜRZUNGEN

ASE	American Society of Echocardiography
ANCOVA	Co-Varianzanalyse
AR-JP	Autosomal-rezessives juveniles Parkinson-Syndrom
CBD	Kortikobasale Degeneration
Cu	Kupfer
DA	Dopaminagonist
DBS	Tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation)
DD	Differentialdiagnose
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ECHO	Echokardiographie
FA	Familienanamnese
FG	Freiheitsgrad(e)
GABA	γ -Amino-Buttersäure
Gpi	Globus pallidus internus
Gpe	Globus pallidus externus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IBZM	¹²³ Iodobenzamid
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
M-Mode	Motion-mode
MPTP	Methylphenyltetrahydropyridin
MP	Morbus Parkinson
MSA (-C, -P)	Multisystem-Atrophie (cerebellärer, Parkinson-Typ)
MW	Mittelwert
NA	Nicht vorliegend (not available)
OR	Odds Ratio
PET	Positronenemissionstomographie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
REM	Rapid Eye Movement
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SNc	Substantia nigra, pars compacta
SNr	Substantia nigra, pars reticulata
STN	Nucl. subthalamicus (subthalamic nucleus)
SPECT	Single-Photon Emission Computer Tomography
TEE	Transösophageales ECHO
TTE	Transthorakales ECHO
VR	Valvuläre Regurgitation
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit hat sich zur Aufgabe gestellt, Einflussgrößen für Veränderungen an den Herzklappen unter besonderer Würdigung der Wirkungen des Ergot-Dopaminagonisten Cabergolin bei Patienten mit Parkinsonsyndromen zu untersuchen.

Die Einleitung ist in drei Teile gegliedert. Teil 1.1 stellt die Parkinsonkrankheit und den Stellenwert der Behandlung mit Dopaminagonisten vom Typ des Cabergolin dar.

Teil 1.2 führt Grundkonzepte der Herzklappenveränderungen auf und zeigt die verschiedenen Typen sowie die pathophysiologischen und ätiologischen Zusammenhänge.

Teil 1.3 beschreibt die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, indem zuerst die Vorarbeiten anderer Arbeitsgruppen dargestellt werden, woraus sich eigene Hypothesen und die Ziele der Arbeit ergeben.

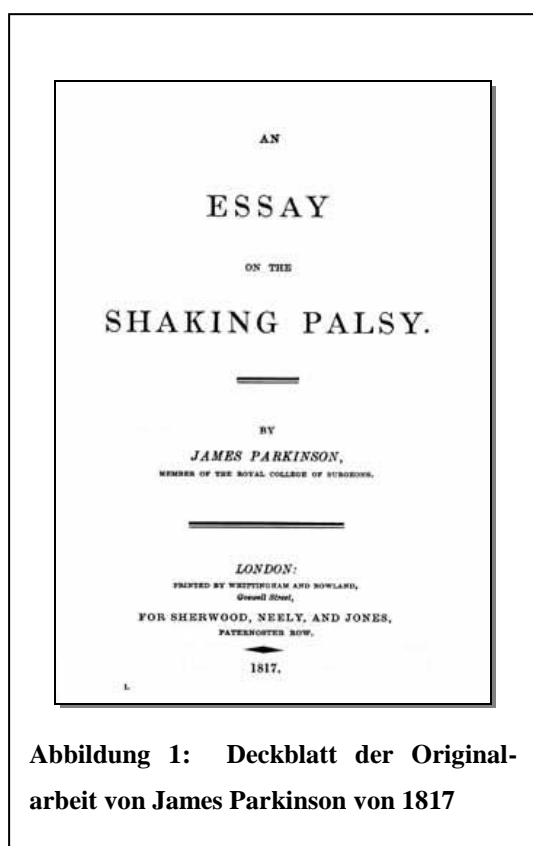


Abbildung 1: Deckblatt der Originalarbeit von James Parkinson von 1817

1.1 Von James Parkinsons Essay zur modernen Pharmakotherapie

Dieser Teil der Arbeit gründet sich auf Übersichtsarbeiten der aktuellen neurologischen Fachliteratur (25, S. 1-85, 90, S. 1021-7, 112, S. 961).

1.1.1 Leistung von James Parkinson

James Parkinson beschrieb die Erkrankung, die nach ihm als Morbus Parkinson (MP) benannt wurde, bereits 1817 umfassend mit ihren Kardinalsymptomen Tremor, Rigor und Akinese (94, S. 2ff). Die Kardinalsymptome herrschen in unterschiedlicher Ausprägung vor und können von weiteren Symptomen begleitet sein. Beim MP

tritt im Krankheitsverlauf eine Störung der gleichgewichtsregulierenden Reflexe, auch als posturale Instabilität bezeichnet, hinzu. Eine Reihe von unterschiedlichen Krankheitsbildern werden heute unter der Bezeichnung Parkinson-Syndrom zusammengefasst, die teilweise durch ein lediglich in Aspekten vergleichbares klinisches Bild gekennzeichnet sind.

1.1.2 Ätiologische Klassifikation der Parkinson Syndrome

In 20-30% der Fälle ist das Parkinson-Syndrom symptomatischer Genese oder die Manifestation einer anderen neurodegenerativen Erkrankung. Kasten 1 fasst unterschiedliche Ätiologien zusammen.

1. Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS) = M. Parkinson

2. Parkinson Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen

- progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
- Multisystem-Atrophie (MSA)
- cerebellärer Typ (C-Typ)
- Parkinson Typ (P-Typ)
- kortikobasale Degeneration (CBD)

3. Symptomatische Parkinson Syndrome

- Medikamenten-induziert, z. B. Neuroleptika, Antiemetika (z.B. Metoclopramid, nicht Domperidon), zentral wirksame Antihypertensiva (z.B. Reserpin), Calcium-Antagonisten (Flunarizin, Cinnarizin), Lithium, Valproat (diffuser Hirnschaden)
- vaskulär
- posttraumatisch
- hypoxisch
- metabolisch
- Morbus Wilson
- Hypoparathyreoidismus
- Toxin-induziert, z. B. Mangan, Kohlenmonoxid, MPTP
- infektiös: viral (incl. HIV), bakteriell, fungal, parasitisch
- postenzephalitisch (von Economo Enzephalitis, vorwiegend historisch)
- andere (subakut sklerosierende Panenzephalitis, Creutzfeld-Jakob-Krankheit, Morbus Whipple u.a.)

Kasten 1: Ätiologische Klassifikation der Parkinsonsyndrome

1.1.3 Symptomatik und Phänomenologie

Legt man pathologische Untersuchungen und PET Studien zugrunde, geht der motorischen Manifestation des IPS eine präklinische Phase voraus. Durch die motorischen Symptome sind

die Patienten vor allem in ihrer Beweglichkeit beeinträchtigt. Aber diesen motorischen Beeinträchtigungen können unspezifische Symptome bereits um Jahre vorausgehen, und auch das Vollbild der Erkrankung ist von nicht motorischen Symptomen begleitet.

1.1.3.1 Prodromalsymptome

Unspezifische Prodromalsymptome des IPS sind zum Beispiel die Entwicklung zwanghafter Persönlichkeitszüge, depressive Verstimmung oder der Verlust des Geruchsinns. Übersensible Symptome, wie ein unspezifisches Unwohlsein in den Extremitäten ohne objektivierbare sensible Defizite, eine Restless-Legs-Symptomatik und einen Drang, sich zu bewegen, wird berichtet.

Diese eventuell schmerzhaften Missempfindungen in einer Extremität können Erstmanifestation sein und Muskel- und Gelenkerkrankungen simulieren oder werden häufig als rheumatische Beschwerden fehlgedeutet. Eine generalisierte, lokalisierte oder auch Tätigkeits-spezifische Ermüdbarkeit, eine Veränderung der Handschrift (z.B. Beim Schreiben kommt es zu Mikrographie.), kombiniert mit Schmerzen und der Vitalitätsverlust werden häufig dem allgemeinen Alterungsprozess zugeschrieben. Die Fehlinterpretation der Beschwerden verzögert die Diagnosestellung regelhaft um mehrere Monate und führt zu Fehlbehandlungen.

1.1.3.2 Motorische Symptomatik

Die motorischen Manifestationen sind die Trias *Akinese*, *Rigor* und *Ruhetremor* und eine progrediente Gangstörung mit posturaler Instabilität. Nach überwiegend motorischer Symptomatik werde Patienten mit MP klinisch in vier Verlaufsformen eingeteilt: akinetisch-rigider Typ, Äquivalenz-Typ, Tremordominanz-Typ und monosymptomatischer Ruhetremor-Typ.

Akinese

Historisch wurde die Akinese in drei Unterformen unterteilt. Die Bewegungsverlangsamung wurde als Bradykinese beschrieben und die Verminderung der Bewegungsamplitude und Spontanbewegungen als Hypokinese. Die Hemmung des Bewegungsbeginns wird mit dem Begriff Akinese bedacht.

Aus pathophysiologischen Gesichtspunkten gilt heute die bradykinetische motorische Störung als wesentliches Korrelat des Dopamindefizites der Substantia nigra (10, S. 2131). Störungen des Bewegungsbeginns treten meistens erst im Verlauf der Parkinsonerkrankung

auf und sind daher eher Ausdruck der fortschreitenden Neuropathologie mit Übertritt auf corticale Strukturen (19, S. 201).

Rigor

Rigor bezeichnet die typische Muskeltonusstörung des Parkinsonkranken, die subjektiv als Steifigkeit empfunden wird. In der klinischen Untersuchung findet sich ein charakteristischer gleichmäßig zäher Widerstand, der mit dem Biegen eines Bleirohres verglichen wurde. Überlagern sich Rigor und Tremor, kann das kennzeichnende Zahnradphänomen festgestellt werden. Im Unterschied zur Spastizität ist der Dehnungswiderstand des Rigor geschwindigkeitsunabhängig. Klinisch bedeutsam ist die Testung des Rigors, um unmittelbare Veränderungen des Muskeltonus, z.B. im operativen Setting der DBS, festzustellen.

Tremor

Typischerweise ist der Tremor ein Ruhetremor von 4-6Hz, der unilateral beginnt und sichtbar wird, wenn die Extremität in Ruhe ist. Ein latenter Ruhetremor kann bei mentaler Belastung manifest werden oder ein bereits manifestes Zittern kann hierunter an Amplitude zunehmen. Definitionsgemäß sollte der Tremor bei Initiation einer Bewegung sistieren, auch verschwindet er im Schlaf. Meist ist die distale obere Extremität betroffen, selten Kinn oder Kopf. Tritt im langjährigen Krankheitsverlauf kein Tremor auf, sollte differentialdiagnostisch an andere Parkinson-Varianten gedacht werden. Zum Ruhetremor kann in allen Krankheitsstadien ein höherfrequenter Haltetremor hinzutreten. Etwa 15-20% der Patienten entwickeln keinen Tremor(36, S. 380).

Gangstörung und posturale Instabilität

Gang- und Haltungsabnormalitäten werden als viertes Kardinalsymptom benannt. Der Parkinsongang ist durch eine gebundene, gebeugte Haltung und einen kleinschrittigen Gang gekennzeichnet. Typisch, aber nicht pathognomonisch ist auch Festination (sich beschleunigender, kleinschrittiger Gang) und Freezing bei Gehbeginn, Drehungen und der Passage von engen Stellen (46, S. 905).

1.1.3.3 Neuropsychiatrische Symptomatik

Depression und Angst

Depressionen sind überzufällig ein den Krankheitsverlauf verkomplizierendes Syndrom und stellen unabhängig von den motorischen Beeinträchtigungen einen entscheidenden Faktor für die Lebensqualität dar (77, S. 216). Die Depressionen sind mit Angststörungen kombiniert. Da zwischen Depression und motorischer Beeinträchtigung kein direkter Zusammenhang besteht und die Depression stärker ausgeprägt ist als bei vergleichbar motorisch beeinträchtigenden chronischen Krankheiten, ist von einer pathogenetisch krankheitsimmanenten Ursache auszugehen, die am ehesten durch das dopaminerge Defizit und den Mangel anderer monoaminerg Neurotransmitter bedingt ist. Dafür spricht, dass mittels PET-Untersuchung eine niedrigere Metabolisierungsrate als bei Parkinson-Patienten ohne Depression und gesunden Kontrollpersonen gefunden wurde. Außerdem fand sich der Hypometabolismus im Nucleus caudatus und im orbitofrontalen Kortex, während bei Depressionen im Rahmen affektiver Störungen der dorsolaterale frontale Kortex betroffen ist (86, S. 57). Da es im Rahmen der Erkrankung zu Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen oder Erschöpfbarkeit, aber auch zu psychomotorischer Verlangsamung oder mimischer Starre kommt, ist die Diagnose schwierig und auf die Erfassung von subjektiv erlebten, depressiven Kognitionen und Affekten angewiesen. Schuldgefühle und Selbstvorwürfe sind hingegen untypisch.

Demenz

Falls früh im Verlauf eine Demenz im Vordergrund steht, so gilt dies als Ausschlusskriterium eines IPS (49, S. 33, 70, S. 181). Auszuschließen sind dann andere Demenzursachen, die mit einem Parkinson-Syndrom assoziiert sind. Durch spezifische neuropsychiatrische Untersuchungen lassen sich kognitive Defekte, die vor allem Aufmerksamkeit, Gedächtnis, optisch-räumliche Fähigkeiten und kognitive Geschwindigkeit betreffen, bereits früh fassen (60, S. 1327). Nach einer prospektiven norwegischen Studie entwickeln 75% der IPS-Patienten nach acht Jahren eine Demenz. Als Risikofaktoren konnten die akinetisch-rigide Form sowie frühe Halluzinationen identifiziert werden (2, S. 387, 64, S. 837).

1.1.3.4 Autonome Symptome

Falls früh im Verlauf die Symptome einer autonomen Dysfunktion mit symptomatischer orthostatischer Dysregulation, Potenzstörung und Blasenentleerungsstörung mit oder ohne

Inkontinenz in den Vordergrund treten, so ist die Differentialdiagnose einer Multisystematrophie in Erwägung zu ziehen. Allerdings ist die Entwicklung vegetativer Symptome auch im Verlauf des IPS eine häufige Komplikation. Die frühe und schwere Entwicklung autonomer Symptome spricht aber eher für MSA. Eine Sialorrhoe ist meist durch die bradykinetische Dysphagie verursacht, schwere Dysphagien werden nur in fortgeschrittenen Fällen beobachtet.

Ausgehend von der Wirkung auf die Sialorrhoe der Patienten erfolgten die ersten Behandlungsversuche der Parkinsonkrankheit mit Anticholinergika im 19. Jahrhundert unter der Vorstellung, dass ein anticholinerg wirksames Prinzip wie das Alkaloid Scopolamin auch motorische Wirkungen erzielen könne (93, S. 1).

1.1.4 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung des MP erfolgt klinisch. Durch genaue Beachtung der Kardinalsymptome bei Anamnese und klinischer Untersuchung lassen sich Fehldiagnosen des IPS vermeiden. Da die Erkrankung in ihrer Frühphase oft unspezifische Symptome bietet, ist ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen in Erwägung zu ziehen und die Diagnose im Verlauf zu verifizieren. Differentialdiagnostische Ausschlussdiagnosen sind in Kasten 2 zusammengefasst.

- Depression
- demenzielle Erkrankungen: M. Alzheimer, M. Pick, Lewy-Körper-Erkrankung
- muskulo-skelettale Erkrankungen: Schulter-Arm-Syndrom, Lumbago, Arthrose, Polymyalgia rheumatica
- essentieller Tremor
- Normaldruck-Hydrocephalus

Kasten 2: Differentialdiagnostische Ausschlussdiagnosen

Wenn es zu einem akinetisch-rigiden Syndrom in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter kommt, sind weitere Differentialdiagnosen von Relevanz, die in Kasten 3 genannt werden.

- medikamentös-toxisch, z.B. Tetrabenazin, Risperdal, Kaliumpermanganat-Intoxikation
- athetoide Zerebralparese
- erblich: autosomal-rezessives juveniles Parkinson-Syndrom (AR-JP)
- Morbus Wilson. Bei Beginn der Symptome vor dem 50. Lj. sollte schon der Verdacht grundsätzlich eine laborchemische Abklärung mittels Bestimmung des Kupfers und des Coeruloplasmin im Serum und eine Inspektion der Iris (Kayser-Fleischer Ring) mittels Spaltlampen-Examination nach sich ziehen.
- choreoathetotische neuroaxonale Dystrophie (früher Morbus Hallervorden-Spatz)
- progressive Pallidum-Atrophie
- Morbus Huntington (Westphal Variante)

Kasten 3: DD akinetisch-rigider Syndrome bei jungen Menschen

Zur klinischen Diagnose werden symptomatische Ursachen des Parkinson Syndroms ausgeschlossen und das IPS von Parkinson Syndromen anderer Ursächlichkeit abgegrenzt. Hierfür sind eine Reihe von Symptomen oder anamnestischen Hinweisen hilfreich, die beim IPS als atypisch gelten (s. Kasten 4).

- fehlende L-Dopa Responsivität
- frühes Auftreten von autonomen Störungen, kognitiver Beeinträchtigung, posturaler Instabilität mit Stürzen
- atypischer Verlauf
- symmetrischer Beginn, strenge Symmetrie nach 3 Jahren
- rasche Progredienz
- schrittweise Verschlechterung
- anhaltende Remission
- atypische Symptome (nicht-nigrostriataler Genese): untypischer Tremor (z.B. "Flügel-schlagend" bei Morbus Wilson), cerebelläre Zeichen, Pyramidenbahnzeichen, bulbäre Zeichen (Dysarthrie, Dysphagie), ausgeprägter Antecollis, Stimulus-sensitiver Myoklonus, Apraxie "nutzlose", wandernde Extremität (alien limb), supranukleäre Blickparese, Kayser-Fleischer-Kornealring
- Hinweise auf symptomatische Genese: SHT-Anamnese, Enzephalitis-Anamnese, Medikamenten-induziert: Neuroleptika, Antiemetika (z.B. Metoclopramid, selten Domperidon), Ca-Antagonisten (Flunarizin, Cinnarizin), zentral wirksame

Antihypertensiva (z.B. Reserpin), Lithium, Valproat, Toxin-induziert: Mangan, Kohlenmonoxid, MPTP (Methylphenyltetrahydropyridin)

- erkrankte Familienangehörige (5 - 15% von IPS haben pos. FA)
- cerebraler Tumor
- Hydrocephalus communicans.

Kasten 4: Symptome oder anamnestische Hinweise bei atypischem Parkinsonsyndrom

1.1.4.1 Bildgebung

Morphologische Bildgebung

Verfahren zur morphologischen Bildgebung sind im Rahmen der Diagnostik bei typischer Klinik und gutem therapeutischen Ansprechen nicht nötig. Allenfalls dienen sie zum Ausschluss anderer Ursachen des Parkinson Syndroms. Im kraniellen Computertomogramm (cCT) zeigen sich Hydrocephalus, Raumforderungen, lakunäre Infarkte im Basalganglienbereich und Basalganglien-Kalzifikationen (Fahr Syndrom, Hypoparathyreoidismus). Im Magnetresonanztomogramm (MRT) zeigen sich eventuell im fortgeschrittenen Stadium charakteristische Befunde bei der MSA (hypointense Areale im Putamen und/oder hyperintenser lateraler Rand des Putamen (T2), Atrophie des Putamen und Atrophie von Pons und Kleinhirn bei MSA-C) und der PSP (Atrophie des Mittelhirns).

Funktionelle Bildgebung

Die Single-Photon Emission Computer Tomography (SPECT) mit dem FP-CIT-Liganden (DatScan) (7, S. 503) stellt den Dopamintransporter der präsynaptischen nigrostriatalen Terminalen in vivo dar, der beim IPS und den atypischen Parkinson-Syndromen der MSA, PSP und CBD in seiner Bindungsfähigkeit reduziert ist, während hingegen das bei Neuroleptika-induzierten, vaskulären Parkinson-Syndromen oder beim essentiellen Tremor nicht der Fall ist. SPECT mit ¹²³Iodobenzamid (IBZM) lässt einen Rückschluss auf die Dichte postsynaptischer D2-Rezeptoren zu, die beim unbehandelten IPS normal oder leicht erhöht sind, leicht reduziert nach chronischer L-Dopa-Behandlung und deutlicher reduziert nach Behandlung mit Dopamin-Agonisten.

Die Positronenemissionstomographie (PET) des dopaminergen Systems ist Gegenstand aktueller Forschung. Zur Differenzierung zwischen Lewy-Körperchen-Demenz und Alzheimer-Demenz kann eine Stoffwechseluntersuchung mit FDG-PET oder F-Dopa-PET jedoch schon beitragen (65, S. 79).

Im transkraniellen Ultraschall-B-Bild zeigt sich beim IPS eine Hyperechogenität der Substantia nigra, die sich bei den nicht-idopathischen Parkinson-Syndromen (mit Ausnahme der CBD) nicht findet (12, S. 684).

1.1.4.2 Diagnostische Sicherheit

Beim IPS werden drei Ebenen diagnostischer Sicherheit unterschieden.

1. Ein IPS ist *klinisch möglich*, wenn es sich um eine progressive Erkrankung mit Akinese und mindestens einem weiteren der Symptome Ruhetremor und Rigor bei Abwesenheit von atypischen Symptomen handelt.
2. Die Parkinson-Erkrankung ist *wahrscheinlich*, wenn die Kriterien wie bei möglichem IPS sowie mindestens zwei der folgenden Zeichen: deutliche Besserung unter L-Dopa, L-Dopa-induzierte Fluktuationen oder Dyskinesien, asymmetrische Symptomatik vorliegen.
3. *Gesichert* ist ein IPS bei vorliegenden Kriterien eines wahrscheinlichen IPS und einer Bestätigung durch Autopsie.

In prospektiven klinisch-neuropathologischen Hirnbankstudien und Fallzusammenstellungen mit retrospektivem Einsatz der klinischen diagnostischen Kriterien fehlen bei der neuropathologischen Untersuchung die charakteristischen Veränderungen in bis zu 20% der als IPS diagnostizierten Fälle von Parkinson-Syndromen (70, S. 181). Allerdings stimmt in spezialisierten Zentren die klinische Diagnose IPS in über 90% der Fälle mit der später gestellten neuropathologischen Diagnose überein: Bei einer Gesamtzahl von 79 Patienten kam es zu insgesamt 7 falsch negativen Diagnosen gegenüber 72 zu Lebzeiten korrekt gestellten IPS-Diagnosen. Der relativ höhere Anteil an falsch negativen Diagnosen lässt eine weit breitere Klinik des IPS vermuten, als man bisher annimmt (69, S. 861).

1.1.5 Neuropathologische Korrelate

1.1.5.1 Ubiquitin und α -Synuklein

Der fortschreitende Verlust dopaminerger Neurone beim MP betrifft vor allem den ventrolateralen Teil der Substantia nigra pars compacta (44, S. 2283f). Früher im Krankheitsverlauf sind wohl zuerst im motorischen Kern des X. Hirnnervs und dann in weiteren Regionen intrazytoplasmatische eosinophile Einschlusskörperchen zu finden, die neben zahlreichen anderen Proteinen und Lipiden vor allem aus fibrillärem α -Synuklein

bestehen, den sogenannten Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten (19, S. 201, 52, S. 745, 119, S. 839).

1912 beschrieb der deutsche Neurologe und Neuropathologe Friedrich Heinrich Lewy diese Einschlusskörperchen in Linsenkern und Substantia nigra (80, S. 52), die heute als wichtigstes neuropathologisches Korrelat der Erkrankung gelten und als „Lewy-Körperchen“ bezeichnet werden. Es bedurfte allerdings der erneuten Beschreibung durch die Arbeitsgruppe um Andrew Lees am Queens Square in London, um sie ins kollektive Bewusstsein der Parkinson-Forschung aufzunehmen (51, S. 1131, 53, S. 27). Diese charakteristischen Veränderungen finden sich auch in vielen anderen Teilen des Nervensystems, insbesondere im Kortex, dem Nucleus basalis Meynert, im Locus coeruleus und den sympathischen Ganglien.

Heiko Braak aus Frankfurt entwickelte ein Krankheitsmodell, wonach sich die Lewy-Pathologie anhand eines typischen zeitlichen Musters im Gehirn auszubreiten scheint. Zunächst sind der Bulbus olfactorius und die kaudalen Hirnnervenkerne, insbesondere der dorsale Vagus Kern, betroffen. Diese Veränderungen könnten die nicht-motorischen Symptome wie Riechstörungen, REM-Schlafverhaltensstörungen und autonome Dysfunktion erklären. Erst später im Verlauf betreffen die Veränderungen auch die Substantia nigra und die Raphe-Kerne des Mittelhirns, um im weiteren limbische, meso- und neokortikale Strukturen zu erreichen, welche möglicherweise ein Korrelat der dann auftretenden Parkinson-Demenz darstellen (19, S. 201). Die vorwiegend betroffenen nigralen Neurone der Substantia nigra pars compacta projizieren vornehmlich ins Striatum, infolgedessen es beim IPS dort zu einem Mangel an Dopamin kommt. Klinisch manifest wird ein Parkinson-Syndrom, wenn etwa die Hälfte der dopaminergen Neurone untergegangen bzw. der striatale Dopamin-Gehalt um 70-80% vermindert ist (15, S. 415).

1.1.5.2 Ursachen der Neurodegeneration

Nimmt man die erblichen Formen der Erkrankung aus, sind die Ursachen des degenerativen Prozesses unbekannt. Nach gegenwärtiger Auffassung dürfte es sich um ein Zusammenwirken von genetischer Prädisposition (83, S. 191, 122, S. 1765) und Umwelteinflüssen handeln. Gegenstand mehrerer epidemiologischer Studien war es, exogene ätiologische Faktoren zu identifizieren. Ländliche Umgebung, Pestizid-Exposition und Schädel-Hirn-Trauma scheinen Risikofaktoren darzustellen (56, S. 1346, 123, S. 427),

während hingegen Zigarettenrauchen, Alkohol- und Kaffeekonsum negativ mit dem Auftreten eines IPS assoziiert sind (8, S. 1350, 124, S. 581).

In 5-10% der Fälle wird ein Parkinson-Syndrom durch Mutation in bestimmten Genen verursacht und autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt (48, S. 363). Abgesehen davon, dass der Erkrankungsbeginn bei erblichen Formen meist deutlich früher ist (Ausnahmen: LRRK2-Mutationen und Duplikationen), sind die Patienten klinisch nicht von denen mit einem sporadischen Parkinsonsyndrom zu unterscheiden.

Gen	Vererbung	Erkrankungsbeginn	Chromosom	Genprodukt	Pathologie	Besonderheiten
PARK1	AD	40	4q21	α -Synuklein	nigrale Degeneration mit Lewy-Körperchen	Punktmutationen: gleicht IPS, häufig Demenz
PARK2	AR	20-40	6q25	Parkin	nigrale Degeneration meist ohne Lewy-Körperchen	früher Beginn, L-Dopa-induzierte Dyskinesien, Besserung durch Schlaf, Fuß-Dystonie
PARK3	AD	60	2p13	unbekannt	nigrale Degeneration mit Lewy-Körperchen, Plaques und Tangles	gleicht IPS
PARK4	AD	30-50	4q21	α -Synuklein	nigrale Degeneration mit Lewy-Körperchen	Duplikationen und Triplikationen, variabler Erkrankungsbeginn, häufig Demenz
PARK5	AD	50	4p14	Ubiquitin, C-terminale Hydrolase L1	kein Bericht	gleicht IPS
PARK6	AS	30-40	1p35-36	PINK1	kein Bericht	früher Beginn, tremordominant
PARK7	AS	30-40	1p36	DJ-1	kein Bericht	früher Beginn, Dystonie, psychische Auffälligkeiten
PARK8	AD	60	12cen	LRRK2	nigrale Degeneration, α -Synuklein- und Tau-Pathologie	gleicht IPS

PARK10	AD (?)	50-60	1p32	unbekannt	kein Bericht	
PARK11	AD (?)	spät	2q34	unbekannt	kein Bericht	

Tabelle 1: Genetisch bedingte Parkinsonsyndrome. AR autosomal- rezessiv, AD autosomal-dominant

1.1.5.3 Genetische Untersuchungen

Bei familiärem Parkinson-Syndrom kann eine genetische Untersuchung sinnvoll sein, da bis zu 15% der Patienten mit einer autosomal-dominanten Familienanamnese Mutationen im LRRK2-Gen haben (11, S. 3000). Bei Patienten mit sehr frühem Krankheitsbeginn, das heißt vor dem 40. Lebensjahr, finden sich Mutationen in den rezessiven Parkinson-Genen Parkin, PINK1 und DJ-1. Wenn sich der klinische Hinweis auf ein Fragiles-X-Tremor-Ataxie-Syndrom ergibt, kann dies durch eine genetische Untersuchung abgegrenzt werden.

1.1.6 Epidemiologie

1.1.6.1 Krankheitsbeginn

Das IPS beginnt durchschnittlich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Bei seltenem Erkrankungsbeginn vor dem 30. Lebensjahr ist grundsätzlich ein hereditäres Parkinsonsyndrom zu bedenken. 10% der Patienten erkranken vor dem 40. Lebensjahr, 30% vor dem 50. Lebensjahr und 40% zwischen dem 50. und 60. (125, S. 341). Eine Altersgrenze existiert nicht. Die Geschlechterverteilung ist mit epidemiologischen Studien nicht sicher zu klären, wobei von annähernder Gleichverteilung auszugehen ist (68, S. 427). Einzelne Studien haben allerdings auch eine Geschlechterwendigkeit mit 1,5-2fach häufigerem Auftreten bei Männern festgestellt (112, S. 961).

1.1.6.2 Inzidenz

Die Inzidenz des IPS ist von der der unspezifischen Parkinsonsyndrome zu trennen. Eine longitudinale Studie aus Olmsted County in Minnesota, USA erbrachte eine Inzidenz von 10,8:100000, dabei zeigt die Altersverteilung einen kontinuierlichen Anstieg mit dem Lebensalter von 1,3:100000 in der Gruppe der 30- bis 49-Jährigen, bis hin zu 93,1:100000 in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen (18, S. 1214). Die Inzidenz in einer niederländischen Kohorte, in der 6800 Probanden prospektiv untersucht wurden, betrug 30:100000 in der Gruppe der 55- bis 65-Jährigen und stieg auf 440:100000 in der Gruppe der über 85-Jährigen (32, S. 1240).

1.1.6.3 Prävalenz

Die Prävalenz ist, was die Alterszunahme betrifft, mit der Inzidenz vergleichbar und liegt bei 100-200:100000. Eine aufwendige Studie aus Ost-Boston kommt zu einer Prävalenz von 10% in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen und von 40% in der Gruppe der über 85-Jährigen (9, S. 71). In dieser Studie wurde keine Trennung zwischen IPS und anderen Parkinsonsyndromen vorgenommen, was die relativ breite Streuung der Prävalenz in anderen epidemiologischen Untersuchungen erklärt. Nach einer populationsbasierten Erhebung liegt die Prävalenz in Europa bei den über 65-Jährigen bei 1800:100000 und bei den über 85-Jährigen bei über 2600:100000 (34, S. S21). Niedrigere Prävalenzraten wurden in Japan und China gefunden und liegen mit 0,05% in Afrika am niedrigsten (81, S. 655, 92, S. 340, 111, S. 645).

1.1.6.4 Überlebenszeit

Eine britische Studie von 1992 untersucht die Dauer der Krankheit in der Bevölkerung (121, S. 443). Bei den 374 betrachteten Patienten variiert die Erkrankungsdauer zwischen 0 und 42 Jahren und liegt im Median bei sechs Jahren. Acht Prozent dieser Patienten haben die Krankheit seit mehr als 20 Jahren.

Um die Schwere des IPS zu beschreiben, haben Hoehn und Yahr 1967 eine der ersten Beurteilungsskalen vorgestellt. Die Hoehn und Yahr Skala umfasst fünf Stufen, von der einseitigen Erkrankung (Stadium I) bis zum Stadium V, in dem der Patient entweder an das Bett oder den Rollstuhl gefesselt ist (68, S. 427). Damit wurde eine mediane Erkrankungsdauer ab Krankheitsbeginn vorgestellt, die im Stadium I bei drei Jahren und im Stadium V bei 14 Jahren lag. 28% der Patienten mit einem Parkinson-Syndrom waren fünf Jahre nach Krankheitsbeginn behindert oder verstorben. Nach fünf bis neun Jahren verdoppelt sich dieser Anteil auf 61%. Nach zehn bis 14 Jahren liegt der Anteil behinderter oder verstorbener Patienten bei 83% und erreicht fast 90% nach 15 Jahren. Die durchschnittliche Überlebenszeit von Parkinson-Patienten, die vor 1950 erkrankten, ist mit 18 Jahren angegeben (100, S. 429). In diese Überlebenszeit gingen die Daten von Patienten ein, die an einem postenzephalitischen Parkinson-Syndrom litten, das sich an die Encephalitis lethargica, eine Komplikation der Spanischen Grippe, anschließt.

Zwanzig Jahre später veröffentlichten Hoehn und Yahr Daten, aus denen hervorgeht, dass eine Behandlung mit Levodopa jedes Krankheitsstadium um etwa drei bis fünf Jahre

verlängert (67, S. 457). Die Einführung von Levodopa führte zu einer deutlich reduzierten Mortalität, und es konnte gezeigt werden, dass der frühzeitige Beginn der Levodopatherapie einem späten Beginn überlegen ist, zieht man die Lebenserwartung als Parameter heran (39, S. 8). Dennoch lassen jüngere Untersuchungen den Schluss zu, dass die Sterberate bei Patienten mit IPS trotz dopaminerger Therapie bis um den Faktor 1,8 erhöht ist. Das betrifft vor allem die Patientengruppe mit dementieller Entwicklung und die Patienten, die im Langzeitverlauf der Erkrankung Symptome entwickeln, die schlecht oder gar nicht auf dopaminerge Stimulation ansprechen, wie posturale Störungen mit häufigen Stürzen oder Dysphagie (32, S. 1240, 63, S. 190ff). IPS-Patienten haben ein 4,6fach erhöhtes Risiko, auf eine institutionelle Pflegeeinrichtung angewiesen zu sein. (13, S. S24). Prognostisch am günstigsten verläuft der tremor-dominante Subtyp des IPS (100, S. 429).

Die vier häufigsten Todesursachen unterscheiden sich nicht von denen der Normalbevölkerung: kardiovaskuläre Erkrankungen, maligne Tumore, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Bronchopneumonien. Signifikant häufiger als in der Normalbevölkerung kommt es bei IPS-Patienten aufgrund der krankheitsassoziierten Immobilisierung zu interkurrenten Infektionen (z.B. des harnableitenden Systems), infizierten Dekubiti und Unfällen, Traumen und Operationen als Todesursachen (68, S. 427, 106, S. 236).

1.1.6.5 Epidemiologie für München, Bayern und Deutschland

Setzt man die Ergebnisse der Arbeiten von de Lau und Bower sowie die Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes für 2006 als Berechnungsgrundlage voraus, so ergeben sich für München circa 140 Neuerkrankungen pro Jahr. Bayernweit entspricht das 1350 Neuerkrankten pro Jahr, deutschlandweit ergeben sich 8890 Neuerkrankungen. So lassen sich für München etwa 1942 betroffene Personen, in Bayern 18739 und in Deutschland 123500 ermitteln. Die deutsche Parkinsonvereinigung geht von 240000 bis 280000 Erkrankten in Deutschland aus (1, S. 01.06.2009, 24, S., 33, S. 2143, 34, S. S21, 112, S. 961).

1.1.7 Pathophysiologie des M. Parkinson

1.1.7.1 Die Entdeckung der Neurotransmitter-Störung

Die Behandlung der Parkinson-Erkrankung war bis in die sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts empirisch und allein auf zufällige Entdeckungen begründet. Die ersten Behandlungsversuche der Parkinsonkrankheit, damals noch Paralysis agitans genannt,

erfolgten mit Anticholinergika im 19. Jahrhundert. Ausgehend von der Wirkung auf den übermäßigen Speichelfluss der Patienten, spekulierte man, dass ein anticholinerg wirksames Prinzip wie das Alkaloid Scopolamin auch motorische Wirkungen erzielen könnte. Ebenso wurde die Behandlung mit Amantadin zufällig als wirksam entdeckt und deshalb klinisch etabliert.

Erst durch die Entwicklung von Tiermodellen änderte sich die empirische Behandlung. Auf der Basis von Läsionsexperimenten (Reserpin-Ratten), für deren Ergebnisse Carlsson den Nobelpreis erhielt, konnte in den sechziger Jahren des 20. Jahrhundert ein Durchbruch im Verständnis der Basalganglien erreicht werden. Der schwedische Pharmakologe Arvid Carlsson zeigte, dass Dopamin als eigenständiger Transmitter und Gegenmittel gegen Reserpin wirkt. Die Entdeckung, dass Reserpin und Chlorpromazin (früher als Neuroleptika eingesetzt), einen Parkinsonismus erzeugen können, war Voraussetzung für die Ergebnisse von der Forschungsgruppe um Carlsson. An dieser Stelle ist es wichtig, sich ins Gedächtnis zu rufen, dass man davon ausging, dass die neuroleptische Effizienz mit der Wahrscheinlichkeit korrelierte, ein medikamentöses Parkinson-Syndrom auszulösen. Carlssons halbseitiger Letter in Nature wird oft als der wichtigste Meilenstein in der Geschichte der Entdeckung der Wirkung des Dopamins als Neurotransmitter auf das extrapyramidale System zitiert (22, S. 1200).

Nachdem der erste Schritt in Richtung einer wirksamen Beeinflussung der motorischen Symptome durch die Identifizierung des Dihydroxyphenylalanins (DOPA) als Antagonist zu Reserpin gelungen war, veröffentlichte diese Gruppe bald darauf ihre Theorie, in der Dopamin als Neurotransmitter benannt und die mögliche Beteiligung an der motorischen Kontrolle diskutiert wurde (23, S. 471). In der Folge wurde die zelluläre Lokalisation von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin nachgewiesen und damit die Behauptung der Forscher allgemein anerkannt. Weitere Studien, wie zum Beispiel der Nachweis eines Dopamindefizits in den Gehirnen von Parkinsonpatienten (41, S. 1236), die verminderte Dopaminausscheidung im Urin (6, S. 1706) und die spektakuläre therapeutische Wirkung intravenös verabreichten DOPAs (16, S. 787) stützten die Theorie Carlssons. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit des L-Dopa wurden die Versuche, die Substanz intravenös zu verabreichen, allerdings wieder aufgegeben. Erst die orale Substitution in Dosen zwischen 1,5-12 Gramm, die 1967 von der Arbeitsgruppe um Cotzias eingeführt wurde, führte zu weiter gestiegenen klinischen Effekten und ermöglichten eine wirksame orale Therapie (29, S. 337). Damit konnte L-Dopa als klinisch anwendbare Therapie eingeführt werden (5, S. 59). Die Kombination von L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer, Benserazid oder Carbidopa, der

die periphere Umwandlung von L-Dopa in Dopamin außerhalb des Gehirns hemmt, brachte den endgültigen Durchbruch (99, S. 344).

1.1.7.2 Das MPTP-Tiermodell

Untersuchungen am Primatenmodell der Parkinson-Krankheit, dem MPTP-Parkinson-Tiermodell, führten zu einer neuen Sichtweise des Nucleus subthalamicus (STN). Die Grundlage für dieses Modell wurde 1979 zufällig durch die Aufarbeitung einer Krankengeschichte eines Chemiestudenten erreicht, der nach Applikation eines selbst synthetisierten Narkotikums eine Psychose, verbunden mit einem akinetisch-rigiden Syndrom, entwickelte, das relativ gut auf L-Dopa ansprach. Der Patient war später infolge Suizids gestorben; sein Gehirn wies eine massive Degeneration der Pars compacta der Substantia nigra auf (31, S. 249). Nachfolgend wurden zahlreiche weitere Fälle aufgedeckt. Als auslösendes Neurotoxin wurde das Meperidinanalogue MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin) identifiziert. (78, S. 979).

Im MPTP-Parkinson-Tiermodell kommt es zu einem selektiven Verlust der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta (SNc) mit entsprechender Abnahme von Dopamin im Striatum. Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivität in den Ausgangsstationen der Basalganglien mit resultierender Inhibition thalamokortikaler Neurone zunimmt. Läsionen im STN führten im MPTP-Affen zum Verschwinden aller wichtigen Parkinson-Symptome (Akinese, Tremor, Rigidität) und ebneten damit der STN-Stimulation den Weg (14, S. 1436).

Der Zusammenhang zwischen STN-Läsionen und Ballismus bzw. anderen Hyperkinesien ist vielschichtiger als anfangs vermutet. Unklar ist, ob die Läsionen im STN selbst oder nicht eher die STN-Region als Ganzes zusammen mit der anterodorsomedial gelegenen Zona incerta für die Induktion von Hyperkinesien verantwortlich sind. Mikroinjektionen des GABA-Antagonisten Bicucullin führten bei Ratten zu einer Überaktivität von STN-Neuronen, ohne Verschlechterung in den Indizes für Akinese und ohne Verlust an Spontanmotorik. Lediglich ein bestimmtes Verhalten, wie Schnüffeln und Lecken, nahm ab. Mikroinjektionen in die Zona incerta führten wiederum zu einer Zunahme der spontanen Lokomotion. Mikroinjektionen in beide Strukturen, STN und Zona incerta, lösten axiale Torsionen, hüpfenden Bewegungen sowie abnormale Kopf- und Extremitätenbewegungen aus (97, S. 8714).

1.1.7.3 Die funktionelle Anatomie des extrapyramidalen Systems

Das Wissen um eine Veränderung der Substantia nigra bei der Parkinson-Krankheit ist lange bekannt, dennoch konnte bis vor Kurzem nicht nachvollzogen werden, wie daraus eine akinetisch-rigide Bewegungsstörung entsteht. Erst eine Forschungslinie um die anatomisch und tierexperimentell arbeitenden Neurowissenschaftler Ann Young, Ann Graybiel und Mahlong DeLong konnten mit Tracertechniken die Binnenstruktur des Striatums aufklären und daraus die anatomische Grundlage der zwei Projektionswege in der Basalganglienschleife erarbeiten (95, S. 73). Die Vorstellung von basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreisen wurde im Tiermodell für hypo- und hyperkinetische Störungen erarbeitet und dann auf den Menschen übertragen (35, S. 281, 84, S. 514).

Auf die langjährigen Arbeiten von Alexander, Strick und DeLong geht ein Funktionsmodell der Basalganglien zurück, das die Grundlage für zahlreiche Hypothesen war und noch immer ist (3, S. 119, 4, S. 357). Es postuliert Schleifensysteme zwischen Kortex, Basalganglien, Thalamus und zurück zum Kortex, die für die Regulation von Motorik, Kognition und Emotion mitverantwortlich sind. Das Modell dieses neuronalen Netzwerks vereinte die Hirnfunktion Motorik in sich, aber auch andere Funktionen wie Emotion, Kognition und Verhalten und bietet bis heute ein dynamisches, sich weiterentwickelndes, an Komplexität zunehmendes Konzept (87, S. 358).

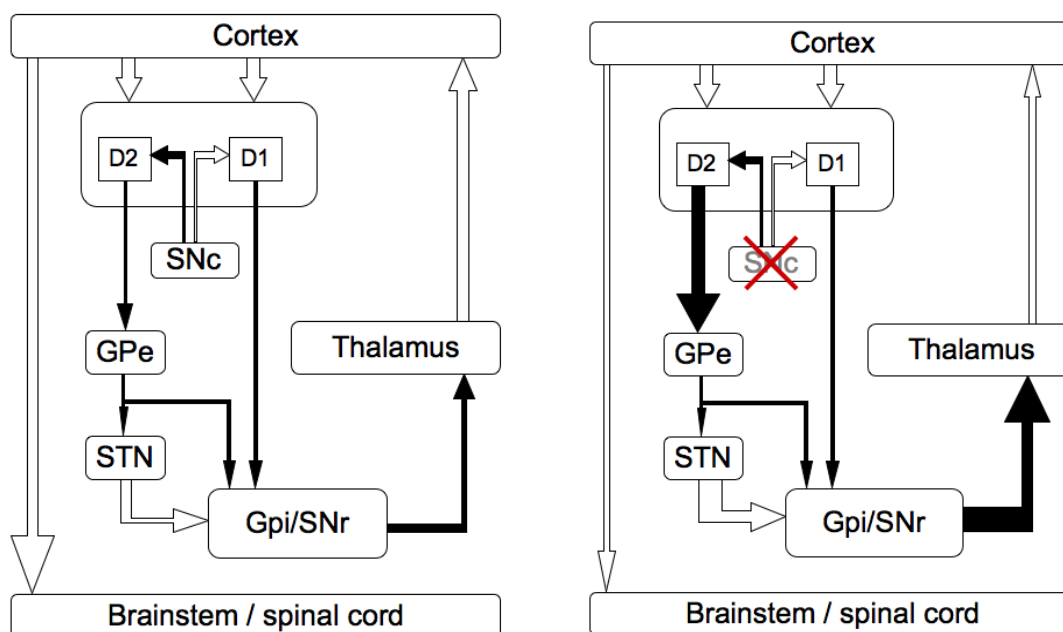


Abbildung 2: Vereinfachtes Basalganglienmodell (normal und bei MP) nach Alexander u. DeLong.

Die Basalganglien sind über eine Reihe von Regelkreisen an der Kontrolle der normalen motorischen, emotionalen und kognitiven Funktion beteiligt, die letztendlich in den Thalamus und die Großhirnrinde projizieren. Dopaminerge Neurone der Substantia nigra pars compacta konvergieren an Dendriten und Soma der mittelgroßen bedornten Neurone im Striatum (76, S. 163), die wiederum GABAerg efferent, direkt und indirekt, in das mediale Pallidum (GPi) und die Substantia nigra pars reticulata (SNr) projizieren.

SNr und GPi stellen die beiden wesentlichen Ausgangskerne der Basalganglien dar (26, S. S30), die an mehrere thalamische und Hirnstammkerne weiterleiten. Die direkte Verschaltung vom Striatum zu GPi/SNr ist monosynaptisch, während die indirekte Verschaltung Synapsen im lateralen Pallidum (GPe) und Nucleus subthalamicus miteinschließt.

Die Forschung der letzten Jahre lässt Zweifel an der Gültigkeit dieses Modells zumindest für das IPS entstehen (113, S. 330). Es lassen sich drei Argumentationslinien anführen. Erstens haben Studien zur transkraniellen Magnetstimulation (TMS) eine eingeschränkte Hemmung des Motorkortex gezeigt (105, S. 181, 120, S. 2289). Zweitens zeugen funktionelle Bildgebungsstudien von einer Überaktivität des Motorkortex (20, S. 451, 61, S. 558, 109, S. 394, 126, S. 163). Und als drittes und letztes Argument sind die Untersuchungen am bereits erwähnten MPTP-Affen anzuführen, die mehr auf eine Veränderung des Aktivierungsmuster als auf eine reduzierte Aktivität der Motorkortexneurone hinweisen (40, S. 177, 55, S. 4639, 132, S. 451).

1.1.8 Pharmakotherapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Da die vorliegende Arbeit die unerwünschten Nebenwirkungen eines Antiparkinsonpharmakons behandelt, wird nicht auf die nicht-pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten eingegangen (Physiotherapie, Neurochirurgie mit Tiefenhirnstimulation und Transplantation). Auch die anderen pharmakologischen Behandlungsoptionen mit COMT-Hemmern, MAO-B-Hemmern, anderen Dopaminagonisten, NMDA-Antagonisten und Anticholinergika finden keine ausführliche Erwähnung.

1.1.8.1 Indikation bei Behandlungsbeginn

Die verfügbaren Therapieansätze des IPS sind rein symptomatisch. Eine Behandlung der Symptome wird empfohlen, sobald die Erkrankung das Leben einschränkt oder sich

Konsequenzen für den Alltag in Beruf, Familie und Partnerschaft ergeben. Die Verzögerung der Pharmakotherapie, wie oft von Patienten praktiziert, führt zum akuten Verlust an Lebensqualität ohne bisher erwiesene Langzeitvorteile.

Für den Einsatz von Dopaminagonisten als initiale Monotherapie sprechen das Hinauszögern der Entwicklung von motorischen Wirkungsschwankungen und experimentelle Daten, die L-Dopa eine Verstärkung des oxidativen Stresses und damit eine theoretische Beschleunigung der Krankheitsprogression zuschreiben. Für L-Dopa spricht hingegen, dass es das Parkinsonmedikament mit dem günstigsten Verhältnis zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen ist.

Für weitere Details sei an dieser Stelle auf die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie verwiesen (<http://www.dgn.org/leitlinien-f-r-rzte.html>).

1.1.8.2 Klinische Aspekte zur Pharmakotherapie

Aspekte zur Behandlung mit L-Dopa

L-Dopa ist die direkte Vorstufe von Dopamin. Im Gastrointestinaltrakt wird es aktiv in die Blutbahn und von dort ins ZNS transportiert. Neutrale Aminosäuren konkurrieren um den spezifischen aktiven Transport über die intestinale Mukosa. Die Umwandlung in Dopamin in nigrostriatalen dopaminergen Nervenendigungen im Striatum erfolgt durch eine Decarboxylase für aromatische L-Aminosäuren. Die peripheren Wirkungen wie Übelkeit führen zu einer festen Kombination von L-Dopa mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (Benserazid oder Carbidopa).

Während zu Beginn der Behandlung mit L-Dopa eine dreimalige Gabe am Tag zu einer gleichmäßig anhaltenden Beweglichkeit führt, kommt es im Lauf der Jahre zu Wirkungsschwankungen (Fluktuationen). Diese können vorhersagbar von der L-Dopa-Einnahme abhängen oder nicht vorhersagbar von der L-Dopa-Einnahme unabhängig sein. Die vorhersagbaren Fluktuationen sind meist durch eine zu kurze L-Dopa-Wirkung mit einem Wiederauftreten/einer Verstärkung der Parkinson-Symptomatik gekennzeichnet. Man bezeichnet sie auch als wearing-off oder end-of-dose-Akinese. Treten Fluktuationen auf, so ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die Patienten mit Besserung der Parkinson-Symptomatik Dyskinesien entwickeln. Man geht von einem Auftreten der Fluktuationen durch ein Fortschreiten der Degeneration dopaminergere Terminalen mit zunehmend geringerer Dopamin-Speicherkapazität aus.

Die in Zusammenhang mit L-Dopa-Therapie auftretenden Dyskinesien werden in hyperkinetische, in der Regel schmerzlose, an den Extremitäten betonte choreatische Dyskinesien und schmerzhafte, langsame/fixierte Dystonien unterteilt. Bei Gesunden treten selbst nach akuter Gabe hoher L-Dopa-Dosen keine Dyskinesien auf. Wie bereits beschrieben, sinkt im Laufe der Erkrankung die Schwelle für das Auftreten von Dyskinesien. Zunächst kommt es nur zum Zeitpunkt des maximalen L-Dopa-Spiegels zu so genannten peak-dose-Dyskinesien. Später kann es während der gesamte on-Phase zu Dyskinesien kommen. Seltener ist eine biphasische Dyskinesie beim Anstieg und Abfall der wirksamen L-Dopakonzentration. Schmerzhafte Dystonien dagegen sind eher an die beginnende oder abklingende off-Phase geknüpft. Um Wirkungsfluktuationen zu vermeiden, kann man L-Dopa kontinuierlich über eine PEG ins Duodenum applizieren (91, S. 216).

Dopaminrezeptoren und Dopaminagonisten

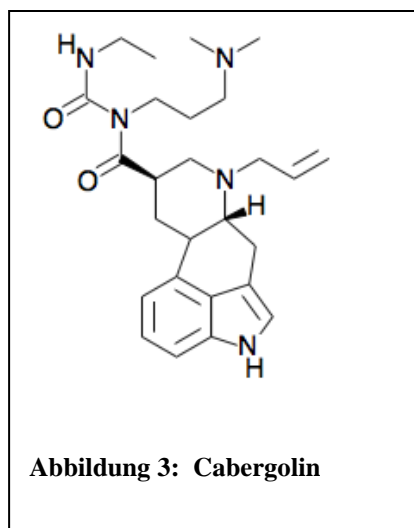
Dopaminrezeptoren lassen sich in zwei Klassen aufteilen, D1- und D2-Rezeptoren. Sie unterscheiden sich pharmakologisch durch ihre Interaktion mit der Adenylatcyclase. D1-Rezeptorstimulation aktiviert die Adenylatcyclase mit vermehrter cAMP-Bildung. D2-Rezeptorstimulation hat einen gegenteiligen Effekt. Die D3- und D4-Subtypen gehören zur Klasse der D2-Rezeptoren, während der D5-Rezeptor zur D1-Klasse zu zählen ist (116, S. 391). Striatale D1-Rezeptoren sind hauptsächlich auf Neuronen der direkten Verschaltung, D2-Rezeptoren auf Neuronen der indirekten Verschaltung zu finden (50, S. 1429). Dopamin wirkt sowohl exzitatorisch auf dem D1-Signalweg als auch inhibitorisch auf dem D2-Signalweg (27, S. 347).

Dopaminagonisten stimulieren direkt prä- und postsynaptische Dopaminrezeptoren, das heißt sie müssen nicht wie L-Dopa zuerst enzymatisch in die wirksame Form umgewandelt werden. Vorwiegend werden D2- und D3-Rezeptoren stimuliert, darüber hinaus hat jede Substanz ihr spezifisches Wirk- und Nebenwirkungsprofil und unterscheidet sich hinsichtlich ihrer Wirkdauer. Dopaminagonisten haben ihren festen Platz in der Pharmakotherapie des Parkinsonsyndroms. Historisch werden Dopaminagonisten in die Gruppe der Ergot-Agonisten, z.B. Bromocriptin, Cabergolin, und die Non-Ergot-Agonisten, z.B. Ropinirol und Pramipexol eingeteilt.

Aspekte der Behandlung mit Cabergolin

Cabergolin ist seit Mai 1997 als Cabaseril[®] zur Behandlung des M. Parkinson zugelassen. 2006 wurde die Zulassung aufgrund der Erkenntnisse, die Thema dieser Arbeit sind, eingeschränkt. Der aktuelle Text in der Fachinformation lautet: „Falls die Behandlung mit einem Dopaminagonisten in Betracht gezogen wird, ist Cabergolin als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson

- als Monotherapie
- als Zusatztherapie zu Levodopa zusammen mit einem Decarboxylasehemmer, wenn eine Therapie mit einem Nicht-Ergotamin-Dopaminagonisten nicht wirksam ist oder nicht vertragen wird. Die Therapie muss durch einen Spezialisten begonnen werden. Der Nutzen einer Langzeitbehandlung muss regelmäßig überprüft und dabei das Risiko



fibrotischer Reaktionen und Herzklappenveränderungen berücksichtigt werden.

Cabergolin mit dem chemischen Namen (8β)-N-[3-(dime-thylamino)propyl]-N-[(ethylamino) carbonyl]-6-(2-propenyl) ergoline-8-carboxamide stimuliert den D₂-Rezeptor. Seine Eliminationshalbwertszeit beträgt 63 bis 68 Stunden (45, S. 305ff). Das macht es zu einem idealen Medikament für die Spätphase des MP, in der Wirkungsschwankungen das vorherrschende Problem darstellen.

Therapie-limitierend sind die Nebenwirkungen, insbesondere die Exazerbation von Halluzinationen und Beinödeme. Weitere Nebenwirkungen sind Einschlafattacken, Müdigkeit, Verlängerung des Orgasmus, Impulskontrollverluststörungen wie Spielsucht u.a.

Marktentwicklung von Cabergolin 2003 bis 2008

Während die Anzahl der verkauften Tabletten (Krankenhausmarkt nicht berücksichtigt) für die Indikation Hyperprolactinämie konstant bleibt, bricht der Markt für die Indikation Anti-Parkinson zwischen Dezember 2006 und 2007 fast um die Hälfte ein. Gezeigt werden in der Tabelle 2 die Anzahl der verkauften Tabletten in den unterschiedlichen Indikationen für den Markt Deutschland.

Markt Deutschland	2003 (Tausend)	2004 (Tausend)	2005 (Tausend)	2006 (Tausend)	2007 (Tausend)	2008 (Tausend)
Cabergolin	15.397	16.842	20.068	15.350	11.243	7.743
Parkinson	14.867	16.330	19.495	14.760	10.649	7.129
Endokrinologie	530	512	573	590	594	614

Tabelle 2: Marktentwicklung von Cabergolin in Deutschland. Quelle: Ratiopharm

1.2 Herzklappenveränderungen unter Dopaminagonisten

Im folgenden wird zunächst auf die allgemeine Pathologie der Herzklappen eingegangen, um einen Überblick über Herzklappenfehler und ihren Folgen zu geben. Auf angeborene Fehlbildungen des Herzens und seiner Klappen wird nicht eingegangen. Dieser Teil der Arbeit gründet sich auf Übersichtsarbeiten der aktuellen internistischen Fachliteratur (89, S. 1401-6, 129, S. 978ff, 138, S. 777ff)

1.2.1 Erworbene Herzklappenfehler

Ursachen

Die häufigste Ursache erworbener Herzklappenfehler ist die rheumatische Endokarditis im Rahmen eines rheumatischen Fiebers. Davon ist überwiegend der linke Herzteil betroffen, v.a. die Mitralklappe (in 100% der Fälle), aber auch die Aortenklappe (in 25% der Fälle). In 10% der Fälle lässt sich auch eine Beteiligung der Triskupidalklappe nachweisen. Durch die Antibiotikatherapie bei infektiöser Endokarditis haben sich die ätiologischen Verhältnisse allerdings verschoben. Insgesamt hat sie eine wesentlich bessere Prognose. Auch ist das rheumatische Fieber seltener geworden, so dass zunehmend auch die mit Defekt verheilten infektiösen Endokarditiden Ursache eines erworbenen Klappenfehlers sind. Weitere Ursachen eines erworbenen Klappendefektes sind unten aufgeführt. (s.Tabelle 3 S. 31).

Pathogenese

Eine Stenose ist die Folge einer transversalen Schrumpfung und Verwachsung der Mitralsegel. Kommt es zu einer sagittalen Schrumpfung mit Verplumpung und Verkürzung der Sehnenfäden, hat das eine Klappeninsuffizienz zur Folge. Analog sind die Verhältnisse an der Aortenklappe zu betrachten. Die hämodynamischen Konsequenzen für das Herz und

den Kreislauf unterscheiden sich je nach Art des Klappenfehlers. Prinzipiell kann es zu Insuffizienzen (Schlusschwäche) oder Stenosen (Ausflusseinengung) kommen.

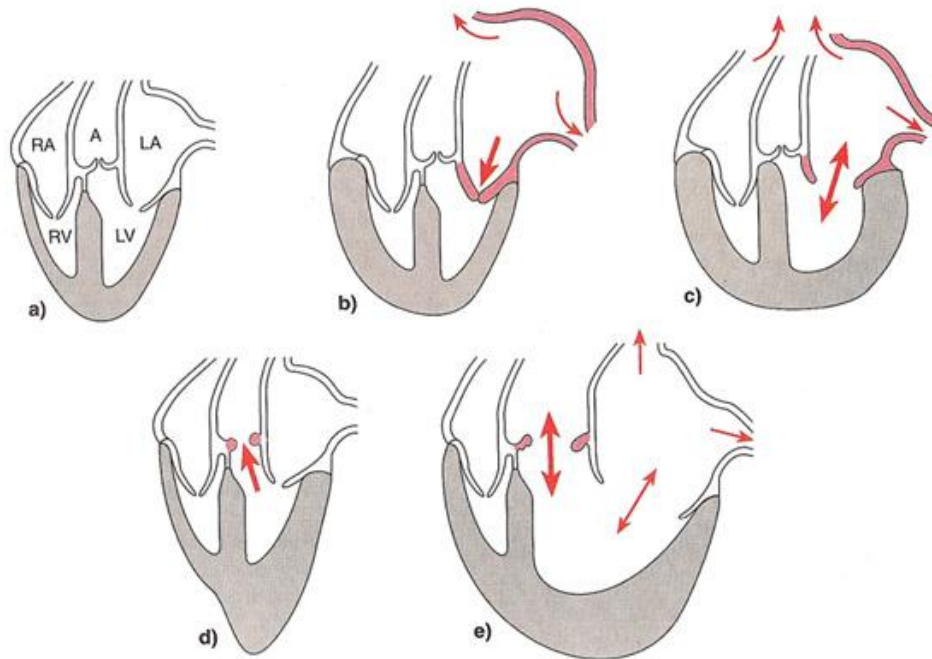


Abbildung 4: Schema der hämodynamischen Folgen verschiedener Klappenfehler (21, S.).

- a) normales Herz. RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, A = Aorta.
- b) Mitralstenose mit typischem kleinem linkem Ventrikel, großem linkem Vorhof und konsekutiver Rechtsherzhypertrophie
- c) Mitralinsuffizienz mit starker exzentrischer Hypertrophie des linken Vorhofs und ebenfalls konsekutiver Rechtsherzhypertrophie
- d) Aortenstenose mit konzentrischer Linksherzhypertrophie
- e) Aorteninsuffizienz mit exzentrischer Linksherzhypertrophie und -dilatation

Mitralstenose

Durch die Stenose kommt es zu einer symptomatischen Einflusstörung in den linken Ventrikel mit Blutstau vor der linken Herzkammer. Daraus folgt ein Anstieg des linksatrialen Drucks, des Pulmonalvenen- und schließlich des Pulmonalkapillardrucks mit Ausbildung eines Lungenödems. Der daraus resultierende pulmonale Hypertonus führt zur konsekutiven Rechtsherzhypertrophie. Das Blutvolumen, das die linke Herzkammer erreicht, reicht nicht aus. Der linke Ventrikel ist zu klein, der Vorhof ist im Gegensatz dazu dilatiert. Bei Anstieg der Herzfrequenz nimmt die Einflusstörung zu, d.h. die Patienten leiden unter Belastungsdyspnoe. Der dilatierter linke Herzvorhof ist durch Wirbelbildung eine grundsätzliche Thrombusquelle, die Embolien verursachen können.

Mitralinsuffizienz

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen akuten und chronischen Insuffizienzen. Beispiele für Ursachen eines akuten Klappendefektes sind z.B. die Ruptur eines Papillarmuskels bei Myokardinfarkt, eine purulente Endokarditis, der Riss einer Chorda tendinae bei Mitralklappenprolaps oder die Lockerung einer prothetischen Klappe. Die chronische Mitralinsuffizienz entsteht z.B. durch eine ausgeprägte Linksherzdilatation, eine narbige Verkürzung des Papillarmuskels nach Myokardinfarkt oder durch Mitralklappenprolaps. Während der Systole kommt es zu Rückfluss von Blut aus dem linken Ventrikel in das linke Atrium. Damit ein ausreichendes Herzzeitvolumen dennoch ausgeworfen werden kann, muss der linke Ventrikel eine erhöhte Volumenarbeit leisten. Solange die Mitralklappeninsuffizienz gering ausgeprägt ist, adaptiert sich das Myokard, in dem es hypertrophiert. Bei der chronischen Mitralinsuffizienz steht die Belastungsdyspnoe im Vordergrund, ein Lungenödem ist selten. Ist die Mitralinsuffizienz akut, kommt es zur akuten Dyspnoe mit Lungenödem.

Mitralklappenringverkalkung

Der Klappenansatzrand kann so verkalken, dass er sogar im Röntgenbild sichtbar ist. Die Pathogenese ist unklar. Die Mitralklappenringverkalkung wird fast ausschließlich bei alten Frauen beobachtet und hat meist keine hämodynamische Konsequenz, da die Segel nicht in Mitleidenschaft gezogen sind. Selten ist die Mitralklappenringverkalkung die Ursache einer Mitralinsuffizienz.

Aortenstenose

Verkalkungen der Aortenklappen werden bei jeder fünften Autopsie ab dem 65. Lebensjahr ohne Bezug zu einer Endokarditis nachgewiesen. Bei bikuspiden Klappen (Etwa 1% der Bevölkerung besitzt bikuspidale Aortenklappen.) kommt es durch die abnorme mechanische Belastung wesentlich häufiger zu degenerativen Fibrosen und Verkalkungen als bei normalen trikuspidalen Klappen. Ätiologisch ist die Verkalkung bei normalen trikuspidalen Klappen noch nicht umfassend geklärt. Sie kann sich unabhängig von einer Hypertonie oder Hyperkalzämie entwickeln. Durch die Einengung des Klappenostiums muss der linke Ventrikel eine vermehrte Druckerarbeit leisten, was zu einer erheblichen Druckhypertrophie zunächst ohne wesentliche Dilatation der Kammer führt. Bei fortschreitender Erkrankung kommt es zu einer Erhöhung des enddiastolischen Volumens mit zunehmender Dilatation des

linken Ventrikels und Abnahme des Schlagvolumens. Es resultiert eine zunehmende Blutstauung vor dem linken Herzen, die sich in die Lunge fortsetzt. Es kommt zur Dyspnoe.

Aorteninsuffizienz

Auch hier unterscheidet man zwischen akuten Ursachen wie dem Aneurysma dissecans oder der bakteriellen Endokarditis und chronischen Ursachen wie der rheumatischen Endokarditis, der ausgeheilten bakteriellen Endokarditis oder einer Dilatation der Aorta. In der Diastole kommt es zum Rückfluss von Blut aus der Aorta in den linken Ventrikel. Durch diese Regurgitation muss vermehrt Volumenarbeit geleistet werden, was eine Volumenhypertrophie zur Folge hat, die im Gegensatz zur Druckhypertrophie sehr bald zu einer Dilatation des Ventrikels führt. Der diastolische Rückfluss kann darüber hinaus die Versorgung der Koronararterien behindern, was Myokardischämien und Fibrosen zur Folge hat. Lungenödem und schwere Dyspnoe sind Kennzeichen einer Aorteninsuffizienz. Bei akutem Auftreten kann sich das Lungenödem dramatisch schnell entwickeln.

1.2.2 Pathologie der Herzklappen

1.2.2.1 Echokardiographische Befunde

Die Echokardiographie ist ein kostengünstiges, nicht invasives und zuverlässiges diagnostisches Verfahren. Die früher ausschließlich verfügbare M-Mode (motion-mode) zeigte zwar in der Diagnostik aus methodischen Gründen noch erhebliche Schwächen, hat aber dennoch auch zum damaligen Zeitpunkt bereits wichtige Informationen zur Beurteilung von regionalen und globalen linksventrikulären Funktionsstörungen gebracht (43, S. 391, 54, S. 1010, 85, S. 1008, 101, S. 1312). Die Einführung zweidimensionaler Schnittbildverfahren, die die regionale Zuordnung von Kontraktionsstörungen vor allem im Spitzenbereich und die zuverlässigere Beurteilung der linksventrikulären Globalfunktion ermöglichten, brachten den Durchbruch zur Methode der Wahl in der Beurteilung der Herzfunktion (62, S. 1113, 71, S. 263). Eine hohe Intra-Rater-Reliabilität wurde gezeigt (58, S. 115).

American Soc. of Echocardiography (ASE) vs. Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Die amerikanischen und die europäische Fachgesellschaften haben sich bislang nicht auf ein gemeinsames Modell zur Beurteilung von Herzklappenveränderungen einigen können (129, S. 978ff). Der 2002 publizierte Datensatz der ASE (47, S. 275ff, 57, S. 1086) enthält keine Messwerte und beschränkt sich im Gegensatz zu dem Datensatz des Arbeitskreises

„Standardisierung und LV-Funktion“ der Arbeitsgruppe „Kardiovaskulärer Ultraschall“ der DGK auf eine rein deskriptive Schweregradeinteilung. Während die US-Amerikaner üblicherweise fünf Schweregrade unterscheiden (z.B. bei der Aortenklappenstenose: gering, gering-mittelgradig, mittelgradig, mittelgradig-hochgradig, hochgradig), definiert die deutsche Fachgesellschaft nur drei Schweregrade. Des Weiteren unterscheiden sich der amerikanische und der deutsche Datensatz in einzelnen Parametern im Grad der Differenzierung. Der deutsche Datensatz wird regelmäßig aktualisiert und ist in seiner neuesten Version unter www.dgk.org/leitlinien abrufbar (129, S. 978ff).

Transösophageale vs. transthorakale ECHO

Zwar ist die Darstellung der Herzbinnenstrukturen mittels transösophagealer Echokardiographie von wesentlich besserer Qualität. Aufgrund des invasiven Charakters der TEE, für die in den meisten Fällen eine Kurznarkose notwendig ist, sind Reihenuntersuchungen kein Standard. Eine Datenbasis zur Beurteilung von Klappenveränderungen fehlt daher in der einschlägigen Literatur. Deshalb wird ein Ösophagusechokardiogramm nur bei denjenigen Patienten durchgeführt, bei denen die transthorakale Untersuchung wegen ungünstiger Schallbedingungen bzw. wegen mangelnder Sensitivität oder Spezifität der Methode im Hinblick auf die klinische Fragestellung keine eindeutige differentialdiagnostische Abklärung erbracht hat. Die Möglichkeit der Verwendung höherfrequenter Schallwandler, die weitgehend gleichförmig günstigen Schallbedingungen sowie die Anlotung des Herzens aus einer zweiten Richtung, nämlich von dorsal bei vergleichbaren Schnittebenen, sind entscheidende Vorteile des diagnostischen Verfahrens. Tabelle 3 stellt die Indikationen zur transösophagealen Untersuchung des Herzens dar.

Vermutete Erkrankung	Fragestellung
Aortenklappenveränderungen	zwei-, drei oder vierzipflige Anlage der Klappe? degenerative oder rheumatische Veränderungen? Prolaps? Auflagerungen?
Aortenwurzelerkrankung	Weite der Aorta? Dissektion? Sinus Valsalvae-Aneurysma?
Aorta descendens	Weite, Aneurysma, Dissektion?
Dysfunktion von Herzklappenprothesen	Nachweis/Ausschluss, Ermittlung von Lokalisation und Ausmaß eines trans- oder paraprothetischen Rückflusses, insbesondere an mechanischen Mitralprothesen
Endokarditis	Ausschluss bzw. Nachweis von Vegetationen bzw. paravalvulärem Abszess, Beurteilung

	der funktionellen Beeinträchtigung von Herzklappenläsionen mittels Dopplertechnik
intraoperativ, künstliche Beatmung	Beurteilung der Pumpfunktion der Ventrikel sowie der Herzklappen
Kardiale Emboliequelle	Nachweis bzw. Ausschluss
Kongenitale Vitien	Beurteilung der Morphologie und des anatomischen Zusammenhanges der Vorhöfe, Kammern, großen Gefäße und der Klappen
Mitralklappenveränderungen	Morphologische Veränderungen? Prolaps eines oder beider Segel? Sehnenfadenabriss? Endokarditische oder thrombotische Auflagerungen?
Mitralvalvuloplastie	Beurteilung der Ballonposition. Beurteilung des funktionellen Ergebnisses der Maßnahme
Trikuspidalklappenveränderungen	wie Mitralklappe
Vorhofseptumaneurysma	Nachweis bzw. Ausschluss
Vorhofseptumdefekt, offenes Foramen ovale	Lokalisation, Nachweis bzw. Ausschluss
Vorhoftumore oder -thromben	Nachweis bzw. Ausschluss, Bestimmung von Größe und des Ursprungsortes

Tabelle 3: Indikationen zur transösophagealen Echokardiografie

Probleme der Standardisierung

Die Beurteilung der linksventrikulären Funktion ist nicht nur bei Patienten mit Myokardinfarkt von zentraler, diagnostischer, therapeutischer und prognostischer Bedeutung. Obwohl mehrere brauchbare Methoden zur quantitativen Analyse der LV-Funktion zur Verfügung stehen, wird die Beurteilung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion in der Mehrzahl der Echolabors immer noch qualitativ durchgeführt. Die Beurteilungskriterien *normal*, *leicht*, *mittel* oder *schwer eingeschränkt* korrelieren zwar recht gut mit den angiographisch erhobenen Daten, zeigen aber besonders bezüglich der regionalen, aber auch der globalen Funktionsstörung beträchtliche Intra- und Interobserver-Variabilitäten (66, S. 425). Quantitative Analysen sind bei Verlaufsbeobachtungen und zur Beurteilung der Effektivität medikamentöser oder interventioneller Maßnahmen unerlässlich (42, S. 241f), um eine Objektivierbarkeit zu gewährleisten. Andererseits ist die zum Teil immer noch mangelnde Darstellbarkeit des Endokards und die zeitaufwendige Auswertung ein Manko, das dem routinemäßigen Einsatz quantitativer LV-Analysen entgegensteht.

1.2.2.2 Klinische Wertung

Die Einschätzung der Wertigkeit eines ECHO Befundes basiert derzeit im Wesentlichen auf der Expertise des untersuchenden Kardiologen. Zwar sind Kriterien aufgezeigt. Eine allgemeinverbindlich standardisierte Erfassung fester Parameter existiert derzeit nicht. Die

Arbeitsgruppen, die sich der Beschreibung von Medikamenteneffekten auf das Endokard gewidmet haben, geben daher in ihren Veröffentlichungen eigene Vorgehen an, wie weiter unten ausgeführt wird.

1.2.3 Effekte der dopaminergen Agonisten auf das Endokard

1.2.3.1 Historischer Exkurs – Das Feuer des Heiligen Antonius

Der Pilz *Claviceps purpurea* wächst in Form eines harten, bis zu 2,5 cm großen, schwarzvioletten, hornartig aus der Ähre herausragenden Dauermyzelgeflechts im Getreidekorn, vor allem des Roggens. (s. Abbildung 5) Dieses als Mutterkorn (*Secale cornutum*), engl. ergot, bezeichnete Geflecht enthält Alkaloide, die bereits seit dem

Mittelalter für ihre pharmakologische Potenz bekannt sind. Ihr Einsatz als Medikament in der Gynäkologie führt zum Namen Mutterkorn.

Bereits damals wusste man um die Auswirkung einer Mutterkornvergiftung, damals Antoniusfeuer genannt, die auch epidemisch auftreten konnte. Der Antoniter-Orden hatte es sich zur Aufgabe gemacht, am Antoniusfeuer Erkrankte zu behandeln und zu pflegen. Die Antoniter unterhielten im 15. Jahrhundert in ganz Europa etwa 370 Spitäler, in denen rund 4000 Erkrankte versorgt wurden.



Abbildung 5: Mutterkorn
(*Claviceps purpurea*)



Abbildung 6: Innentableau des Isenheimer Altar in Colmar: Die Versuchung des Hl. Antonius. Im linken unteren Eck sieht man einen an Ergotismus erkrankten Menschen

am „Antoniusfeuer“ erkrankte, wurde vor Beginn der medizinischen Behandlung vor den Altar geführt in der Hoffnung, der hl. Antonius könne eine Wunderheilung vollbringen oder dem Kranken zumindest geistlichen Trost spenden.

Der Isenheimer Altar von Matthias Grünewald (Museum Unterlinden, Colmar) zeigt sehr eindrücklich auf der Tafel „Die Versuchung des Heiligen Antonius“ eine Gestalt mit den für die Mutterkornvergiftungen typischen Symptomen. (s. Abbildung 6 und 7)

Den Altar hat Grünewald für das Antoniterkloster in Isenheim geschaffen und er zählt zu den bedeutendsten Kunstwerken des 16. Jahrhunderts. Wer

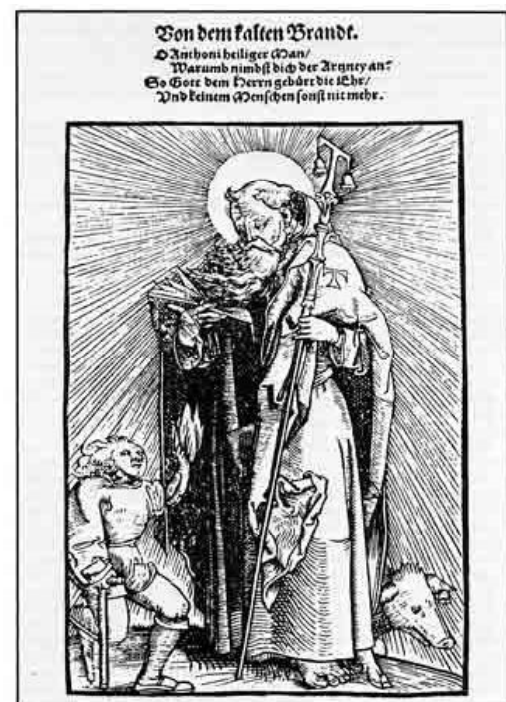
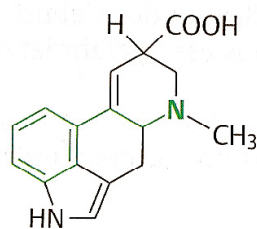


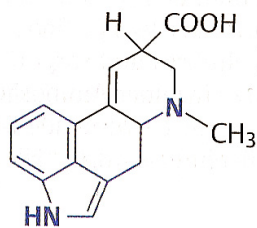
Abbildung 7: Der Hl. Antonius mit Stab, Schwein und amputiertem Patienten, dessen linker Arm „brennt“ – Antoniusfeuer

1.2.3.2 Molekulare und zelluläre Mechanismen der Ergot-Alkaloide

Die Mutterkornalkaloide wirken chemisch als Polypeptidderivate der Lysergsäure. Die Komplexität des Wirkungsspektrums entsteht zum einen durch die quantitative Zusammensetzung der einzelnen Derivate, zum anderen durch die qualitative Zusammensetzung, will heißen durch die funktionellen Gruppen der Einzelstoffe. So sind zum Beispiel allein im Grundgerüst der Lysergsäure sowohl die biogene Amine Dopamin als auch Serotonin enthalten. (Struktur Lysergsäure, einmal mit Dopamin herausgehoben, zum



Lysergsäure
„Dopamin“ herausgehoben



Lysergsäure
„Serotonin“ herausgehoben

Abbildung 8: Lysergsäure und immanente Neurotransmitter

Ergocryptin, Ergocornin) Typ stimulieren die glatte Muskulatur direkt, was wohl über α -Rezeptoren vermittelt wird; der zelluläre Wirkort ist (noch) nicht bekannt. Durch chemische Modifikation kann die Serotonin-antagonistische Wirkung wie zum Beispiel bei Methysergid, die Dopamin-agonistische Komponente wie zum Beispiel bei Bromocriptin unterstrichen werden.

LSD, das Diethyl-amid der Lysergsäure, ist eine stark wirksame psychotrope Substanz. Lisurid, als weiteres Lysergsäure-Derivat, vereint die Serotonin-antagonistische und die Dopamin-agonistische Wirkung (82, S. 150ff).

anderen mit Serotonin herausgehoben, s. Abbildung 8) Weiterhin unterscheidet sich das Wirkspektrum von einem glattmuskulären Organ zum anderen, dazu kommt eine unterschiedliche Wirkung innerhalb einer Spezies.

Die Effekte, die auf Wechselwirkung mit den α -Rezeptoren des sympathischen Systems, mit den Dopamin-Rezeptoren und den Serotonin-Rezeptoren vom 5 HT₁-und 5 HT₂-Typ sowohl peripher als auch zentral beruhen, sind, abhängig von den Einzelsubstanzen, sowohl agonistisch als auch antagonistisch. Die nativen Alkaloide vom Ergometrin-, Ergotamin- und Ergotoxin- (Ergocristin,

1.2.3.3 Klinische Effekte von Ergot-Alkaloiden

Eine Vergiftung entsteht in der heutigen Zeit durch die Einnahme von Medikamenten, die Mutterkornalkaloide und deren Derivate enthalten. Medikamente, die Mutterkornalkaloide oder ihre Abkömmlinge enthalten, finden in der Therapie und Prophylaxe der Migräne, als Appetitzügler und eben in der Behandlung der Parkinson-Krankheit ihre Anwendung.

Die Symptomatik der akuten Vergiftung, des Ergotismus, besteht in einer massiven Konstriktion der Blutgefäße, in deren Folge es zu einer Durchblutungsstörung kommt. Die Gliedmaßen sind kalt und blass, die Pulse sind meist kaum nachweisbar. Parästhesien, Hypästhesie und Paresen, eine Raynaud-Symptomatik oder deren Steigerung in Form einer Gangränisierung treten auf. Allgemeinsymptome wie Erbrechen, Wahnvorstellungen, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Diarrhoen komplettieren das Bild der akuten Vergiftung, die durch Atem- oder Herzversagen zum Tod führen kann.

1.3 Vorarbeiten anderer Arbeitsgruppen und eigene Fragestellung

Die Problematik einer akuten Vergiftung ist nicht Thema dieser Arbeit. Vielmehr geht es um die seit etwa 1960 in Kasuistiken beschriebene, fibrosierende Wirkung von Ergotamin/Methysergid auf Herzklappen und Pleura (59, S. 1ff, 75, S. 218ff). Dabei ist es einerseits erstaunlich, dass die Diskussion um das Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum erst seit der Jahrtausendwende richtig in Gang kommt. Andererseits ist es wohl auf die Komplexität der Secale-Alkaloide und damit auf das langsam zunehmende Verständnis um zelluläre Wirkorte zurückzuführen, dass erst in den letzten Jahren der Einsatz jeder einzelnen Substanz kritisch überprüft und hinterfragt wird.

1.3.1 Vorarbeiten – in chronologischer Nennung

2002 berichtet **Pritchett et al.** in Mayo Clinic Proceedings von drei Patienten mit neu aufgetretenen Herzklappenerkrankungen, die langfristig Pergolid eingenommen hatten. Die Autoren stellen darin eine mögliche Kausalität zwischen Einnahme und den Veränderungen her, die auf mehreren Beobachtungen beruhen (103, S. 1280ff):

- Erstens hatten alle drei Patienten schwere Regurgitationen an der Trikuspidalklappe, kombiniert mit einer Linksherzinsuffizienz, die durch eine Herzklappenveränderung verursacht war.

- Zweitens hatten sich zwei der Patienten einer Klappenersatzoperation unterzogen, so dass eine histologische Aufarbeitung der Klappen möglich war, die das Bild einer fibrotischen Klappenveränderung zeigten, wie man sie bis dahin von den Pergolid-Nebenwirkungen an Pleura (30, S. 313ff), Retroperitoneum (72, S. 277ff, 88, S. 403) und Perikard (115, S. 79ff) kannte.
- Drittens legten die Patientenalter (74, 72 und 61 Jahre) und der Mangel identifizierbarer anderer Risikofaktoren den Schluss nahe, dass die kardialen Anomalien direktes Ergebnis der Pergolid-Therapie waren.

Da die Arbeitsgruppe eine Ähnlichkeit der histologischen Befunde mit den Befunden bei Karzinoid oder anderen Ergot-Derivat-Medikamenten (Methysergid, Ergotamin, Fenfluramin, Dexfenfluramin) festmachte, die alle einen serotonin-vermittelten Pathomechanismus teilen, und man um den agonistischen Effekt von Pergolid an Serotonin-Rezeptor-Untertypen wusste (17, S. 275ff), vermuteten sie für Pergolid eine ebenfalls serotonin-vermittelte Klappenerkrankung.

Angestoßen durch diese „ersten“ drei Fallbeschreibungen mit Pergolid rückte die mögliche Herzklappenwirkung ins Bewusstsein der Fachkreise. Je nachdem, welche Quellen (FDA, Eli Lilly, Fachzeitschriften) herangezogen werden, kommen sechs bis 15 weitere Fälle bis 2003 hinzu (79, S. 684ff, 127, S. 859ff).

2004 veröffentlicht **van Camp et al.** eine Datenreihe von 96 Parkinson-Patienten. Bei 15 der 78 mit Pergolid behandelten Patienten findet sich eine „klinisch signifikante“ Klappenanomalie. Demgegenüber stehen 18 Kontrollen ohne solch „klinisch signifikante“ Klappenanomalien (128, S. 1179f). Die Arbeitsgruppe verwendet zur quantitativen Beschreibung der Klappenbefunde die später eher kritisierten Empfehlungen der Am Soc of Echo. In der Metaanalyse der Dresdner Arbeitsgruppe von 2007 werden genau die Parameter, die van Camp als Vergleichskriterien zu etablieren versucht, nämlich Tenting area (Tenting area. Wert zur Beschreibung der Fläche der Mitralklappensegel, die im Stillbild des ECHO ausgemessen wird und die Form eines Zeltes hat, von engl. tent) und Tenting distance, nicht zur Analyse herangezogen, doch dazu später mehr.

2005 erscheint im New England Journal of Medicine die erste Fallbeschreibung der Herzklappenveränderungen unter Einnahme von Cabergolin von **Pinero et al.** (98, S. 1976f).

Bisher hatte man nur aufgrund der Substanzklassengleichheit einen ähnlichen Mechanismus angenommen.. Die Arbeit überzeugt mit instruktiven Bildern zu ECHO und histologischen Veränderungen.

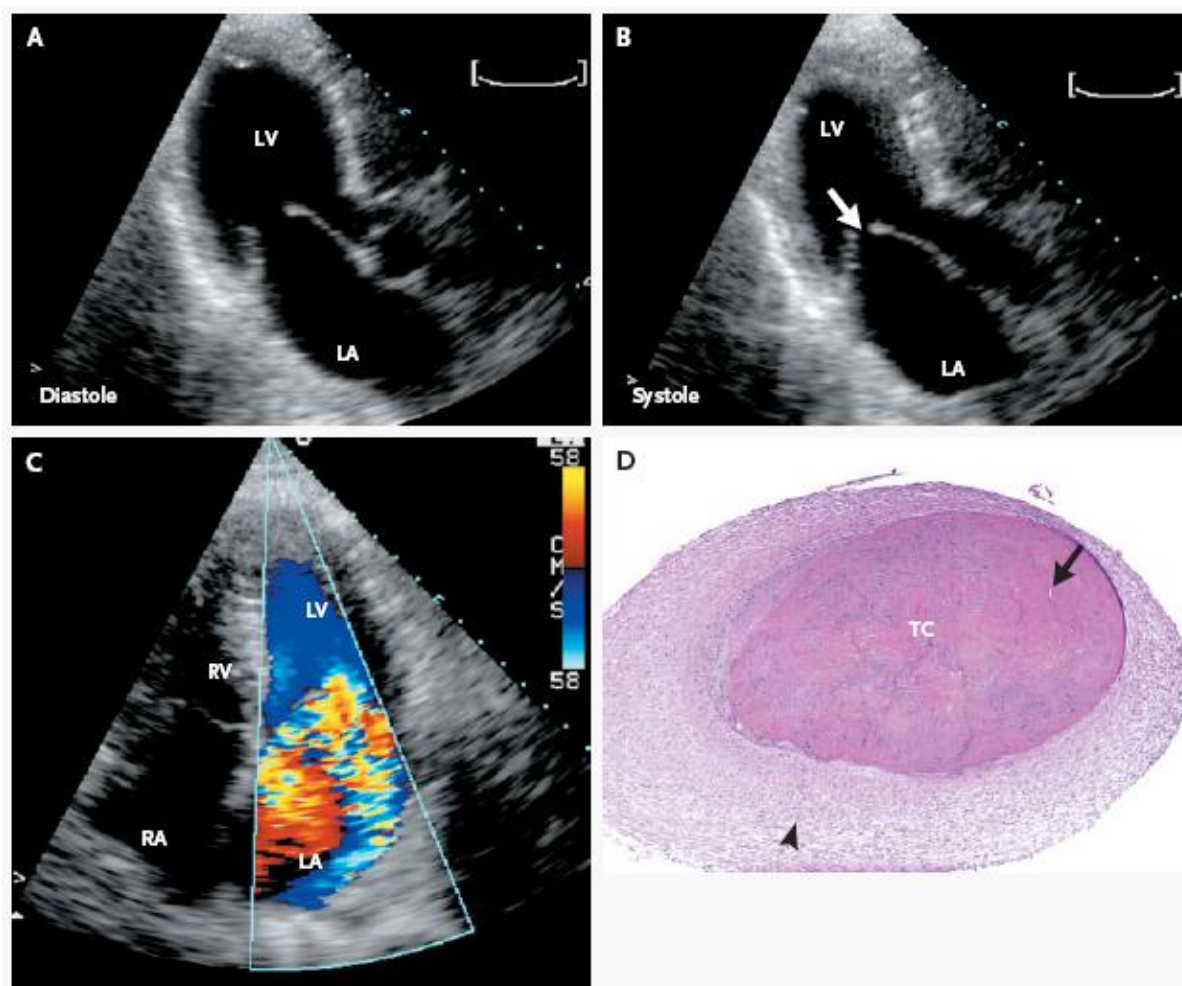


Abbildung 9: ECHO Bilder und histologischer Schnitt des Patienten aus Pineros Arbeit. Transthorakale Echokardiographie mit apikalem Dreikammerblick zeigt das Herz in der Diastole (A) und Systole (B). Die diastolische Erschlaffung ist begrenzt. Während der Systole zeigt sich der mangelnde Schluss der verdickten Mitralklappe (Pfeil, B). In der Farbdoppleruntersuchung im apikalen Vierkammerblick sieht man den großen Regurgitationsfluß (C). Im histologischen Schnitt der exzidierten Chorda tendinae (Pfeil) stellt sich die Umhüllung aus proliferativem, plaque-ähnlichem Material dar, das aus Myofibroblasten eingebettet in ein Fibromyxoidenstroma (Pfeilkopf) besteht. Gleichartige Ergebnisse liessen sich in den Präparaten der Klappen nachweisen. LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linkes Atrium, RA = rechtes Atrium. Mit freundlicher Genehmigung des New England Journal of Medicine, 2009.

Jetzt werden Konsequenzen gezogen. In den USA wird Pergolid vom Markt genommen. Die Fachgesellschaften in Europa erlauben sowohl Pergolid als auch Cabergolin nur noch als

Medikamente der zweiten Wahl, die unter Kontrolle angewendet werden sollen. Die deutsche Fachinformation wird in geänderter Form veröffentlicht. Es ist interessant, dass zu diesem Zeitpunkt lediglich 22 Fälle mit Klappenanomalien in der Literatur beschrieben sind (117, S. 1936ff).

Im Mai 2005 stellt eine Arbeitsgruppe aus London und Bremerhaven um **Dhawan et al.** ein Kollektiv von 234 mit Cabergolin behandelten Patienten vor, das auf pleuropulmonale, kardiale und retroperitoneale fibrotische Veränderungen untersucht wurde, unter anderem mittels laborchemischer, radiologischer und sonographischer Erhebungen sowie Lungenfunktionstests. Es fand sich kein Fall von ernsten Klappenerkrankungen, so dass sie von einem niedrigem Risiko von fibrotischen Nebenwirkungen ausgehen (38, S. 661ff).

Waller et al. legen eine retrospektive Arbeit vor, worin sie den Einfluss von Pergolid im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe untersuchen. Das Auftreten von Aorteninsuffizienz erscheint bei Patienten, die Pergolid einnehmen, häufiger vorzukommen. Die Daten legen eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Herzklappenerkrankungen und Pergolideinnahme nahe. Diese scheint mit einer kleinen, aber für die Autoren relevanten Inzidenz verbunden zu sein. (130, S. 1016ff).

Yamamoto et al. echokardiographierten 210 Parkinson-Patienten, die sich zwischen September 2004 und 2005 im Krankenhaus in Takamatsu (jap. hohe Kiefer) vorstellten (135, S. 1225ff). Sie sind die ersten, die ein Non-Ergot- (Pramipexol) mit einem Ergot-Dopaminagonisten-Kollektiv (Pergolid und Cabergolin) vergleichen. In ihrer Untersuchung findet sich ein signifikant höheres Vorkommen von Klappenerkrankungen im Cabergolin-Kollektiv im Vergleich zu einer historischen nicht-dopaminagonistisch behandelten Gruppe. Es ergibt sich kein Unterschied im Vorkommen von Klappenerkrankungen zwischen Pergolid- und Pramipexol-Kollektiv. Im Vergleich des Cabergolin- mit dem Pergolid- und dem Pramipexol-Kollektiv zeigt sich eine erhöhte Odds Ratio für Cabergolin (12,9 vs. 2,81 vs. 1,62). Diese Ergebnisse sind insofern erstaunlich, als dass hier Klappenerkrankungen auch bei Non-Ergot-Präparaten gehäuft auftreten. Als Erklärungsmodelle für die Ergebnisse führen die Japaner die sehr kleine Anzahl der Patienten im Pramipexol-Kollektiv (n=16) an. Die hohe mittlere Tagesdosis in der Cabergolin-Kohorte (3,8 mg/d) und die lange Behandlungsdauer werden als Risikofaktoren benannt. Keiner der untersuchten Patienten war symptomatisch für eine Herzinsuffizienz.

Die koreanische Arbeitsgruppe um **Kim et al.** veröffentlicht etwa zur gleichen Zeit ihre Studie, in der sie Patienten unter Bromocriptin (n=22), Pergolid (n=36) und Kontrollen (n=20) untersuchen. Der Nachweis einer Zunahme von Klappenerkrankungen unter Ergot-Dopaminagonisten-Therapie gelingt hier nicht. Es findet sich keine signifikante Korrelation zwischen Alter, Krankheitsdauer oder Therapiedauer und der Verdickung oder Wölbung der Klappen. Ebenso findet sich keine signifikante Korrelation zwischen Kumulativdosis oder Tagesdosis und Klappenparametern. Die einzige nachweisbare Korrelation besteht zwischen der Tagesdosis und der Wölbung am Mitralsegel. Als mögliche Grund ist die niedrige Dosierung der Präparate angegeben (74, S. 1261ff).

In der gleichen Ausgabe des Movement Disorders ist die Arbeit der Innsbrucker Arbeitsgruppe um **Peralta et al.** zu finden (96, S. 1109ff). Patienten, die Pergolid (n=29), Cabergolin (n=13), Ropinirol (n=8), Pramipexol (n=25) einnahmen und Kontrollen (n=49) wurden nach dem Kriterium, ob eine Insuffizienz (VR=valvular regurgitation) besteht, echokardiographisch untersucht. Hierfür legen die Autoren die Kriterien der Am Soc of Echo zugrunde. Zwei Kardiologen diskutieren unverblindet über jeden erhobenen Befund. Die Gruppen werden im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Tagesdosis, Kumulativdosis und Therapiedauer erforscht. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse aufgeführt.

	Ergot		Non-Ergot		Controls*
	Pergolid	Cabergolin	Ropinirol	Pramipexol	
n	29	13	33		49
Alter (J)	65±7,7 ^a	65±11,5 ^a	62±7,7 ^a		64±5,5 ^a
Geschlecht (m/w)	24/5	9/4	17/16		35/14
Erkrankungsdauer (J)	10,5±4,1 ^b	8,3±4,0	6,4±3,8 ^b		NA
Tagesdosis (mg)	3,2±1,8	4,0±1,6	14,25±8,1	2,09±0,6	NA
Kumulativdosis (mg)	5254,2±3164,7	2579,2±1793,8	11678,2±10629,8	504,0±710,8	NA
Einnahmedauer (Mo)	61,3±25,4	29,9±17,2	45,8±27,8	40,4±16,3	NA

Tabelle 4: Patientenkollektiv der Innsbrucker Arbeitsgruppe. *Zerebrovaskuläre Erkrankung: 32

Patienten; kardiovaskuläre Erkrankung: 12 Patienten; Synkope: 4 Patienten; Sarkoidose: 1 Patient.

^aPergolid vs. Cabergolin vs. Nonergot DA vs. Kontrolle, P=0,4; ^b Nonergot DA vs. Pergolid, P=0,004; NA, not available. Statistik: Anova um Alter und Krankheitsdauer der Gruppen zu vergleichen. χ^2 Test um

die VR Frequenz der Gruppen zu vergleichen. Unpaired *t* test zum Vergleich der Kumulativdosen und Expositionsdauer mit und ohne Klappenerkrankungen.

Eine Exposition gegenüber Dopaminagonisten führte nur in der Cabergolingruppe signifikant häufiger zu VR Grad 2 oder 3 (Cabergolin 47% ; Pergolid 31%; Kontrolle 13%; Non-Ergot 10%) Der eindeutige Nachweis einer restriktiven Klappenveränderungen mit Verdickung der Segel konnte nur bei einem Cabergolin- und einem Pergolidpatienten gezeigt werden. Die Aortenklappe des Patienten unter Pergolid wurde histologisch aufgearbeitet und zeigte nicht die Veränderungen, wie sie von van Camp et al. beschrieben wurden.

Das Muster der Klappenbeteiligung bei Patienten mit VR Grad 2 und 3 unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Die meisten Patienten zeigten die Beteiligung mehrerer Klappen. Es ließ sich keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Kumulativdosis und dem Auftreten von VR bei Patienten mit Ergot-Dopaminagonist-Therapie finden. Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der mittleren Kumulativdosis bei Patienten mit oder ohne VR gefunden werden.

Vier Patienten der Pergolid- und vier der Cabergolin-Gruppe wurden nach sechs bis zwölf Monaten erneut echokardiographiert. Im Pergolid-Kollektiv verbesserte sich der Befund nach Absetzen bei zwei Patienten. In der Cabergolingruppe besserte sich der Befund nach Absetzen bei einem Patienten.

Damit bestätigt diese Arbeit die Ergebnisse von van Camp und Baseman, ohne aber den Nachweis restriktiver Klappenveränderungen zu erbringen. Die VR konnte bei acht Pergolid-Patient nicht auf fibrotische Veränderungen zurückgeführt werden und war bei dem oben genannten Fall nachweislich arteriosklerotischer Ursache.

Von 18 Patienten dieser Serie mit VR Grad 2 oder 3 war nur einer klinisch symptomatisch mit Zeichen einer Herzinsuffizienz, wobei keine systematische kardiologische Abklärung erfolgte. Trotzdem sprechen die Daten für einen kausalen Zusammenhang zwischen Exposition und VR, da die beobachteten Effekte gegenüber einer Kontrollgruppe erhoben wurden, die wegen zerebrovaskulärer oder kardiovaskulärer Störungsbilder abgeklärt wurden und damit ein prinzipiell höheres Risiko für Klappenveränderungen boten, und weil die Veränderungen nach Absetzen zumindest teilweise reversibel waren. Die Autoren diskutieren die Möglichkeit eines 5-HT_{2B}-Rezeptoreffekts als Pathomechanismus.

Kritisch gegenüber der Studie ist anzumerken, dass die Veränderungen retrospektiv in einer Offline-Analyse erhoben wurden, die nicht sensitiv gewesen sein könnte, restriktive Bewegungsabnormalitäten zu erfassen. Zudem sind die Patientenkollektive ungleich groß mit

einer nur 13 Patienten umfassenden Cabergolingruppe. Drei der Cabergolinpatienten waren kurzzeitig mit Pergolid oder Bromocriptin exponiert.

Ein halbes Jahr später werden Daten aus Dresden von **Junghanns et al.** veröffentlicht, die auf einem Kollektiv von 85 Patienten unter Ergot- und Non-Ergot-Agonisten (Pergolid, n=25; Cabergolin, n=24; Ropinirol, n=13; Pramipexol, n=23) und 38 Kontrollen basieren (73, S. 234ff). Zwei verblindete Untersucher erheben die Befunde nach der Methode von van Camp et al. und einen Herzklappenerkrankungs-Score. Die Daten zeigen eine höhere Prävalenz unter der Einnahme von Ergot-Dopaminagonisten. Eine Korrelation zwischen Behandlungsdauer, Kumulativdosis, Alter oder vaskulären Risikofaktoren kann nicht dargestellt werden. Tabelle 5 fasst das untersuchte Kollektiv zusammen.

	Kontrollen	Pergolid	Cabergolin	Ropinirol	Pramipexol	P value ^a	Ergot DAs	Non-Ergot DAs	P value ^b
Patientenzahl	38	25	24	13	23		49	36	
Weiblich, n (%)	13 (34%)	3 (12%)	8 (33%)	6 (46%)	8 (35%)	0,197*	11 (22%)	14 (39%)	0,233*
Alter [J]: MW ± SD (Min-Max)	63,0±6,8	63,0±7,6	64,3±8,	59,9±7,0	62,3±10,6	0,628 [#]	63,6±8,1 (43-76)	61,4±9,4 (43-80)	0,083 [#]
Erkrankungsdauer [J]: MW ± SD (Min-Max)		11,1±4,9 (3-23)	8,6±6,0 (2-23)	7,3±2,7 (3-12)	8,2±5,2 (3-25)	0,103 [#]	9,9±5,6 (2-23)	7,9±4,4 (3-25)	
Behandlungsdauer (Mo), MW±SD (Min-Max)		82±30 (37-139)	53±28 (10-109)	62±28 (18-92)	39±17 (17-72)	<0,001 [#] ◇	67±32 (10-139)	47±24 (17-92)	0,002
Kumulativedosis (mg), MW ± SD (Min-Max)		8000±5159 (1067-20083)	6677±4939 (126-18038)	19039±15890 (2468-47324)	2700±1567 (608-6871)				
mittlere Tagesdosis (mg/day), MW ± SD (Min-Max)		3,2±1,6 (0,6-6,2)	3,9±1,9 (0,4-6,8)	8,4±5,6 (0,9-19,6)	2,3±0,9 (0,7-4,2)				
Hypertension, n (%)	18 (47%)	7 (28%)	9 (38%)	4 (31%)	12 (52%)	0,372*	16 (33%)	16 (44%)	0,329*
Diabetes, n (%)	5 (13%)	2 (8%)	1 (4%)	1 (8%)	2(9%)	0,817*	3 (6%)	3 (8%)	0,516*
Hyperlipidämie, n (%)	13 (34%)	5 (20%)	6 (25%)	1 (8%)	6 (26%)	0,390*	11 (22%)	7 (19%)	0,291*

Tabelle 5: Patientenkollektiv der Dresdner Arbeitsgruppe. [#]ANOVA, *Pearson's χ^2 test, ◇ Post-hoc *t* test offenbarten statistische Differenzen, mit P<0,001 zwischen Pergolid und Cabergolin, Pergolid und Pramipexol, Ropinirol und Pramipexol, jeweils. ^a P Wert für den Vergleich aller spezifischen DAs mit der Kontrollgruppe ^b P Wert für den Vergleich der Ergot-DA-Gruppe, der Non-Ergot-DA und Kontrollgruppe.

Ebenfalls im Januar 2007 werden zwei Arbeiten im New England Journal publiziert, die das aktuelle Verständnis um die Zusammenhänge zwischen Dopaminagonisten und Herzklappenveränderungen definieren.

Der Arbeit von **Zanettini et al.** aus Mailand liegt eine Echokardiographiestudie zugrunde (137, S. 39ff). 155 Patienten und 90 Kontrollen (Pergolid, n=64; Cabergolin, n=49; Non-Ergot-DAs, n=42) wurden ausgewertet. Die Arbeit kommt zu dem Ergebnis, dass klinisch wichtige VR signifikant häufiger bei Patienten auftreten, die Cabergolin oder Pergolid einnehmen oder eingenommen haben. Im Gegensatz zur Innsbrucker Untersuchung sind die Untersucher verblindet. Kritisch anzumerken ist, dass zur quantitativen Beschreibung der Klappenbefunde die Methodik von van Camp angewendet wird, was wie oben schon erwähnt deshalb nur bedingt zur Analyse herangezogen werden kann, die zur Bewertung von Regurgitation an der Mitralklappe nach ischämischen Ereignissen entwickelt wurde.

Die Herangehensweise der deutsch-kanadischen Arbeitsgruppe um **Schade et al.** zielt nicht auf ein herkömmliches Patientenkollektiv ab, sondern betrachtet eine große Anzahl von Menschen über einen großen Zeitraum retrospektiv (110, S. 29ff). Zugrunde gelegt hat das Forscherteam, das sich aus Pharmakologen, Kardiologen und Epidemiologen zusammensetzt, die UK General Practice Research Database (<http://www.gprd.com>), laut Selbstausskunft die weltweit größte rechnergestützte Datenbank, die anonymisierten Behandlungsunterlagen von 13 Millionen Patienten enthält (3,6 Mio. aktive Patienten). 11417 Testpersonen zwischen 40 und 80 Jahren, denen man zwischen 1988 und 2005 Antiparkinsonmedikamente verschrieben hat, werden identifiziert. An diesem Kollektiv wird eine Fall-Kontrollstudie vorgenommen, in der jeder Patient mit neudiagnostizierter Herzklappenregurgitation mit bis zu 25 Kontrollpersonen aus der Kohorte abgestimmt wurde nach Alter, Geschlecht und Kohorteneintritt. Die Krankheitsrate für Herzklappenregurgitation bei der Einnahme von unterschiedlichen Dopaminagonisten wurde mittels *conditional logistic-regression analysis* geschätzt. Von 31 Patienten mit neudiagnostizierter Herzklappenregurgitation waren sechs Pergolid exponiert und sechs Cabergolin exponiert. Damit ist von einem erhöhten Risiko für neudiagnostizierter Herzklappenregurgitation unter Pergolid- und Cabergolintherapie auszugehen. Für andere Dopaminagonisten lässt sich diese erhöhte Krankheitsrate nicht zeigen.

Die Meta-Analyse der bereits oben genannten Dresdner Arbeitsgruppe um **Simonis et al.** wertet die bisher veröffentlichten Untersuchungen vergleichend aus, um damit eine Aussage über die Inzidenz und klinische Relevanz der Herzklappenveränderungen zu treffen (117, S. 1936ff). Eine zentraler Kritikpunkt an den bis dahin durchgeführten Untersuchungen ist die Verwendung der Parameter Tenting area und Tenting distance für die quantitative Beschreibung der restriktiven Herzklappenveränderungen. Diese Parameter wurden von van Camp et al. in seinem Paper verwendet, waren allerdings nur für die ischämische Kardiomyopathie mit linksventrikulärer Dysfunktion validiert (127, S. 859ff). Dieser Umstand könnte zu den deutlichen Baseline-Unterschieden in den veröffentlichten Artikeln beitragen. Aus diesem Grund wurden Tenting area und Tenting distance nicht in die Meta-Analyse inkludiert. Die Beschreibung des Schweregrades der Klappenerkrankung, die an der internationalen Klassifikation ausgerichtet ist und in sämtlichen Studien angewendet wurde, diente zum Vergleich. Die Charakteristika der analysierten Studien sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Referenz	Patientengruppe n	Alter (MW ± SD)	Hypertension	Diabetes	Mitral tenting area (MW ± SD [cm ²])	PA Druck (mmHG)	Abhängigkeit von der Dosis
VanCamp, 2004	Pergolid: 78 Kontrollen: 18	Ergot: 71 Kontrollen: 73			Ergot: 1,72 Kontrollen: 1,27	Ergot: 38 Kontrollen: 31	Mitral tenting area korreliert mit Kumulativedosis (KD)
Waller, 2005	Pergolid: 55 Kontrollen: 63	Ergot: 67 Kontrollen: 70	Ergot: 15% Kontrollen: 13%			Ergot: 34 Kontrollen: 31	Regurgitation an der Mitralklappe korreliert mit KD
Yamamoto, 2006	Pergolid: 66 Cabergolin: 16 Pramipexol: 16 Kontrollen: 85	Ergot: 66 + 10 Non-Ergot: 70±7 Kontrollen: 70±9					Klappenregurgitation korreliert mit der KD von Cabergolin, keine Korrelation für Pergolid
Kim, 2006	Ergot: 58 Kontrollen: 20	Ergot: 63±9 Kontrollen: 64±9			Ergot: 2,2±0,91 Kontrollen: 1,96±0,36		Mitral tenting area korreliert mit der KD von Pergolid
Peralta, 2006	Pergolid: 29 Cabergolin: 13 Non-Ergot: 33 Kontrollen: 49	Ergot: 65 ±7 Non-Ergot: 62±8 Kontrollen: 64±5					Klappenregurgitation korreliert weder mit der KD von Pergolid noch von Cabergolin
Zanettini, 2007	Pergolid: 64 Cabergolin: 49 Non-Ergot: 42 Kontrollen: 90	Ergot: 63 ±7 Non-Ergot: 63±10 Kontrollen: 64±10	Ergot: 28% Non-Ergot: 24% Kontrollen: 29%	Ergot: 7% Non-Ergot: 5% Kontrollen: 4%	Ergot: 3,02±0,87 Non-Ergot: 2,8±0,6 Kontrollen: 2,4±0,4	Ergot: 30±5 Non-Ergot: 24±4 Kontrollen: 29±5	Klappenregurgitation korreliert sowohl mit der KD von Cabergolin als auch von Pergolid
Junghanns, 2007	Pergolid: 25 Cabergolin: 24 Non-Ergot: 36 Kontrollen: 38	Ergot: 64 ±8 Non-Ergot: 61±9 Kontrollen: 63±7	Ergot: 33% Non-Ergot: 44% Kontrollen: 47%	Ergot: 6% Non-Ergot: 8% Kontrollen: 13%	Ergot: 2,75±0,7 Non-Ergot: 2,53±0,87 Kontrollen: 2,83±0,59	Ergot: 33±5 Non-Ergot: 31±2 Kontrollen: 31±3	Klappenregurgitation korreliert weder mit der KD von Cabergolin noch von Pergolid

Tabelle 6: Studien der Metaanalyse von Simonis et al. (2007). Leere Felder – keine Information vorliegend. vgl. S.X

Das größte bis dahin untersuchte Kollektiv ist, abgesehen von der statistischen Arbeit der Gruppe um Schade, die 49 Patienten umfassende Untersuchung von Zanettini et.al. Im Mai 2008 erscheint in *Movement Disorder* ein Viewpoint einer japanischen Arbeitsgruppe um **Yamashiro et al.**, die ein Kollektiv von 527 Patienten beschreibt, darunter 153 Cabergolin-behandelte Patienten. In der zahlenmäßig großen, aber inhaltlich keine neuen Aspekte bietenden Untersuchung zeigen Yamashiro et al. eine größere Häufigkeit einer leichtgradigen Aortenklappeninsuffizienz bei mit Cabergolin behandelten Patienten. Sie zeigen einen Zusammenhang zwischen hohen Tages- und Kumulativdosen und dem Auftreten der Veränderungen an der Aortenklappe (136, S. 935ff).

1.3.2 Pharmakologische Aspekten

1997 berichtet die Arbeitsgruppe um Connolly, dass beide Racemate Fenfluramin und Dexfenfluramin, die in Deutschland seit 1971 beziehungsweise seit 1993 als Ponderax beziehungsweise Isomeride zur Appetitzügelung auf dem Markt erhältlich sind, mit Herzklappenerkrankungen in Verbindung gebracht werden. Die Klappenveränderungen, die man bei mit diesen Wirkstoffen behandelten Patienten feststellt, sind kennzeichnend. In der echokardiographischen Untersuchung beobachtet man sowohl eine Verdickung der Segel („Leaflet thickening“) als auch eine Verdickung und Einziehung („Retraction“) der Chordae tendineae („Chordal thickening“). Die chirurgisch entfernte Valvae glitzern weißlich an der Oberfläche und bieten histologisch eine plaque-ähnlichen Struktur, die sich entlang der Klappenmembranen erstreckt und die Chordae tendineae umhüllt. Diese Befunde ähneln denen von Patienten mit Herzklappenschäden, die durch Serotonin sezernierende Tumore hervorgerufen worden sind (28, S. 581ff).

Der Zusammenhang der Racemate Fenfluramin und Dexfenfluramin mit Herzklappenerkrankungen führt zu einer weltweiten Rücknahme der beiden Produkte im September 1997. Aufgrund der beobachteten Ähnlichkeit zur Karzinoid-Herzerkrankung, und weil Fenfluramin und sein aktiver Metabolit Norfenfluramin agonistisch an verschiedenen Serotonin (5-Hydroxytryptamin, oder 5-HT) Rezeptoren wirken, wird Vorsicht „beim Langzeiteinsatz von anderen Substanzen, die serotonerg wirken“ gefordert. Da eine Vielzahl von routinemäßig verordneten Medikamenten, hierunter antidepressiv-, antipsychotisch-, anxiolytisch-, antimigränös wirksame, aber auch andere Medikamente, serotonerg wirken, befürchtet man, dass viele zugelassene Substanzen ebenfalls Herzklappenerkrankungen verursachen könnten (37, S. 765f).

2000 wird veröffentlicht, dass Norfenfluramin als potenter 5-HT_{2b}-Rezeptoragonist wirkt. Man findet diese Rezeptoren zahlreich an menschlichen Herzklappen, und sie scheinen grundlegend an der normalen Herzentwicklung beteiligt zu sein. Im Gegensatz dazu hat Norfenfluramin keine wesentliche Aktivität an vielen anderen Rezeptortypen, die zahlreich im Herzen zu finden sind, die biogenen Aminorezeptoren (z.B. α_1 -, α_2 - und β -adrenerge Rezeptoren) und Peptidrezeptoren (108, S. 2836ff). In darauffolgenden Studien kann gezeigt werden, dass Ergotamin, ein Ergot-Derivat, von dem ebenfalls eine herzkloppenerkrankungeninduzierende Wirkung berichtet worden war, den 5-HT_{2b}-Rezeptor aktiviert, und dass Methylergonovin, der aktive Metabolit der prototypisch valvulopathischen Substanz Methysergid, ein außergewöhnlich potenter 5-HT_{2b}-Rezeptoragonist ist (114, S. 1223ff). Zusammengenommen lässt sich aus der 5-HT_{2b}-Rezeptoraktivierung eine Schlüsselrolle bei der Entstehung einer medikamenten-induzierten Herzklappenerkrankungen folgern.

Anhand von valvulopathischen Substanzen konnte eine Induktion der Mitogenese in gezüchteten interstitiellen Zellen menschlicher Herzklappen durch die Aktivierung des 5-HT_{2b}-Rezeptors gezeigt werden (114, S. 1223ff). Die 5-HT_{2b}-Rezeptor-induzierte Valvulopathie scheint auf eine ungeeignete mitogene Stimulation normalerweise ruhender Klappenzellen zurückführbar zu sein.

Obwohl die exakte zelluläre Signalübertragung, die zur Valvulopathie führt, unbekannt ist, weiß man, dass 5-HT_{2b}-Rezeptoren einen mitogenen Übertragungsweg durch die Phosphorylierung der Src-Kinase und extrazellulär regulierten Kinasen (ERK) aktivieren. Sowohl bekannte G-Protein-vermittelte Übertragungswege als auch neue Übertragungswege, die Arrestin und andere zusätzliche Proteine einbeziehen, könnten zur Aktivierung der mitogenen Übertragung herangezogen werden; wahrscheinlich spielt der sogenannte „Cross talk“, ein Austausch der Rezeptor-Tyrosinkinasen untereinander, eine wichtige Rolle bei der Mitogenese (siehe Diagramm).

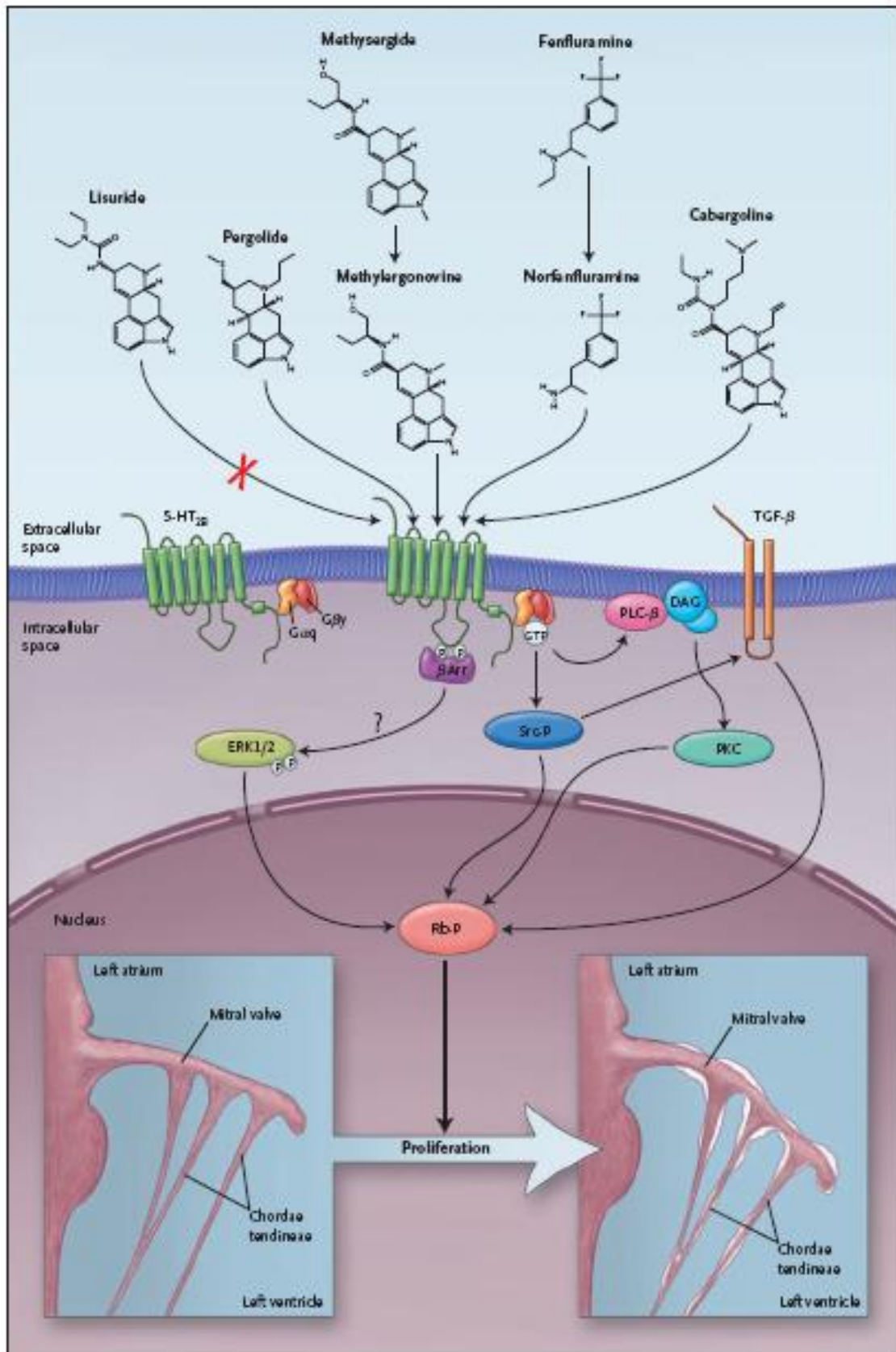


Abbildung 10: Molekulare Mechanismen der durch 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten hervorgerufenen Herzklappenerkrankung (mit freundlicher Genehmigung des New England Journal of Medicine, 2009)

Sowohl die verordneten Medikamente (wie Pergolid, Cabergolin und Ergotamin) als auch ihre aktiven Metaboliten (wie Norfenfluramin und Methylergonovin) aktivieren 5-HT_{2b}-Rezeptoren, eine Unterart der Serotoninrezeptoren. Chemisch ähnliche Substanzen, die den 5-HT_{2b}-Rezeptor nicht aktivieren (wie Lisurid) verursachen keine Herzklappenerkrankungen und führen daher zu der Annahme, dass dieser eine wichtige pathogenetische Rolle bei den beobachteten Herzklappenveränderung spielt. Die Aktivierung des 5-HT_{2b}-Rezeptors führt zur Dissoziation eines heterotrimerischen G-Proteins, die die Gαq Untereinheit freisetzt, die wiederum die Phospholipase C-β (PLC-β) aktiviert. Aktivierte PLC-β führt zur Versetzung der Proteinkinase C (PKC) in einen reaktionsfähigen Zustand, indem intrazelluläres Calcium mobilisiert und Diacylglycerol (DAG) freigesetzt wird. Obgleich man die konkreten Einzelheiten noch nicht kennt, induzieren G-Proteine wahrscheinlich Src Phosphorylierung (was Src-P entstehen lässt) und Aktivierung genauso wie die Aktivierung der Signalwege der extrazellulär gesteuerten Kinasen (ERK). Dazu kommt die mögliche Src-vermittelte und –gesteigerte der Aktivität des transforming growth factor β (TGF-β) Rezeptors, der 5-HT_{2b}-Rezeptor-vermittelte Mitogenese verstärkt. Für viele G-Protein gekoppelte Rezeptoren könnte die Bindung von β-Arrestin (βArr) die Aktivierung von ERK1 und ERK2 erleichtern. Der letzte gemeinsame Signalweg, durch den Aktivierung von 5-HT_{2b}-Rezeptoren zu einer Mitogenese führt, beinhaltet wahrscheinlich die Phosphorylierung von Retinoblastoma Protein (Rb-P). Übermäßige Zellteilung führt zu einer overgrowth Valvulopathie und daraus resultierend zu einer Klappendysfunktion (107, S. 6ff).

1.4 Hypothesen und Ziele der vorliegenden Arbeit

An die berichteten Arbeiten anknüpfend, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit Ergot-Dopaminagonisten und ihrer Wirkung am Endokard von Parkinsonpatienten, die mit dem Ergot-Dopaminagonisten Cabergolin (Cabaseril[®], Fa. Pfizer) behandelt wurden.

In dieser Arbeit werden die Archivdaten einer Parkinsonfachklinik hinsichtlich des Vorkommens und der Prävalenz von Herzklappenveränderungen unter Dopaminagonisten untersucht und beschrieben. Schwerpunkt ist der Ergot-Dopaminagonist Cabergolin, der 2005 als Medikament der ersten Wahl abgelöst wurde. Ein potenter Wirkstoff, der insbesondere aufgrund seiner langen Halbwertszeit bei Patienten mit Wirkungsfluktuationen und Gangstörungen segensreich war, geriet in Verruf. Kurz ins Gedächtnis gebracht werden soll an dieser Stelle, dass der Patentschutz des Medikaments gerade ausgelaufen war, als die Daten über restriktive Klappenveränderungen der breiten Öffentlichkeit bekannt wurden.

1.4.1 Zu bestätigende Annahmen

Wir nehmen an, dass die Prävalenz der Klappenerkrankungen, die am Neurologischen Krankenhaus München im dortigen Patientenkollektiv festgestellt wird, als exemplarisch für ein neurologisches Fachkrankenhaus in Deutschland gelten kann.

In der gewählten Population ist die Wirkung von Cabergolin auf das Endokard durch die Untersuchung mittels Echokardiographie darzustellen. Die Untersuchung der quantitativen Einflussgrößen von Einnahmedauer und Kumulativdosis, sowie Alter und Geschlecht zeigen sich als signifikante Einflussgrößen auf die Valvulopathie. Möglicherweise sind weitere qualitative Faktoren wie Geschlecht, Diabetes, Bluthochdruck und koronare Herzkrankheit als Risikoprofil ausweisbar. Während der Datenerhebung wurden die Patienten gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie therapiert. Die vorliegende Arbeit trifft eine Aussage über die Häufigkeit der Interventionen bezüglich der Cabergolineinnahme (abgesetzt oder belassen). Die Echokardiographie ist die Untersuchung der Wahl zur Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle und liefert Untersuchungsparameter, die als Marker der Valvulopathie semiquantitativ herangezogen werden können.

1.4.2 Ziele der Arbeit

Als Ziele dieser Arbeit werden zwei Fragestellungen formuliert:

1. In einem Querschnittskollektiv werden verschiedene Einflussgrößen auf das Endokard benannt. Zusätzlich werden echokardiographische Parameter hinsichtlich in ihrer Eigentümlichkeit für eine Cabergolineinnahme untersucht.
2. Ein prospektives Kollektiv, das als repräsentativ gegenüber dem Querschnittskollektiv gelten kann, wird hinsichtlich der Einflussnahme des Absetzens von Cabergolin untersucht und lässt eine Aussage in Bezug auf eine funktionelle Remission der Cabergolin-induzierten Klappenveränderungen zu.

2 Methodik und Kohorten

2.1 Kollektive

93 Patienten wurden im Querschnittskollektiv erfasst. 24 Patienten wurden prospektiv untersucht.

2.1.1 Querschnittskollektiv

Es wurden aufeinanderfolgend 93 Patienten untersucht, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2006 im Neurologischen Krankenhaus München vorstellig wurden. Für die Untersuchung wurden alle Patienten erfasst, die unter Therapie mit dem Dopaminagonisten Cabergolin echokardiographiert wurden. Die eigentliche Diagnose, die zur Pharmakotherapie mit Cabergolin geführt hatte, war zweirangig, da es um die Erfassung von Nebenwirkungen der Therapie ging. Im wesentlichen wurden Patienten mit der idiopathischen Parkinsonstörung (ICD G20) und Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (ICD G38) eingeschlossen. Die Diagnosestellung erfolgte durch einen ausgewiesenen Bewegungsstörungsspezialisten (Prof. Dr. Ceballos-Baumann, Dr. Messner). Die Patientendaten wurden anonymisiert ausgewertet. Erhoben wurden neben den demographischen Daten, den Daten zu Grunderkrankung und vermeintlichen Risikofaktoren sowie den echokardiographischen Untersuchungsparametern auch Daten zu Pharmakotherapiedauer, Dosishöhe und Konsequenz auf die Pharmakotherapie nach der Ultraschalluntersuchung.

2.1.2 Prospektives Kollektiv

24 der 93 Patienten wurden zwischen Januar 2005 und Oktober 2007 ein zweites Mal im Verlauf echokardiographiert. Beobachtet wurde hier zehn Monate länger als bei der Erhebung des Querschnittskollektivs. Untersucht wurden dieselben Parameter und zusätzlich erfolgte eine Bewertung hinsichtlich Verbesserung/Verschlechterung des Befundes oder unveränderter Befund durch den Kardiologen im Bezug auf die erste Herzechuntersuchung. Um die therapeutischen Konsequenzen, die sich hinsichtlich der Cabergolintherapie ergeben hatten, zu vereinheitlichen, wurden drei Gruppen gebildet, die sich wie folgt charakterisieren lassen: Cabergolin *belassen*, Cabergolin *abgesetzt* und Cabergolin *reduziert*.

2.2 Ort der Untersuchung

2.2.1 Neurologisches Krankenhaus München – stationäre Versorgung

Das Neurologische Krankenhaus München (NK-M), gegründet 1922, ist ein neurologisches Fachkrankenhaus zur Akutbehandlung und Rehabilitation neurologisch erkrankter Patienten. Träger bis Dezember 2008 war der gemeinnützige Verein zur Förderung der Behandlung und Betreuung neurologisch Kranker e.V., seit Januar 2009 sind die Schön-Kliniken Träger des Hauses. Ein ausgewiesener Schwerpunkt ist die Behandlung von Parkinsonsyndromen und Bewegungsstörungen. Das NK-M hat 111 Betten. Hinzu kommt ein tagesklinischer Bereich. Im Akutbereich des NK-M werden im Jahr ca. 1000 Patienten betreut. (Auszug aus dem Klinikverwaltungsprogramm SAP, Stichtag 25. 5.2007). Beispielsweise wurden im Jahr 2005 743 Patienten auf den neurologischen Akutstationen behandelt und 271 im Rahmen der Früh-Rehabilitation.

2.2.2 Ermächtigungsambulanzen am NK-M

Professor Dr. Ceballos-Baumann und Dr. M. Messner sind von der Kassenärztlichen Vereinigung zur ambulanzärztlichen Tätigkeit ermächtigt.

2.3 Echokardiographie

117 transthorakale Echokardiographien wurden ausgewertet.

2.3.1 Untersucher

Alle Patienten durchliefen eine komplette transthorakale Echokardiographie bei einer Fachärztin für Kardiologie, Dr. Monika Pemsler, mit langjähriger Erfahrung in der Herzultraschalluntersuchung. Das Therapieregime war der Kardiologin bekannt.

2.3.2 Echokardiographie Gerät

Alle Untersuchungen erfolgten am Ultraschallgerät Philips HDI 5000 mit der Ultrasound Software level 190.17

2.3.3 Erhobene echokardiographische Parameter

Die Echokardiogramme wurden in den Standardschnittebenen erhoben und in einem DICOM Format auf einem digitalen Medium gespeichert.

2.3.3.1 Insuffizienz

Trikuspidal-, Mitral- und Aortenklappe wurden mit Farbdoppler und Duplex untersucht und etwaige Klappeninsuffizienzen wurden bezüglich ihres Schweregrades eingeteilt: keine oder physiologische (klappenschlussassoziierte) Regurgitation, leichtgradige Insuffizienz (Grad 1), mittelgradige Insuffizienz (Grad 2), hochgradige Insuffizienz (Grad 3).

2.3.3.2 Morphologie

Die Klappen wurden morphologisch beurteilt nach Verdickung in zart, fokal leicht- oder hochgradig verdickt, diffus leicht- oder hochgradig verdickt und nach Echodichte in normal, hyperdens leicht- oder hochgradig, kalkdicht leicht- oder hochgradig eingeteilt.

2.3.3.3 Motilität

Hinsichtlich ihrer Motilität wurden die Klappen als normal, leicht- oder hochgradig eingeschränkt bewertet.

2.3.3.4 Vorgehen bei Aortenklappeninsuffizienz

Wenn eine Aortenklappeninsuffizienz bestand, wurden zusätzlich im 2-D-Echo und M-Mode die Aortenwurzel und der linke Ventrikel im Hinblick auf folgende Zeichen und Parameter bestimmt: Dimensionen (Durchmesser oder Volumen), Hyperkontraktilität und linksventrikuläre Hypertrophie. Die Aorteninsuffizienz wurde semiquantifiziert in mindestens zwei verschiedenen Ebenen, zum einen mit dem Farb-Doppler nach basaler Jetbreite im Verhältnis zur Breite des linksventrikulären Ausflusstraktes und zum anderen mit dem cw-Doppler (continuous wave) nach Signalgefälle (Slope), Druckhalbzeit (PHT=pressure half time) und Signalintensität.

Ausschlussdiagnosen

Ausgeschlossen wurden akute Destruktionen wie bei Endokarditis oder Aortendisektion und chronische Aorteninsuffizienzen wie bei angeborener bikuspidaler Klappe, Marfan-Syndrom

oder Aortenklappen-Prolaps, degenerativ-kalzifizierendem oder rheumatischem Aortenvitium sowie Herzen mit postendokarditischen Veränderungen.

2.3.3.5 Vorgehen bei Mitrasklappeninsuffizienz

Bei bestehender Mitralklappeninsuffizienz wurden zusätzlich im 2-D-Echo und M-Mode die Größe des linken Vorhofs und die Größe des linken Ventrikels bestimmt. Hier erfolgte die Semiquantifizierung der Mitralinsuffizienz, auch in mindestens zwei Ebenen, zum einen mit dem Farb-Doppler anhand der Anzahl der Jets und der Jetfläche im linken Atrium im Verhältnis zur Gesamtfläche des linken Atriums und zum anderen mit dem cw-Doppler, der einen Vergleich der Intensität des Insuffizienzflusses mit dem diastolischen Mitralfluss ermöglicht. Die Bestimmung des Schweregrades der Mitralinsuffizienz erfolgte aus der proximalen Konvergenzzone (Bestimmung der proximal isovelocity surface area=PISA).

Ausschlussdiagnosen

Ausgeschlossen wurden akute Mitralinsuffizienzen durch degenerative Veränderungen, z.B. Chorda-/Papillarmuskelruptur (flail leaflet) oder endokarditische Destruktionen sowie chronische Mitralinsuffizienzen durch Mitralklappenprolaps, Segel- und ausgeprägte Mitralklappen-Ring-Verkalkung und Chordaruptur, abgelaufene große Myokardinfarkte mit Dilatation des linken Ventrikels, dilatative Kardiomyopathie, Aorteninsuffizienz, rheumatisches Mitralvitium.

2.3.3.6 Vorgehen bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Wenn eine Trikuspidalinsuffizienz bestand, wurden zusätzlich im 2-D-Echo und M-Mode die Größe des rechten Vorhofs, die Größe des rechten Ventrikels sowie eventuelle Volumenbelastung und paradoxe Septumbewegung anhand der Weite der Vena cava inferior, von atemabhängigen Lumenschwankung und der Weite der Lebervenen bestimmt. Auch die Trikuspidalinsuffizienz wurde semiquantifiziert, zum einen mit dem Farb-Doppler anhand der Anzahl der Jets, der Jetfläche im rechten Atrium im Verhältnis zur Gesamtfläche des rechten Atriums und der Ausprägung einer proximalen Konvergenzzone, hier nur visuell, zum anderen mit dem cw-Doppler. Es erfolgte der Vergleich der Intensität des Insuffizienzflusses mit dem diastolischen Trikuspidalfluss, ein Regurgitationsprofil, eine Abschätzung des systolischen rechtsventrikulären Druckes (P RV syst.) und des systolischen Pulmonalarteriendruckes (P PA syst.) aus dem Trikuspidalinsuffizienzsignal:

$$P_{RV \text{ syst.}} = 4 * V_{\max} (TI)^2 + P_{RA}$$

Der P_{RA} ist geschätzt aus der Weite der V. cava inferior, dem atemabhängigen Kollaps; der Weite der Lebervenen und einer evtl. systolischen Flussumkehr, diese mit pw-Doppler (pulsed wave).

$$P_{RV \text{ syst.}} = P_{RA \text{ syst.}}$$

wenn keine Obstruktion im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT=right ventricular outflow tract) und keine Pulmonalstenose vorliegen.

Ausschlussdiagnosen

Ausgeschlossen wurden primäre klappenbezogene Ursachen einer Trikuspidalinsuffizienz, wie eine infektiöse Endokarditis, rheumatische Vitien, traumatische Veränderungen nach Thoraxverletzung und Trikuspidalprolaps (M. Ebstein) sowie sekundäre Ursachen bei strukturell normaler Trikuspidalklappe durch eine Dilatation des rechten Ventrikels bei KHK, bei Kardiomyopathie und pulmonaler Hypertonie infolge eingeschränkter linksventrikulärer Funktion oder infolge eines Mitralvitiums oder Schrittmacherelektroden.

2.4 Archivrecherche

2.4.1 Standardisierte Erfassung

Um sämtliche Patienten zu erfassen, wurden die stationären und ambulanten Patienten des NK-M wie folgt gescreened:

1. Über das Laborbuch wurden die Patienten identifiziert, bei denen in den Jahren 2005 und 2006 eine transthorakale Echokardiographie stattgefunden hat und die Cabergolin-exponiert waren. Daraufhin erfolgte die Aufarbeitung der individuellen Krankengeschichte zum einen anhand der Originalkrankenakte aus dem Archiv, zum anderen über das elektronische Arztbriefarchiv der Klinik,
 - a. um sowohl die an die Spezialambulanz für Bewegungsstörungen angebundenen Patienten,
 - b. als auch Patienten, die wiederholt stationär vorstellig wurden, im eventuellen Verlauf zu identifizieren. Für das gesamte Jahr 2007 sind keine Erstuntersuchungen, sondern nur Verlaufsuntersuchungen erfasst worden.

2. Darüber hinaus wurden im EDV-System durch Eingabe von Schlüsselwörtern (Cabaseril, Cabergolin, Herzklappenveränderungen) die Arztbriefe
 - a. sowohl der stationären,
 - b. als auch der ambulanten Patienten durchsucht und auf diesem Weg die Patienten herausgefiltert, bei denen die Cabergolintherapie im Hinblick auf Herzklappenveränderungen diskutiert worden ist.

2.4.2 Suchkriterium

Alleiniges Suchkriterium neben der durchgeführten Echokardiographie war die Exposition gegenüber Cabergolin. Da die Patientenzahlen zu anderen Ergot-Dopaminagonisten (Pergolid n=8; Bromocriptin n=2 und Lisurid n=1) zu gering waren, wurden diese Daten nicht zur weiteren Auswertung herangezogen.

2.5 Dokumentation

Die Patientendaten wurden anonymisiert in Microsoft Excel 2000 (Windows XP, SP2) eingegeben und von dort weiter statistisch ausgewertet.

2.5.1 Klinische Daten der Patienten

Für jeden Patienten wurden erfasst: Name in anonymisierter Form, Geschlecht, Alter in Jahren, Erkrankungsdauer in Jahren, Therapiedauer mit Cabergolin in Jahren, Tageshöchstdosis in mg und kumulative Gesamtdosis in Gramm, weiterhin als binäre Daten das Vorhandensein von arteriellem Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit.

2.5.2 Daten zur echokardiographischen Untersuchung

Die echokardiographischen Daten wurden wie folgt erfasst.

Insuffizienzcodierung

- keine=0
- physiologische (klappenschlussassoziierte) Regurgitation=0 (trace)
- leichtgradige Insuffizienz=1 (mild)
- mittelgradige Insuffizienz=2 (moderate)
- hochgradige Insuffizienz=3 (severe)

Motilität

- normal=0
- leichtgradig eingeschränkt=1
- hochgradig eingeschränkt=2

Verdickung

- zart=1
- fokale Verdickung=2 (leichtgradig oder hochgradig)
- diffuse Verdickung=3 (leichtgradig oder hochgradig)

Echodichte

- normal=1
- hyperdens=2 (leichtgradig oder hochgradig)
- kalkdicht=3 (leichtgradig oder hochgradig)

Vorhöfe und Kammern

- 0=normal
- 1=leichtgradig dilatiert
- 2=mittelgradig dilatiert
- 3=hochgradig dilatiert
- 4=massiv dilatiert

p syst pa

- 0=normal
- 1=leichtgradig erhöht
- 2=mittelgradig erhöht
- 3=hochgradig erhöht

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Deskriptive Statistik für Querschnittskollektiv und prospektives Kollektiv

Um die beiden Kollektive zu beschreiben, wurden quantitative, intervall- und nominalskalierte Daten und qualitative, binäre Daten erhoben.

2.6.1.1 Quantitative Daten

- Alter
- Therapiedauer
- Erkrankungsdauer
- Cabergolin Kumulativdosis
- Herzklappendaten
 - Insuffizienzgrad der Aortenklappe
 - Insuffizienzgrad der Mitralklappe
 - Insuffizienzgrad der Trikuspidalklappe
 - Echogenität der Aortenklappe

- Dicke der Aortenklappe

Die quantitativen Daten waren Alter, Therapiedauer, Erkrankungsdauer, Kumulativdosis und die Erfassung der Herzklappenparameter. Für diese Daten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Varianz, Fehler des Mittelwertes und das 1. und 3. Quartil berechnet.

Die quantitativen Parameter wurden hinsichtlich des Vorliegens einer Normalverteilung untersucht. Hierfür wurde der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt, für $p < 0.05$ die Normalverteilung abgelehnt.

Eine Visualisierung erfolgte mittels Boxplots für Alter, Therapie- und Erkrankungsdauer sowie für die Dosis. Die Herzklappendaten wurden als Histogramm gezeigt. Zur Darstellung von Gruppeneffekten wurden die Daten als Untergruppen hinsichtlich Geschlechts und hinsichtlich der erfolgten Intervention hinsichtlich Cabergolin (Gruppe) zusätzlich analysiert. Das Ergebnis des Vorliegens nicht-normalverteilter Daten vorwegnehmend, wurde mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U Test geprüft, ob sich die Untergruppen der beiden Zwischen-Subjekt-Faktoren unterscheiden.

Die Boxplots folgen der Logik, dass die Boxenden die 25. bzw. die 75. Quartile, der die Box teilende Strich den Median, das Kreuz den Mittelwert und die Enden der Antennen den $MW \pm 2SD$ kennzeichnen.

Die Histogramme haben für das Querschnittskollektiv eine Säulenbreite von 0,5. Die Ordinate der Histogramme wird mit der absoluten Häufigkeit beschriftet. Die einzelnen Untergruppen sind mit farblich unterschiedlichen Linien gekennzeichnet.

2.6.1.2 Qualitative Daten

Zwischen-Subjekt-Faktoren (between-subject factors)

- Geschlecht (1: männlich; 2: weiblich)
- Behandlungsgruppe (1: *belassen*; 2: *abgesetzt*)

Faktoren innerhalb der Subjekte (within-subject factors)

- BHD (1: positiv; 2: negativ)
- DM (1: positiv; 2: negativ)
- Hyperlipidämie (1: positiv; 2: negativ)

Qualitative Daten sind Vorhandensein, bzw. Fehlen von Bluthochdruck, Diabetes mellitus und pathologisch erhöhten Blutfetten. Berechnet werden Anzahl und Häufigkeit für die Gesamtgruppe und die Untergruppen. Als Untergruppen gelten auch hier die beiden

Zwischen-Subjekt-Faktoren Geschlecht (männlich, weiblich) und erfolgte Intervention (2, abgesetzt; 1, belassen).

Zur Visualisierung der qualitativen Daten in Gesamt- und Untergruppe dienen Ringdiagramme. Dabei zeigt der äußere Ring die Verteilung in der Gesamtgruppe, der innere Ring die Verteilung der Untergruppe an.

Zur Feststellung einer Abhängigkeit zwischen den qualitativen Daten und den Parametern Gruppe und Geschlecht wurden die Daten als Ringdiagramme dargestellt und die Unabhängigkeit zwischen Zeilen- und Spaltenvariablen mittels χ^2 -Test berechnet.

2.6.2 Vergleichende Statistik für das Querschnittskollektiv

Um signifikante Einflussgrößen auf Veränderungen der Herzklappen darzustellen, haben wir die Daten wie folgt analysiert

1. Zur Darstellung der Interkorrelationen der fünf erhobenen Herzklappenparameter mit den quantitativen Einflussgrößen bestimmten wir den Spearman Koeffizient ρ mit jeweiligem Signifikanzniveau und Bestimmtheitskoeffizienten.
2. Zur Darstellung von univariaten Effekten der binären qualitativen Daten auf die Herzklappenparameter wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben gewählt.
3. Zur Darstellung von multi-variaten Effekten der binären Daten sowie der quantitativen Daten wurden für die Herzklappenparameter multi-nomiale logistische Regressionen mit dem LOGIT Algorithmus berechnet. Als Kontrollvariable galt dabei die Zielgröße 0 (Normalbefund). Um das LOGIT Modell rechnen zu können, war es notwendig, die Werte in geringem Umfang zu rekodieren. Es wurde ein konservativer Ansatz gewählt mit Herabstufung der Klappenparameter. Werte mit 1,5 wurden als 1 gewertet, Werte mit 2,5 als 2. Es wurden N=4 Datensätze modifiziert.

Es wurde zuerst ein Vorwärts(stepwise forward)-Modell gerechnet, um die stärksten Prädiktoren festzustellen, die das Modell am schnellsten konvergieren lassen. Dann wurde ein Rückwärts(backward)-Modell gerechnet, um mögliche Effekte der schwächeren Faktoren ebenfalls darzustellen. Interaktionen konnten in dem Modell aufgrund der Größe der entstehenden Untergruppen nicht berücksichtigt werden.

Angegeben werden die Ergebnisse der beiden Modelle. Im genaueren:

- Testung der Nullhypothese des Modells als Maß für die Validität des Modells

- TypIII-Effekte der Faktoren im Gesamtmodell mit dem χ^2 (Wald) und dessen Vorhersage
- für die einzelnen Modalitäten des Modells die standardisierten Koeffizienten sowie die Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall
- post-hoc Vergleich der kategorialen (binären) Variablen mittels χ^2 -Test.

2.6.3 Vergleichende Statistik für das prospektive Kollektiv

Vorausgreifend zeigte lediglich der Grad der Aorteninsuffizienz deutliche Veränderungen im Verlauf. Die Analyse der prospektiven Daten umfasst daher nur die Analyse der Daten des Insuffizienzgrades dieser Klappe.

Um Veränderungen im Verlauf darzustellen, wurden die Daten wie folgt analysiert:

1. Die Daten der beiden Interventionsgruppen (*abgesetzt* und *belassen*) wurden als Punktdiagramme dargestellt, um die individuellen Verläufe zu beurteilen.
2. Mittels Mann-Whitney-Test wurde zu den Zeitpunkten V1 und V2 geprüft, ob sich die Interventionskollektive unterscheiden.
3. Mittels Wilcoxon signed-rank Test für verbundene Stichproben wurde geprüft, ob sich innerhalb der Gruppen signifikante Veränderungen ergeben.
4. Mittels χ^2 -Statistik wurde die Abhängigkeit des Ergebnisses der zweiten ECHO-Untersuchung von der gewählten Intervention geprüft.

2.6.4 Rationale für die gewählten Statistiken

Test auf Normalverteilung

Das Unterstellen einer normalverteilten Stichprobe ist weit verbreitet in der Statistik. Jedoch wird das Überprüfen dieser Hypothese oft vernachlässigt. Der Shapiro-Wilk-Test kann bei Stichproben mit 5000 und weniger Beobachtungen benutzt werden. Dabei wird als Null-Hypothese die Normalverteilung angenommen. Ein $p < 0,05$ verweist damit auf die Ablehnung der Null-Hypothese und eines normalverteilten Datensatzes.

Kontingenztabellen mit χ^2 -Statistik

Eine Kontingenztabelle ist eine effiziente Art und Weise, die Relation zwischen zwei kategorischen Variablen darzustellen. Der χ^2 -Abstand wird als Distanzmaß der Modalitäten vorgeschlagen. Die Summe der Abstände für alle Tabellenzellen ergibt die χ^2 -Statistik, die es

ermöglicht, die Unabhängigkeits-Hypothese von Zeilen und Spalten der Tabelle zu beurteilen.

Korrelationsrechnungen mittels Spearman Korrelation

Der Spearman Korrelationskoeffizient (ρ) benutzt die Ränge der Beobachtungen und nicht den eigentlichen Wert. Dieser Koeffizient ist daher für ordinale Daten geeignet. Wie für den Pearson Koeffizienten kann man diesen Koeffizienten ebenfalls als Erklärung der Variabilität interpretieren. In diesen Fall handelt es sich jedoch um die Variabilität der Ränge.

Mann-Whitney-U-Test für univariate nicht-parametrische Parameter

Mann, Whitney und Wilcoxon haben getrennt voneinander einen nicht parametrischen ähnlichen Test vorgeschlagen, der zu bestimmen erlaubt, ob auf Basis der Ränge der Stichproben die Stichproben als identisch oder nicht in Bezug auf ihre Position angesehen werden können. Der Test vergleicht folglich jene Stichproben, bei denen nicht sicher eine Normalverteilung angenommen werden kann.

Multi-nomiale logistische Regression

Die logistische Regression und die lineare Regression gehören zu der gleichen Familie der generalisierten linearen Modelle (Generalized Linear Models). In beiden Fällen verbindet man ein Ereignis mit einer Linearkombination erklärender Variablen. Die logistische Regression ist eine weit verbreitete Methode, da sie erlaubt, binäre Variablen oder Summen binärer Variablen linear zu modellieren. Sie wird häufig im medizinischen Umfeld benutzt. Das Prinzip des Modells der logistischen Regression ist es, das Vorkommen und das Nicht-Vorkommen eines Ereignisses auf das Niveau der erklärenden Variablen zurückzuführen. Mittels des LOGIT Algorithmus ist es möglich, multinomiale Zielvariablen zu behandeln. Dabei wird die erste Modalität als Kontrolle geführt, und die Effekte werden auf die weiteren Modalitäten berechnet. Die Anhaltebedingung wurde mit $a_1=0$ gesetzt. Faktoren, die höher als 0,0001 mit stärkeren Faktoren korreliert waren, wurden nicht ins Modell aufgenommen. Der Schwellenwert der maximalen Veränderung des log der Wahrscheinlichkeit von einer zur anderen Iteration wurde mit 0,000001 gewählt. Als Ergebnis der multi-nomialen Regression werden Typ III Effekte analog zu Varianzanalysen angegeben sowie die Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall. Umfasst das Konfidenzintervall den Wert 1, ist nicht von signifikanten Effekten auszugehen.

3 Ergebnisse

3.1 Querschnittskohorte

3.1.1 Deskriptive Analyse

3.1.1.1 Alter und untersuchte Gruppen

Von den zunächst $n=104$ Patienten wurden elf Patienten aus der statistischen Auswertung heraus genommen, da sich die bei ihnen fehlenden Daten weder durch sinnvolle Schätzung noch durch Nachrecherche ergänzen ließen. Übrig blieben 93 Patienten mit einem mittleren Alter von 68,6 Jahren ($SD \pm 9,2$ Jahre), die wir in die Analyse der Daten einschlossen. 59,1% der Patienten waren männlichen Geschlechts. Ihr mittleres Alter lag bei 67,6 Jahren ($SD \pm 10,2$ Jahre). 40,9% waren Patientinnen mit einem mittleren Alter von 70,1 ($SD \pm 7,3$ Jahre). Das Alter der Patienten in der Gruppe derer, denen man Cabergolin abgesetzt hatte, lag bei 70,2 ($SD \pm 7,1$ Jahre). Die Patienten, bei denen man Cabergolin belassen hatte, waren gering jünger mit 67,0 Jahren ($SD \pm 10,7$ Jahre). Damit fanden sich hinsichtlich Geschlecht und Intervention keine Unterschiede.

Test auf Normalverteilung für Alter

Shapiro-Wilk-Test	W=0,898	p<0,0001
-------------------	---------	----------

Die Altersdaten sind nicht normalverteilt.

Statistik	Alter gesamt	Alter männlich	Alter weiblich	Alter <i>abgesetzt</i>	Alter <i>belassen</i>
Anz. der Beobachtungen	93	55	38	48	45
rel. Häufigkeit pro Kat. (%)	100	59,1	40,9	51,6	48,4
An. der fehlenden Werte	0	0	0	0	0
Minimum	30,0	30,0	51,0	51	30
Maximum	86,0	86,0	83,0	86	83
1. Quartil	66,0	65,5	66,0	66,0	65,0
Median	69,0	69,0	68,0	69,5	68,0
3. Quartil	75,0	73,5	76,0	75,0	73,0
Mittelwert	68,6	67,6	70,1	70,2	67,0
Standardabweichung	9,2	10,2	7,3	7,1	10,7

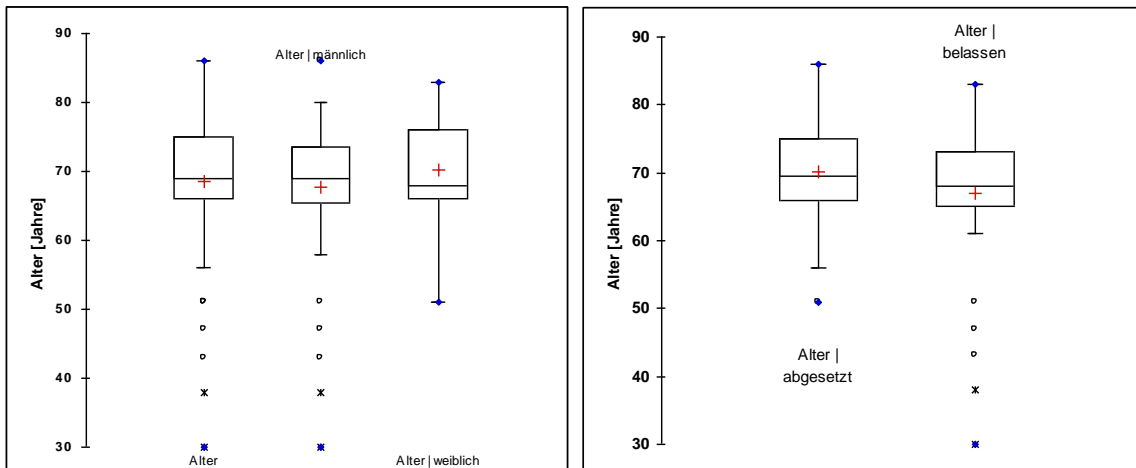
Standardfehler des MW 1,0 1,4 1,2 1,0 1,6

Mann-Whitney-U-Test

$p=0,501$

$p=0,197$

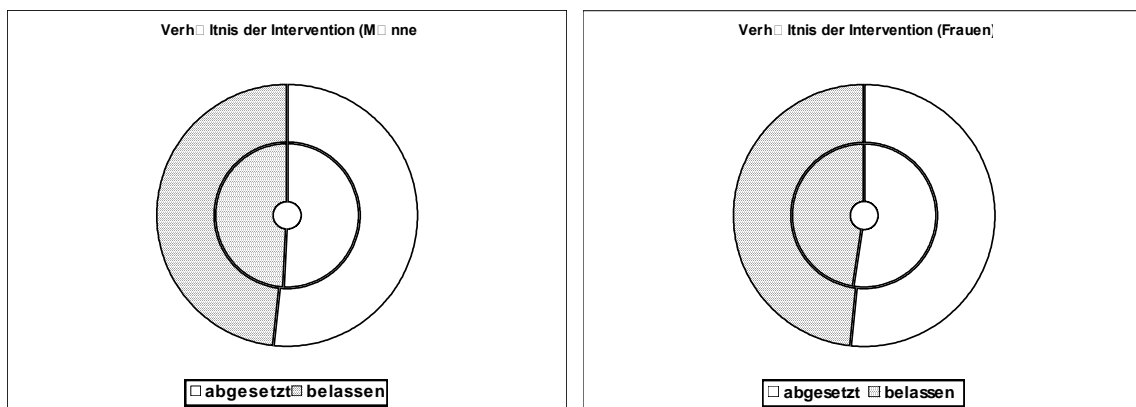
Daten 1: Alter nach Geschlecht und Intervention



Grafik 1: Boxplots Alter nach Geschlecht und nach Intervention

Stichprobe	n	fehlend	# Kateg.	Kateg.	# / Kateg.	% / Kateg.
Gruppe	93	0	2	<i>abgesetzt</i>	48	51,6 %
				<i>belassen</i>	45	48,4 %
Gruppe männlich	55	0	2	<i>abgesetzt</i>	28	50,9 %
				<i>belassen</i>	27	49,1 %
Gruppe weiblich	38	0	2	<i>abgesetzt</i>	20	52,6 %
				<i>belassen</i>	18	47,4 %

Daten 2: Geschlechter und Intervention

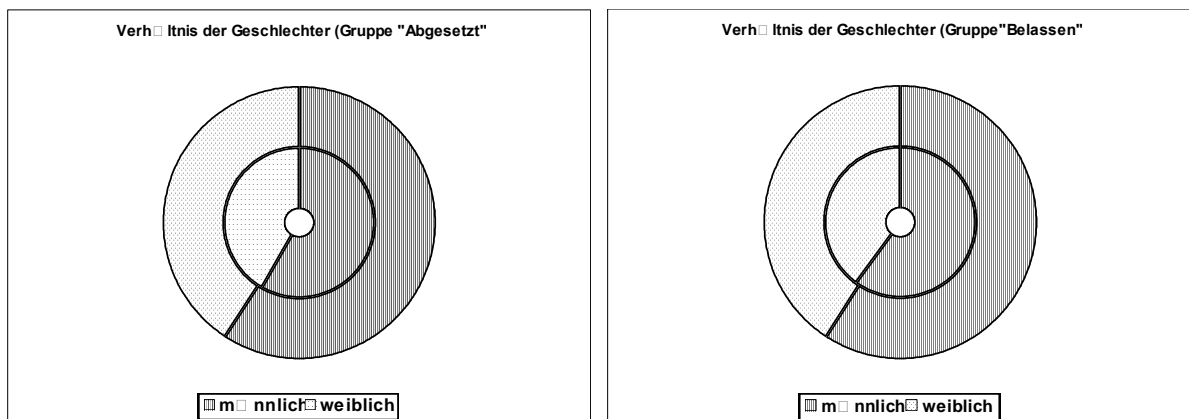


Grafik 2: Ringdiagramm Intervention nach Geschlecht betrachtet

χ^2 -Statistik – Interventionen nach Geschlecht betrachtet

χ^2 (beobachteter Wert)	0,03
χ^2 (kritischer Wert)	3,84
FG	1
p	0,87

Stichprobe	n	fehlend	# Kateg.	Kateg.	# / Kateg.	% / Kateg.
Geschlecht	93	0	2	männlich	55	59,1 %
				weiblich	38	40,9 %
Geschlecht						
Gruppe- <i>abgesetzt</i>	48	0	2	männlich	28	58,3 %
				weiblich	20	41,7 %
Geschlecht						
Gruppe- <i>belassen</i>	45	0	2	männlich	27	60,0 %
				weiblich	18	40,0 %

Daten 3: Geschlechter nach Intervention betrachtet**Grafik 3: Ringdiagramme Geschlecht nach Intervention betrachtet****3.1.1.2 Grundkrankheit: Erkrankungsdauer**

Im Mittel waren die betrachteten Personen 10,4 Jahre erkrankt ($SD \pm 6,0$ Jahre). Die Männer litten im Durchschnitt 9,4 Jahre ($SD \pm 5,0$ Jahre), die Frauen 12,0 Jahre ($SD \pm 7,0$ Jahre) an der Parkinson-Krankheit.

In der Gruppe der Patienten, die weiterhin Cabergolin erhielten (belassen oder reduziert), waren die Patienten seit 9,3 Jahren ($SD \pm 5,6$ Jahre) erkrankt. Die Patienten, bei denen man Cabergolin abgesetzt hatte, waren im Schnitt 11,5 Jahre ($SD \pm 6,4$ Jahre) erkrankt.

In beiden Untergruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Statistik	Krankheitsdauer	Krankheitsdauer	Krankheitsdauer
	gesamt	männlich	weiblich
Anz. der Beobachtungen	93	55	38
Anz. der fehlenden Werte	4	1	3
Minimum	2	2	3
Maximum	32	22	32
1. Quartil	6,0	5,3	6,0
Median	10,0	9,5	12,0
3. Quartil	13,0	11,0	15,0
Mittelwert	10,4	9,4	12,0
Standardabweichung	6,0	5,0	7,0
Standardfehler des MW	0,6	0,7	1,2

Mann-Whitney-U-Test p=0,095

Daten 4: Krankheitsdauer dargestellt nach Geschlecht

Statistik	Krankheitsdauer	Krankheitsdauer
	<i>abgesetzt</i>	<i>belassen</i>
Anz. der Beobachtungen	48	45
An. der fehlenden Werte	3	1
Minimum	3	2
Maximum	32	25
1. Quartil	7,0	5,0
Median	10,0	8,0
3. Quartil	14,0	12,3
Mittelwert	11,5	9,3
Standardabweichung	6,4	5,4
Standardfehler des MW	1,0	0,8

Mann-Whitney-U-Test p=0,093

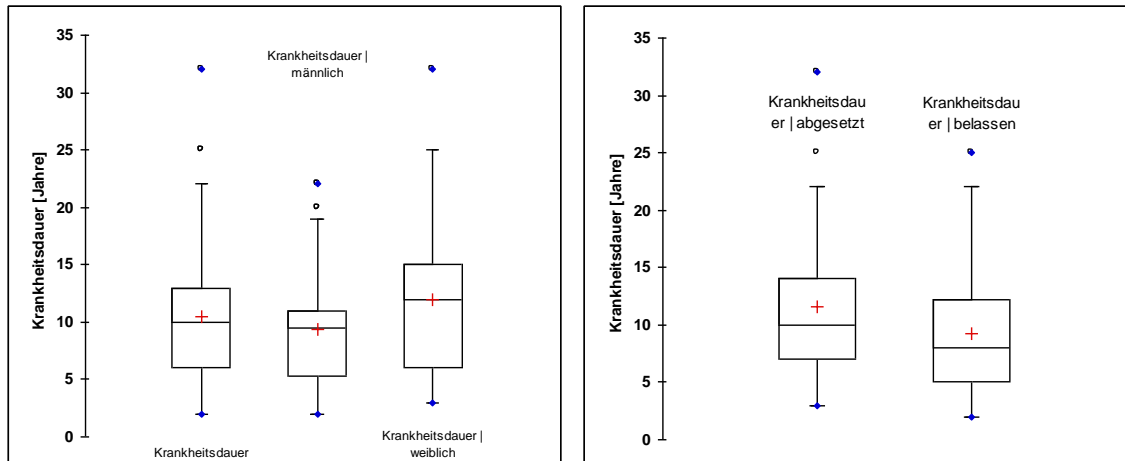
Daten 5: Krankheitsdauer dargestellt nach Intervention

Test auf Normalverteilung für Krankheitsdauer

Shapiro-Wilk-Test	W=0,924	p<0,0001
-------------------	---------	----------

Interpretation

Die Daten zur Krankheitsdauer sind nicht normal verteilt.



Grafik 4: Boxplots für Krankheitsdauer (nach Geschlecht und nach Intervention)

3.1.1.3 Cabergolineinnahmedauer

34,1 Monate ($SD \pm 29,7$ Monate), also knapp drei Jahre, waren die Patienten des Querschnittskollektivs mit Cabergolin behandelt. Männer erhielten das Präparat im Schnitt seit 35,7 Monaten ($SD \pm 31,9$ Monate), Frauen seit 31,4 Monaten ($SD \pm 25,8$ Monaten).

In der Gruppe der Patienten, die weiterhin Cabergolin erhielten, hatten die Patienten das Präparat 36,9 Monate ($SD \pm 29,6$ Monate) eingenommen. Die Patienten, bei denen man Cabergolin abgesetzt hatte, waren im Schnitt 31,1 Monate ($SD \pm 29,6$ Monate) therapiert worden. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Untergruppen.

Statistik	Therapiedauer	Therapiedauer männlich	Therapiedauer weiblich
Anz. der Beobachtungen	93	55	38
An. der fehlenden Werte	4	1	3
Minimum	1	1	2
Maximum	120	120	120
1. Quartil	10,0	5,3	11,5
Median	25,0	28,5	25,0
3. Quartil	51,0	53,0	49,0
Mittelwert	34,0	35,7	31,4
Standardabweichung	29,7	31,9	25,8
Standardfehler des Mittelwertes	3,2	4,4	4,4

Mann-Whitney-U-Test

$p=0,830$

Daten 6: Therapiedauer nach Geschlecht

Statistik	Therapiedauer	
	<i>abgesetzt</i>	<i>belassen</i>
Anz. der Beobachtungen	48	45
An. der fehlenden Werte	4	0
Minimum	1	2
Maximum	120	120
1. Quartil	5,3	15,0
Median	24,5	27,0
3. Quartil	49,0	51,0
Mittelwert	31,1	36,9
Standardabweichung (n)	29,6	29,6
Standardfehler des Mittelwertes	4,5	4,5

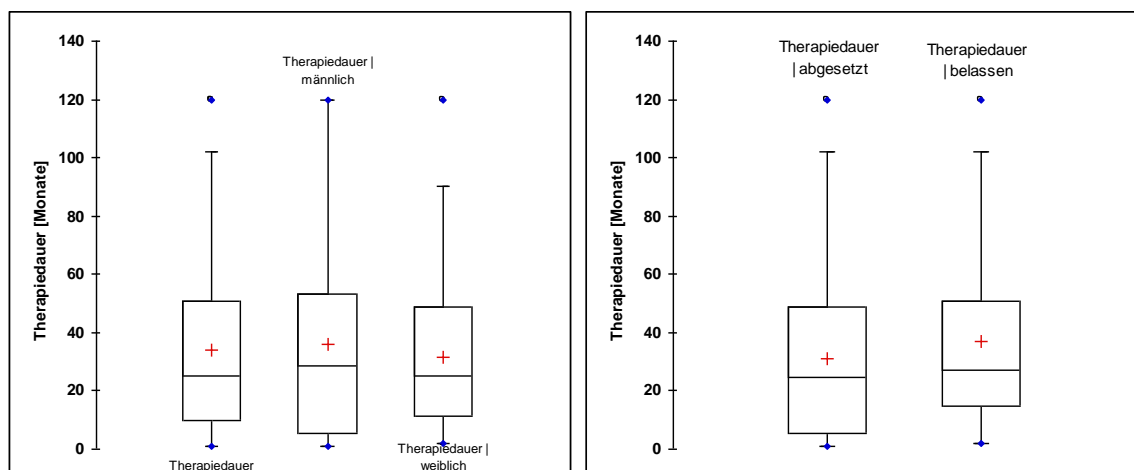
Mann-Whitney-U-Test $p=0,159$

Daten 7: Therapiedauer nach Intervention

Test auf Normalverteilung für die Therapiedauer

Shapiro-Wilk-Test	W=0,895	$p<0,0001$
-------------------	---------	------------

Die Daten zur Therapiedauer sind nicht normal verteilt.



Grafik 5: Boxplots Therapiedauer nach Geschlecht und nach Intervention

3.1.1.4 Kumulativdosis

Mit einer kumulativen Dosis von im Schnitt 4845,3 mg ($SD \pm 4566,3\text{mg}$), also knapp fünf Gramm, waren die Patienten unseres Querschnittkollektivs mit Cabergolin behandelt. Männer erhielten eine mittlere Cabergolindosis von 5041,7mg ($SD \pm 4850,3\text{mg}$), Frauen von

4542,4mg (SD \pm 4071,0mg). In der Gruppe der Patienten, die weiterhin Cabergolin erhielten, hatten die Patienten das Medikament in einer mittleren Dosis von 5377,0 mg (SD \pm 4242,5) eingenommen. Die Patienten, denen man Cabergolin abgesetzt hatte, waren im Schnitt mit einer Dosis von 4301,6mg (SD \pm 4814,9) therapiert worden. In Bezug auf die Kumulativdosis unterschieden sich die Untergruppen nach Geschlecht und Intervention nicht signifikant.

Statistik	Kumulativdosis	Kumulativdosis	
		männlich	weiblich
Anz. der Beobachtungen	93	55	38
An. der fehlenden Werte	4	1	3
Minimum	60,0	60,0	240,0
Maximum	17460,0	17460,0	13980,0
1. Quartil	540,0	495,0	735,0
Median	3750,0	3495,0	3750,0
3. Quartil	7500,0	7762,5	6510,0
Mittelwert	4845,3	5041,7	4542,4
Standardabweichung	4566,3	4850,3	4071,0
Standardfehler des MW	486,8	666,2	698,2
Mann Whitney U Test		p=0,983	

Daten 8: Kumulativdosis nach Geschlecht

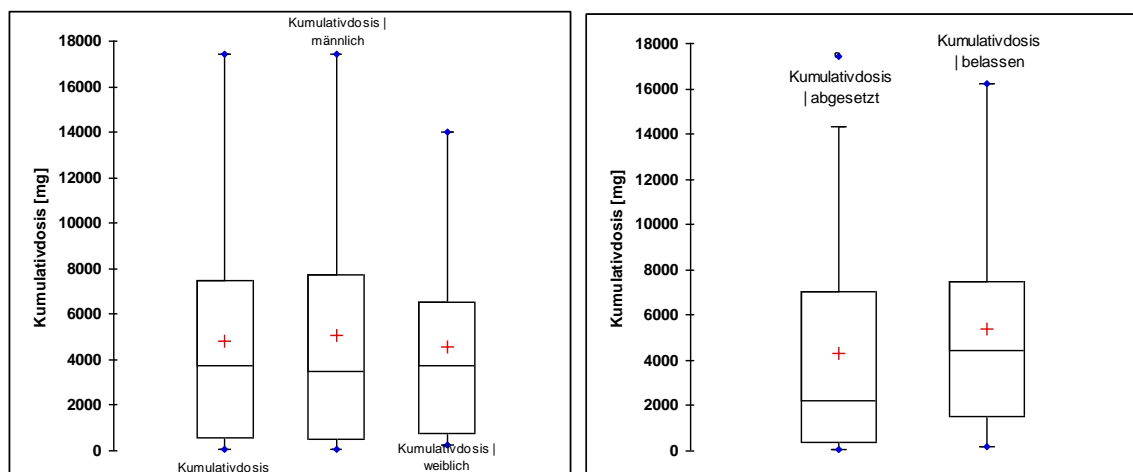
Statistik	Kumulativdosis	
	<i>abgesetzt</i>	<i>belassen</i>
Anz. der Beobachtungen	48	45
An. der fehlenden Werte	4	0
Minimum	60	210
Maximum	17460	16200
1. Quartil	360,0	1500,0
Median	2190,0	4440,0
3. Quartil	7020,0	7500,0
Mittelwert	4301,6	5377,0
Standardabweichung	4814,9	4242,5
Standardfehler des Mittelwertes	734,3	639,6
Mann-Whitney-U Test		p=0,072

Daten 9: Kumulativdosis nach Intervention

Test auf Normalverteilung der Kumulativdosisdaten

Shapiro-Wilk-Test	W=0,884	p<0,0001
-------------------	---------	----------

Die Daten zur Kumulativdosis sind nicht normal verteilt.



Grafik 6: Boxplots Kumulativdosis nach Geschlecht und Intervention

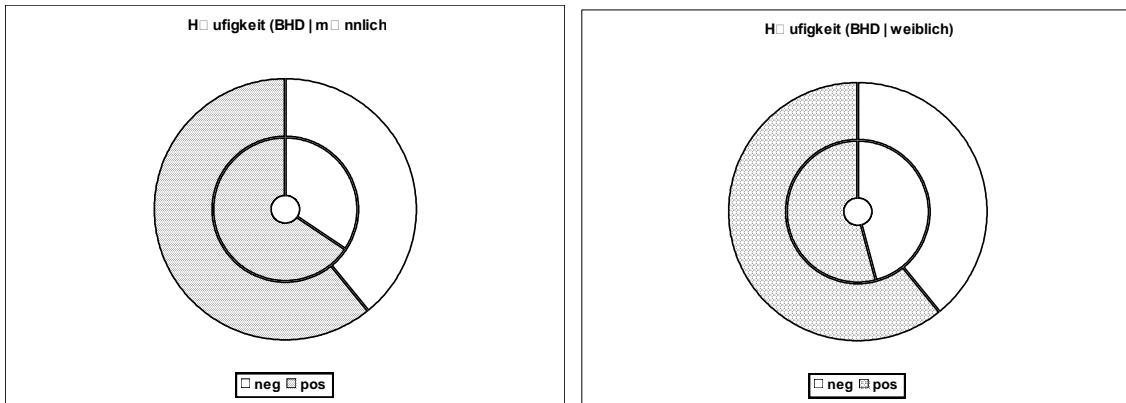
3.1.1.5 kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bluthochdruck

60,9% der Patienten litten unter arteriellem Hypertonus. 65,5% dieser Bluthochdruckpatienten waren männlich. Von arteriellem Hypertonus waren in der Gruppe derer, bei denen man Cabergolin belassen hatte, 54,5% betroffen. Die Patienten, bei denen man Cabergolin abgesetzt hatte, litten häufiger an Bluthochdruck (66,7%).

Statistik	BHD		BHD männlich		BHD weiblich	
	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Anz. der Beobachtungen	36	56	19	36	17	20
An. der fehlenden Werte	1	0	0	0	1	0
rel. Häufigkeit pro Kategorie	39,1 %	60,9 %	34,5 %	65,5 %	45,9 %	54,1 %

Daten 10: Bluthochdruck nach Geschlecht



Grafik 7: Ringdiagramm Bluthochdruck nach Geschlecht

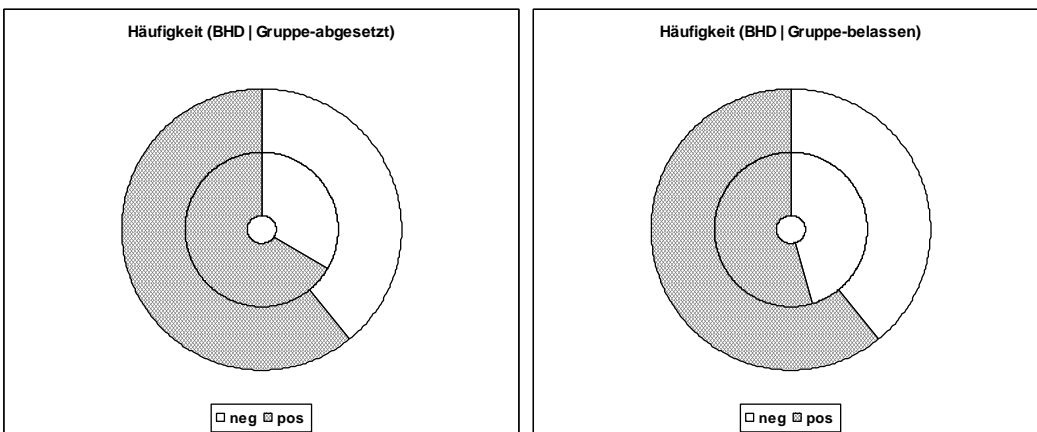
χ^2 -Statistik – art. Hypertonus in Abhängigkeit des Geschlechts

χ^2 (beobachteter Wert)	1,06
χ^2 (kritischer Wert)	3,84
FG	1
p	0,30

Die Verteilung des Vorhandenseins einer art. Hypertonie ist nicht abhängig vom Geschlecht.

Statistik	BHD		BHD Intervention - <i>abgesetzt</i>		BHD Intervention - <i>belassen</i>	
	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Anz. der Beobachtungen	93		48		45	
An. der fehlenden Werte	1		0		1	
Anz. der Kategorien	2		2		2	
Kategorie	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Häufigkeit pro Kategorie	36	56	16	32	20	24
rel. Häufigkeit pro Kategorie	39,1 %	60,9 %	33,3 %	66,7 %	45,5 %	54,5 %

Daten 11: Bluthochdruck nach Intervention



Grafik 8: Ringdiagramm Bluthochdruck nach Intervention

χ^2 -Statistik – art. Hypertonus nach Intervention

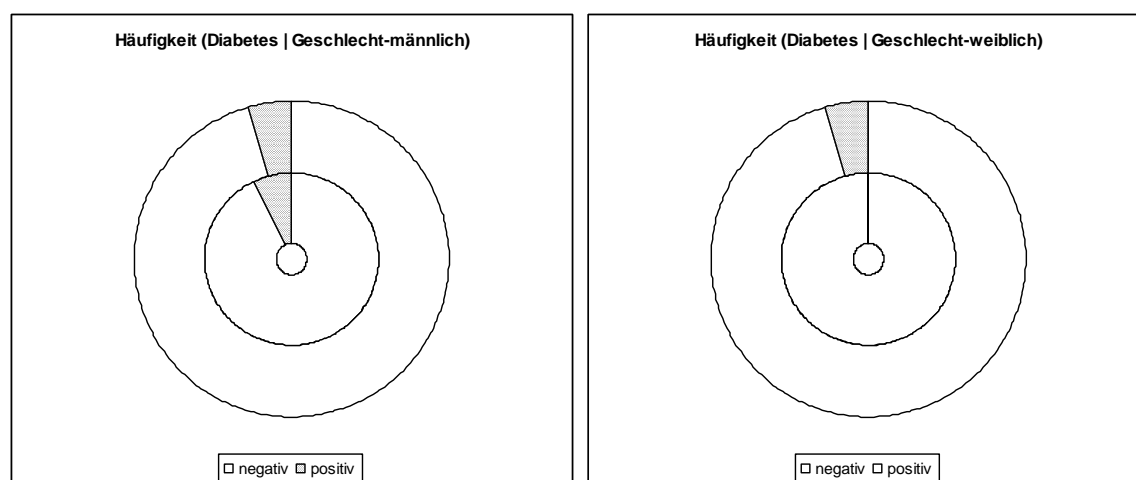
χ^2 (beobachteter Wert)	1,24
χ^2 (kritischer Wert)	3,84
FG	1
p	0,27

Die Verteilung des Vorhandenseins einer arteriellen Bluthochdruckes ist unabhängig von der Intervention.

Diabetes mellitus

Der Anteil an Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt waren, lag bei 4,4% im untersuchten Kollektiv. Hiervon betroffen waren nur Männer. Von Diabetes mellitus waren in der Gruppe derer, bei denen man Cabergolin belassen hatte, 4,5% der Patienten betroffen. Die Patienten, bei denen man Cabergolin abgesetzt hatte, litten zu 4,2% an Diabetes mellitus.

Statistik	Diabetes		Diabetes männlich		Diabetes weiblich	
	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Anz. der Beobachtungen	93		55		38	
An. der fehlenden Werte	1		0		1	
Anz. der Kategorien	2		2		2	
Kategorie	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Häufigkeit pro Kategorie	88	4	51	4	37	0
rel. Häufigkeit pro Kategorie	95,7 %	4,3 %	92,7 %	7,3 %	100,0 %	0,0 %

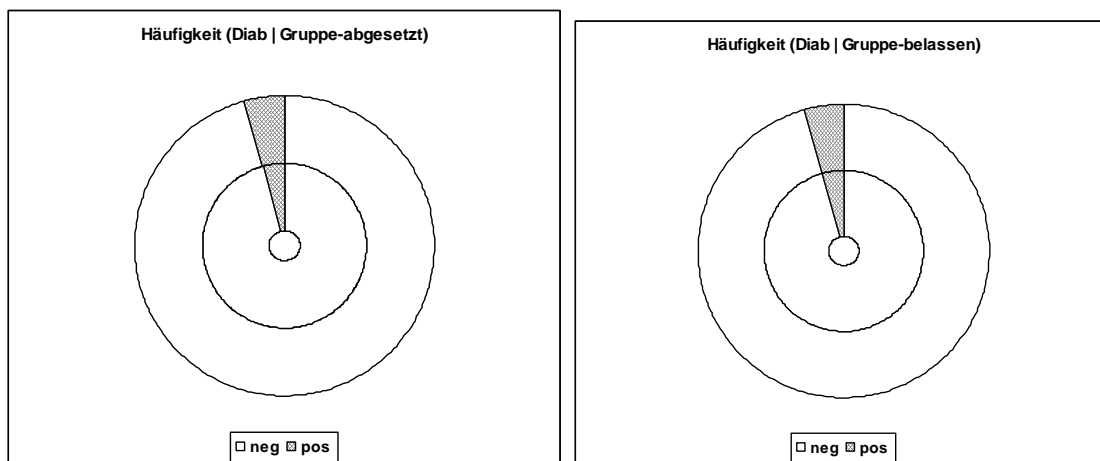
Daten 12: Vorhandensein eines Diabetes mellitus nach Geschlecht**Grafik 9: Ringdiagramme Diabetes mellitus nach Geschlecht**

χ^2 -Statistik – Diabetes nach Geschlecht

χ^2 (beobachteter Wert)	0,001
χ^2 (kritischer Wert)	3,84
FG	1
p	0,97

Die Verteilung des Vorhandenseins eines Diabetes ist unabhängig vom Geschlecht.

Statistik	Diabetes		abgesetzt		belassen	
	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Anz. der Beobachtungen	93		48		45	
An. der fehlenden Werte	1		0		1	
Anz. der Kategorien	2		2		2	
Kategorie	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Häufigkeit pro Kategorie	88	4	46	2	42	2
rel. Häufigkeit pro Kategorie	95,7%	4,3%	95,8%	4,2%	95,5%	4,5%

Daten 13: Diabetes mellitus nach Intervention**Grafik 10: Ringdiagramme Diabetes mellitus nach Intervention** **χ^2 -Statistik**

χ^2 (beobachteter Wert)	0,42
χ^2 (kritischer Wert)	3,84
FG	1
p	0,52

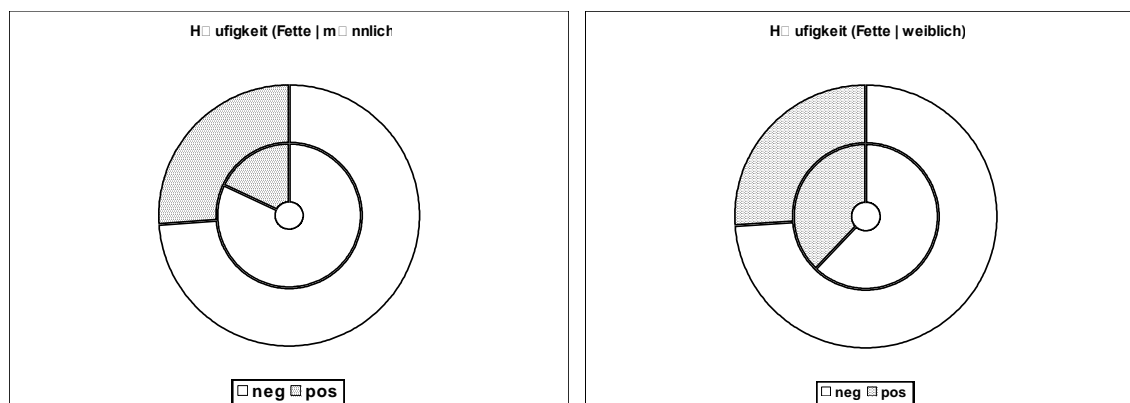
Die Verteilung des Vorhandenseins eines Diabetes ist unabhängig von der Intervention.

Hyperlipidämie

Die Frauen stellen mit 37,8% den deutlich höheren Anteil an Patienten mit erhöhten Blutfetten. Hyperlipidämie hatten in der Gruppe derer, bei denen man Cabergolin belassen hatte, 23,3% der Patienten. Die Patienten, bei denen man Cabergolin abgesetzt hatte, waren zu 27,1% von Hyperlipidämie betroffen. In der Gruppe derer, bei denen man Cabergolin reduziert hatte, lag der Anteil derer mit Hyperlipidämie am höchsten bei 28,6%.

Statistik	Hyperlipidämie		männlich		weiblich	
	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Anz. der Beobachtungen	93		55		38	
An. der fehlenden Werte	1		0		1	
Anz. der Kategorien	2		2		2	
Kategorie	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Häufigkeit pro Kategorie	68	24	45	10	23	14
rel. Häufigkeit pro Kat.	73,9%	26,1%	81,8%	18,2%	62,2%	37,8%

Daten 14: Hyperlipidämie nach Geschlecht



Grafik 11: Ringdiagramme Hyperlipidämie nach Geschlecht

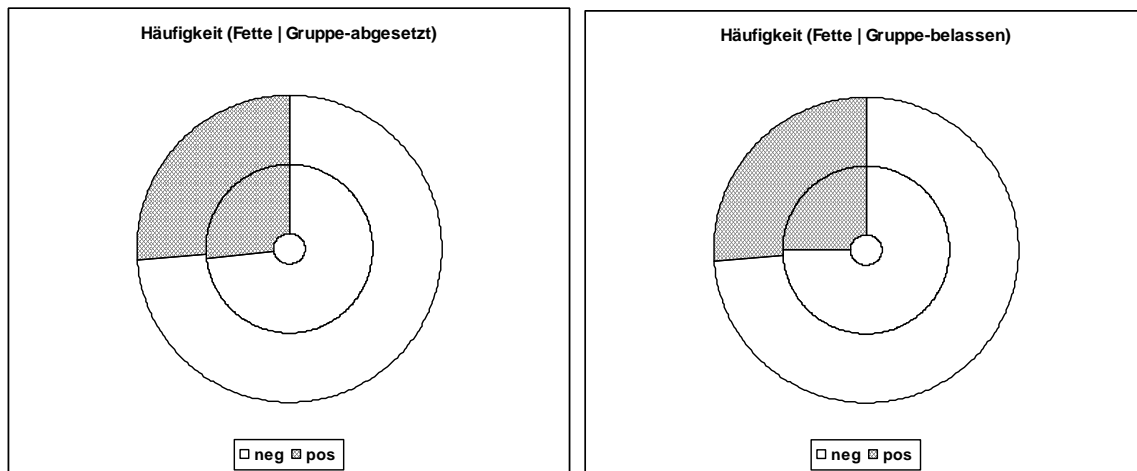
χ^2 -Statistik – Hyperlipidämie nach Geschlecht

χ^2 (beobachteter Wert)	4,22
χ^2 (kritischer Wert)	3,84
FG	1
p	0,04

Die Verteilung des Vorhandenseins einer Hyperlipidämie ist abhängig vom Geschlecht. Im untersuchten Kollektiv hatten Frauen signifikant häufiger eine Hyperlipidämie als Männer.

Statistik	Hyperlipidämie		abgesetzt		belassen	
	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Anz. der Beobachtungen	93		48		45	
An. der fehlenden Werte	1		0		1	
Anz. der Kategorien	2		2		2	
Kategorie	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Häufigkeit pro Kategorie	68	24	35	13	33	11
rel. Häufigkeit / Kateg. (%)	73,9	26,1	72,9	27,1	75,0	25,0

Daten 15: Hyperlipidämie nach Intervention



Grafik 12: Ringdiagramme Hyperlipidämie nach Intervention

χ^2 -Statistik – Hyperlipidämie nach Intervention

χ^2 (beobachteter Wert)	0,08
χ^2 (kritischer Wert)	3,84
FG	1
p	0,77

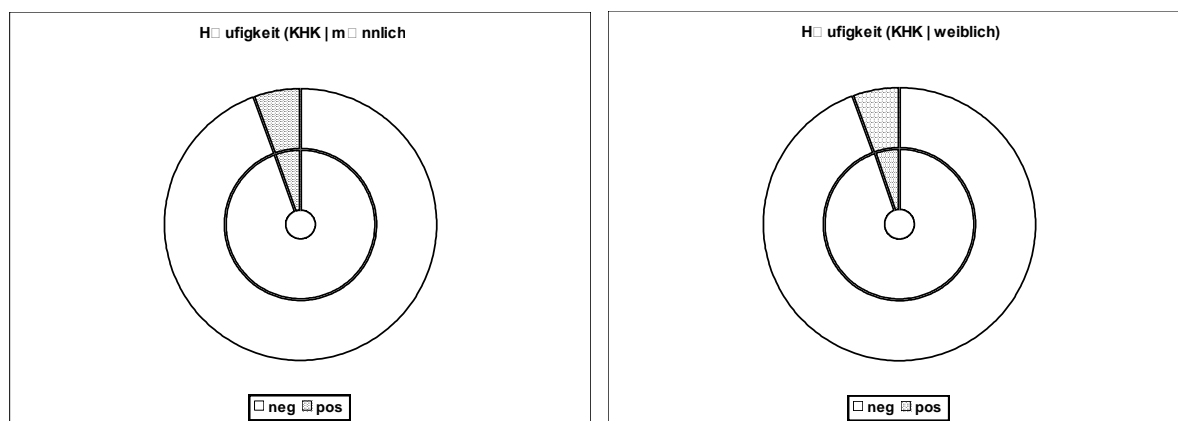
Die Verteilung des Vorhandenseins einer Hyperlipidämie ist unabhängig von der Intervention.

KHK

Von einer KHK waren im Kollektiv 5,5% der Patienten betroffen. Die koronare Herzkrankheit war in der Gruppe derer, denen man Cabergolin belassen hatte, bei 6,8% der Patienten diagnostiziert. Die Patienten, bei denen man Cabergolin abgesetzt hatte, waren zu 4,3% von koronarer Herzkrankheit betroffen.

Statistik	KHK		männlich		weiblich	
	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Anz. der Beobachtungen	93		55		38	
An. der fehlenden Werte	2		1		1	
Anz. der Kategorien	2		2		2	
Kategorie	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Häufigkeit pro Kat.	86	5	51	3	35	2
rel. Häufigkeit pro Kat. (%)	94,5	5,5	94,4	5,6	94,6	5,4

Daten 16: KHK nach Geschlecht



Grafik 13: Ringdiagramm KHK nach Geschlecht

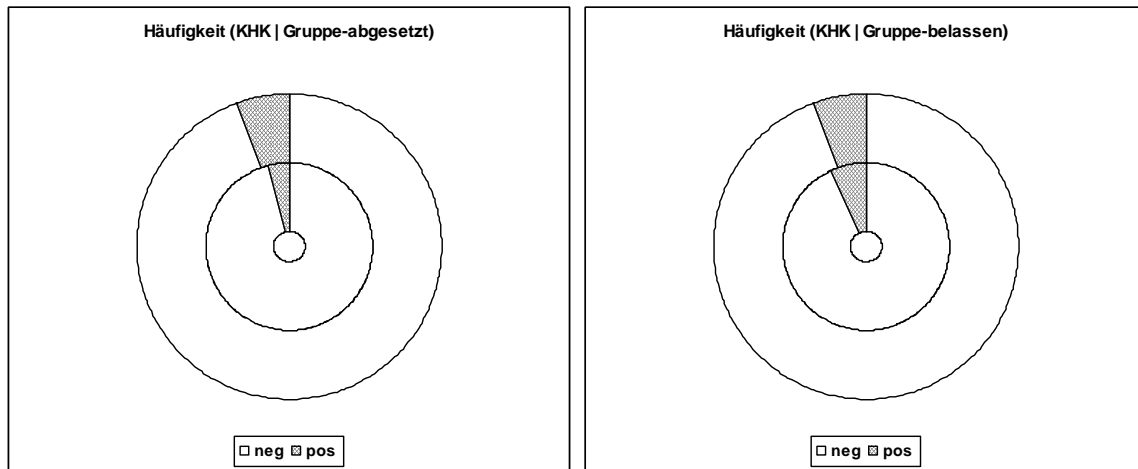
 χ^2 -Statistik – KHK nach Geschlecht

χ^2 (beobachteter Wert)	0,001
χ^2 (kritischer Wert)	3,84
FG	1
p	0,97

Die Verteilung des Vorhandenseins einer KHK ist hier unabhängig vom Geschlecht.

Statistik	KHK		<i>abgesetzt</i>		<i>belassen</i>	
	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Anz. der Beobachtungen	93		48		45	
An. der fehlenden Werte	2		1		1	
Anz. der Kategorien	2		2		2	
Kategorie	neg	pos	neg	pos	neg	pos
Häufigkeit pro Kategorie	86	5	45	2	41	3
rel. Häufigkeit pro Kat. (%)	94,5	5,5	95,7	4,3	93,2	6,8

Daten 17: KHK nach Intervention



Grafik 14: Ringdiagramm KHK nach Intervention

χ^2 -Statistik – KHK nach Intervention

χ^2 (beobachteter Wert)	0,29
χ^2 (kritischer Wert)	3,84
FG	1
p	0,59

Die Verteilung des Vorhandenseins einer KHK ist hier unabhängig von der Intervention.

3.1.1.6 Insuffizienzen an Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappen

Die Daten zu den genannten drei Herzklappen werden zunächst je Klappe separat betrachtet.

Aorteninsuffizienz

Test auf Normalverteilung des Grades der Aorteninsuffizienz

Shapiro-Wilk-Test	W=0,790	p<0,0001
-------------------	---------	----------

Die Daten zum Grad der Aorteninsuffizienz sind nicht normal verteilt.

Statistik	Gesamt	Männer	Frauen	abgesetzt	belassen
Anz. der Beobachtungen	93	38	55	48	45
Minimum	0	0	0	0	0
Maximum	3	3	3	3	2
1. Quartil	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	1,00	1,0	1,0	1,0	0,0
3. Quartil	2,00	2,0	1,2	2,0	1,0
Mittelwert	0,85	0,9	0,8	1,1	0,5
Varianz (n)	0,75	0,9	0,6	0,8	0,5
Standardabweichung	0,86	0,9	0,8	0,9	0,7
Standardfehler des MW	0,09	0,2	0,1	0,1	0,1

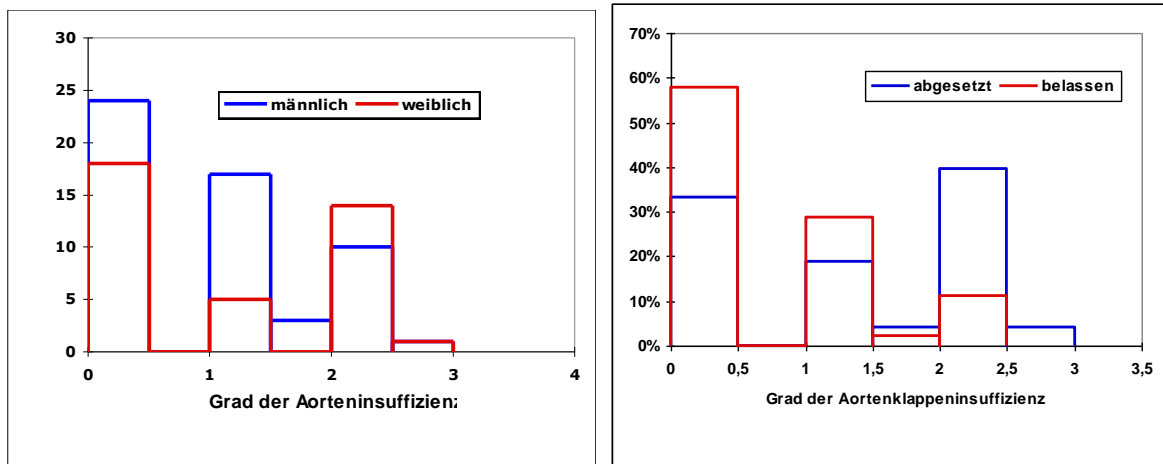
Mann-Whitney-U (zweiseitig)	p=0,54	p=0,001
-----------------------------	--------	---------

Daten 18: Grad der Aorteninsuffizienz nach Geschlecht und Intervention

Interpretation

Zwischen den Geschlechtern findet sich kein signifikanter Unterschied.

Zwischen den Interventionsgruppen findet sich ein signifikanter Unterschied. Die Gruppe, bei denen das Cabergolin abgesetzt wurde, hatte zum Zeitpunkt des Absetzens höhere Insuffizienzgrade an der Aortenklappe (p=0,001) als die Gruppen, bei denen Cabergolin belassen wurde.



Grafik 15: Histogramme Grad der Aorteninsuffizienz nach Geschlecht und Intervention

Mitralinsuffizienz

Test auf Normalverteilung des Grades der Mitralinsuffizienz

Shapiro-Wilk-Test	W=0,843	p<0,0001
-------------------	---------	----------

Die Daten zum Grad der Mitralinsuffizienz sind nicht normal verteilt.

Grad der Mitralinsuffizienz nach Geschlecht und nach Intervention

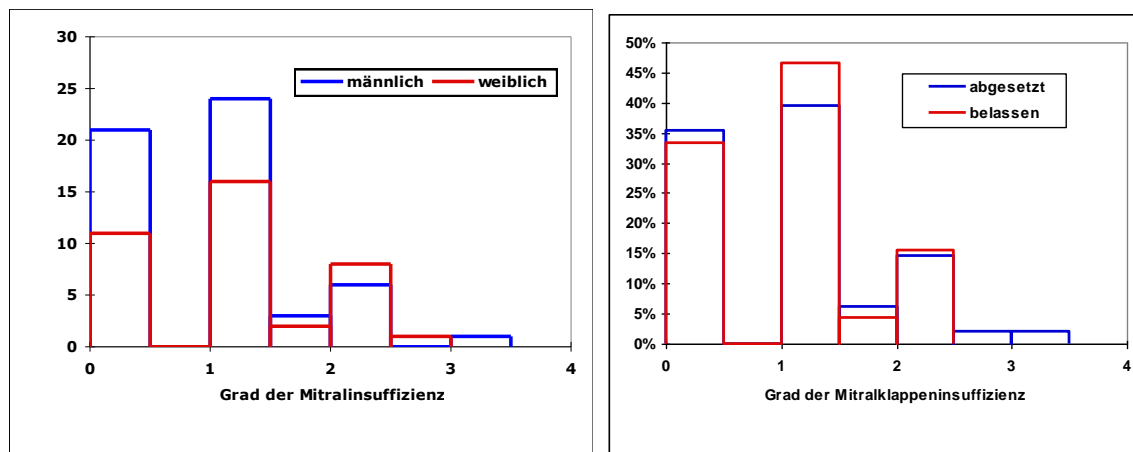
Statistik	Gesamt	Männer	Frauen	<i>abgesetzt</i>	<i>belassen</i>
Anz. der Beobachtungen	93	55	38	48	45
Minimum	0,0	0,0	0,0	0	0
Maximum	3,0	3,0	2,5	3	2
1. Quartil	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Median	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
3. Quartil	1,0	1,0	1,5	1,1	1,0
Mittelwert	0,9	0,8	1,0	0,9	0,8
Varianz (n)	0,6	0,5	0,6	0,6	0,5
Standardabweichung (n)	0,7	0,7	0,8	0,8	0,7
Standardfehler des MW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Mann-Whitney-U-Test	p=0,20	p=0,85
---------------------	--------	--------

Daten 19: Grad der Mitralinsuffizienz nach Geschlecht und nach Intervention

Interpretation

Der Grad der Mitralinsuffizienz unterscheidet sich nicht zwischen Männern und Frauen und in den Gruppen *belassen* und *abgesetzt*.



Grafik 16: Histogramme Mitralsuffizienz nach Geschlecht und Intervention

Trikuspidalinsuffizienz

Test auf Normalverteilung des Grades der Trikuspidalinsuffizienz

Shapiro-Wilk-Test	W=0,85	p<0,0001
-------------------	--------	----------

Die Daten zum Grad der Trikuspidalinsuffizienz sind nicht normal verteilt.

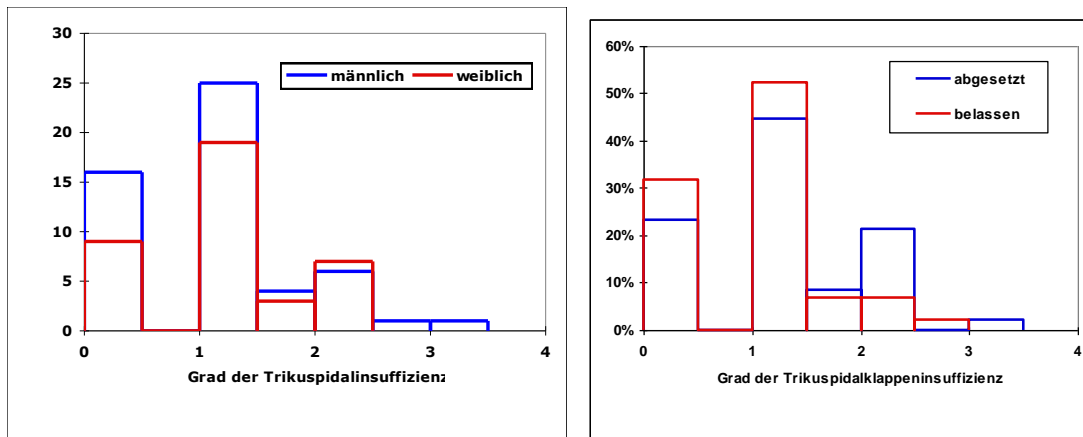
Statistik	Gesamt	Männer	Frauen	<i>abgesetzt</i>	<i>belassen</i>
Anz. der Beobachtungen	93	55	38	48	45
An. der fehlenden Werte	2	2	0	1	1
Minimum	0,0	0,0	0,0	0	0
Maximum	3,0	3,0	2,0	3	3
1. Quartil	0,0	0,0	1,0	1,0	0,0
Median	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
3. Quartil	1,0	1,0	1,4	1,5	1,0
Mittelwert	0,9	0,9	1,0	1,1	0,8
Varianz (n)	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4
Standardabweichung (n)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6
Standardfehler des MW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Mann-Whitney-U (zweiseitig)	p=0,54	p=0,10
-----------------------------	--------	--------

Daten 20: Grad der Trikuspidalinsuffizienz nach Geschlecht und Intervention

Interpretation

Der Grad der Trikuspidalinsuffizienz unterscheidet sich nicht zwischen Männern und Frauen und in den Gruppen *belassen* und *abgesetzt*.

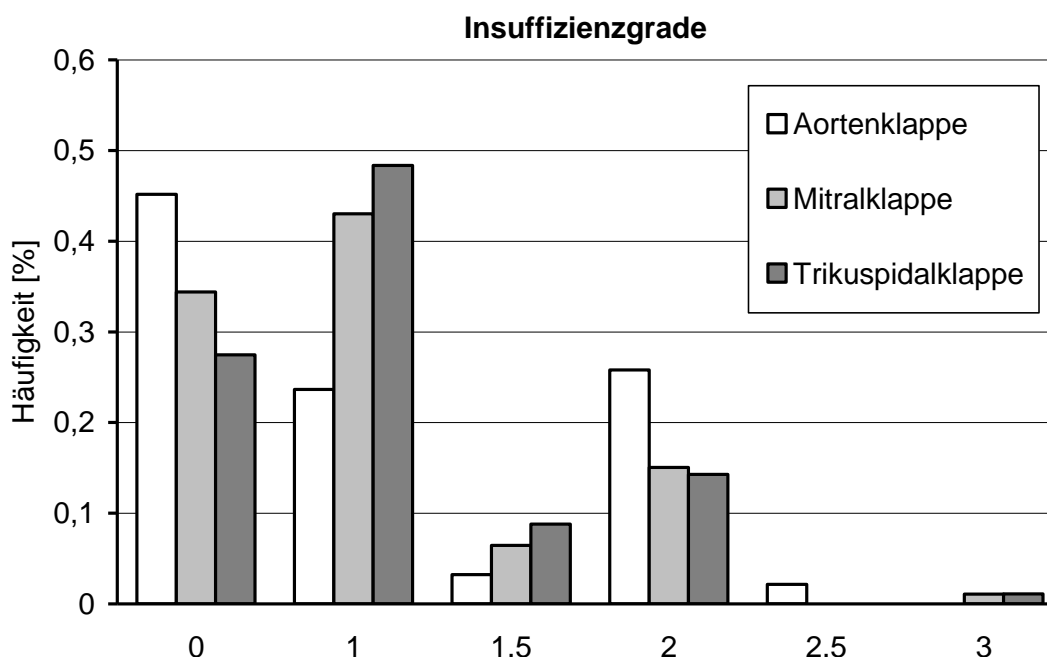


Grafik 17: Histogramme Trikuspidalinsuffizienz nach Geschlecht und Intervention

Häufigkeit der Insuffizienzgrade

Valve	#	Grad	Anzahl	%
Aortenklappe	93	0	42	45,2
		1	22	23,7
		1,5	3	3,2
		2	24	25,8
		2,5	2	2,2
		3	0	0,0
Mitralklappe	93	0	32	34,4
		1	40	43,0
		1,5	6	6,5
		2	14	15,1
		2,5	0	0,0
		3	1	1,1
Trikuspidalklappe	93	0	25	27,5
		1	44	48,4
		1,5	8	8,8
		2	13	14,3
		2,5	0	0,0
		3	1	1,1

Daten 21: Absolute und relative Häufigkeiten der Insuffizienzgrade an den drei untersuchten Klappen



Grafik 18: Stapeldiagramm mit relativer Häufigkeit der Insuffizienzgrade an den drei Klappen

3.1.1.7 Verdickung der Herzklappen

Bei 60 Patienten (58,3%) waren die Aortenklappen unauffällig, d.h. sie wiesen kein Verdickungen auf. 38 Patienten (37,0%) wiesen fokal verdickte Aortenklappen auf. Bei 5 Patienten (4,9%) stellten sich die Aortenklappen diffus verdickt dar.

Bei 88 Patienten (84,3%) waren die Mitralklappen unauffällig, d.h. sie wiesen kein Verdickungen auf. 6 Patienten (5,8%) wiesen fokal verdickte Mitralklappen auf. Bei 10 Patienten (9,6%) stellten sich die Mitralklappen diffus verdickt dar.

Bei 95 Patienten (95,0%) waren die Trikuspidalklappen unauffällig, d.h. sie wiesen kein Verdickungen auf. 2 Patienten (2,0%) wiesen fokal verdickte Trikuspidalklappen auf. Bei 3 Patienten (3,0%) stellten sich die Trikuspidalklappen diffus verdickt dar.

Klappe	n	fehlend	Anzahl Kat.	Kategorien	%	% per Kategorie
AK	104	1	3	normal	60	58,2
				fokal	38	36,9
				diffus	5	4,8
MK	104	0	3	normal	88	84,6
				fokal	6	5,8

				diffus	10	9,6
TK	104	4	3	normal	95	95
				fokal	2	2
				diffus	3	3

Daten 22: Verdickung der Herzklappen

Verdickung der Aortenklappe

Statistik	Gesamt	Männer	Frauen	<i>abgesetzt</i>	<i>belassen</i>
Anz. der Beobachtungen	93	55	38	48	45
An. der fehlenden Werte	1	0	1	1	0
Minimum	1,0	1,0	1,0	1	1
Maximum	3,0	3,0	3,0	3	3
1. Quartil	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Median	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
3. Quartil	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Mittelwert	1,5	1,4	1,5	1,5	1,4
Varianz (n)	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3
Standardabweichung	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6
Standardfehler des MW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Mann-Whitney-U (zweiseitig)		p=0,90		p=0,59	

Daten 23: Dicke der Aortenklappe nach Geschlecht und Intervention

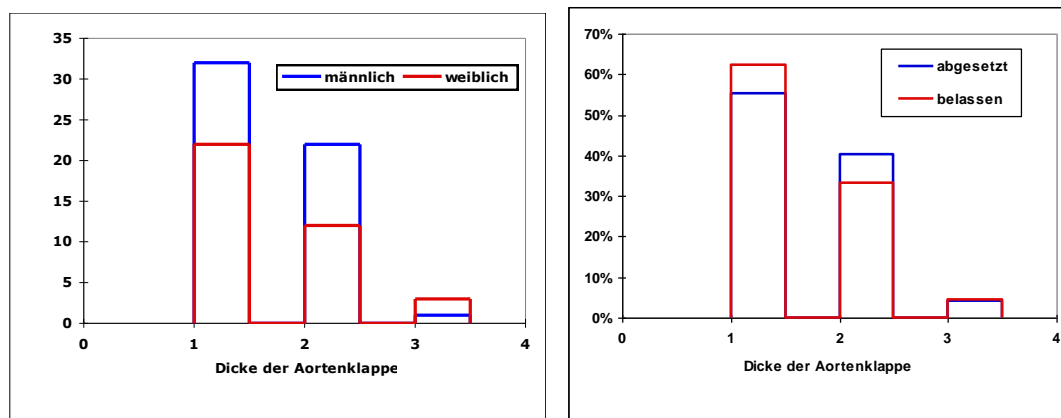
Interpretation

Der Grad der Dicke der Aortenklappe unterscheidet sich nicht zwischen Männern und Frauen und in den Gruppen *belassen* und *abgesetzt*.

Test auf Normalverteilung des Grades der Dicke der Aortenklappe

Shapiro-Wilk-Test	W=0,69	p<0,0001
-------------------	--------	----------

Die Daten zum Grad der Dicke der Aortenklappe sind nicht normal verteilt.



Grafik 19: Histogramme zum Grad der Dicke der Aortenklappe nach Geschlecht und Intervention

3.1.1.8 Echodichte

Bei 60 Patienten (58,3%) stellte sich die Aortenklappe bezüglich der Echodichte als normal dar. 35 Patienten (34,0%) wiesen hyperdense Aortenklappen auf. Bei 8 Patienten (7,8%) zeigten sich kalkdichte Strukturen. Bei 87 Patienten des Querschnittskollektivs (83,7%) stellte sich die Mitralklappe normal dar. 17 Patienten (16,4%) wiesen hyperdense Strukturen an der Mitralklappe auf. Bei 95 (95,0%) Patienten stellte sich die Trikuspidalklappe normal dar. 5 Patienten (5,0%) wiesen hyperdense Strukturen an der Trikuspidalklappe auf.

Klappe	N	fehlend	Anzahl Kat.	Kategorie	%	% per Kategorie
AK	104	1	3	normal	60	58,2
				hyperdens	35	33,9
				kalkdicht	8	7,7
MK	104	0	2	normal	87	83,6
				hyperdens	17	16,3
TK	104	4	2	normal	95	95,0
				hyperdens	5	5,0

Daten 24: Echogenität der Herzklappen

Aortenklappe

Aufgrund der Seltenheit von abnormen Befunden an Mitralklappe und Trikuspidalklappe bezüglich der Echogenität wurden nur die Daten der Aortenklappe ausgewertet.

Statistik	Gesamt	Männer	<i>abgesetzt</i>	<i>belassen</i>	Frauen
Anz. der Beobachtungen	93	55	48	48	45
Anz. der fehlenden Werte	1	0	1	1	0
Minimum	1	1	1,0	1	1
Maximum	3	3	3,0	3	3
1. Quartil	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Median	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
3. Quartil	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Mittelwert	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Varianz (n)	0,4	0,5	0,4	0,4	0,5
Standardabweichung	0,7	0,7	0,6	0,6	0,7
Standardfehler des MW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Mann-Whitney-U (zweiseitig)

p=0,81

p=0,70

Daten 25: Grad der Echogenität der Aortenklappe nach Geschlecht und Intervention

Interpretation

Der Grad der Echogenität der Aortenklappe unterscheidet sich nicht zwischen Männern und Frauen und in den Gruppen *belassen* und *abgesetzt*.

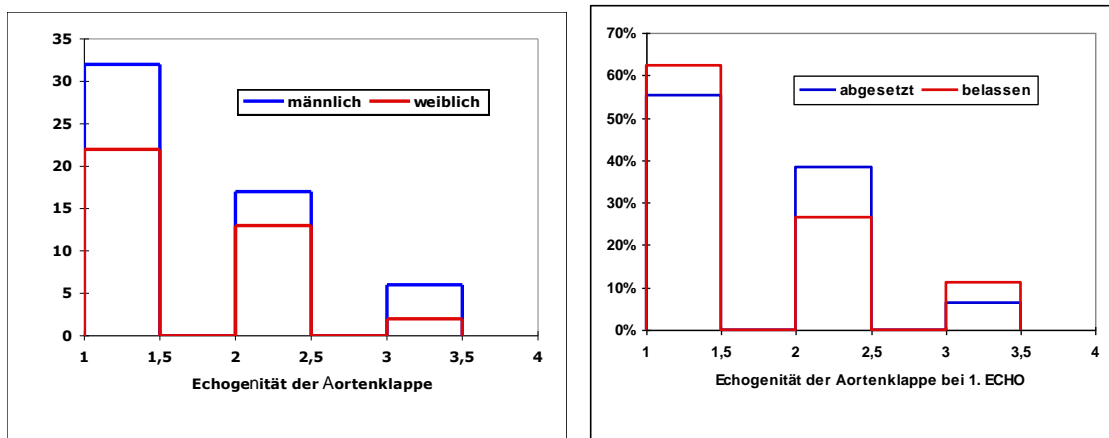
Test auf Normalverteilung des Grades der Echodichte

Shapiro-Wilk-Test

W=0,71

p<0,0001

Die Daten zum Grad der Echodichte der Aortenklappe sind nicht normal verteilt.



Grafik 20: Histogramme zur Echogenität der Aortenklappe nach Geschlecht und Intervention

3.1.2 Vergleichende Analysen im Querschnittskollektiv

3.1.2.1 Interkorrelation der Aortenklappeninsuffizienz mit den quantitativen Einflussgrößen

Um den Einfluss der quantitativen Variablen auf den Grad der Aorteninsuffizienz darzustellen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen in blauer Schrift dargestellt. Signifikante Werte sind fett.

Variable	Alter	BMI	Krankheitsdauer	Therapiedauer	Kumulativdosis	Grad der AI
Alter	1	-0,28	0,14	-0,04	-0,12	0,25
BMI	-0,28	1	-0,24	-0,26	-0,22	-0,25
Krankheitsdauer	0,14	-0,24	1	0,06	0,09	0,27
Therapiedauer	-0,04	-0,26	0,06	1	0,89	0,03
Kumulativdosis	-0,12	-0,22	0,09	0,89	1	0,03
Grad der AI.	0,25	-0,25	0,27	0,03	0,03	1

Daten 26: Spearman Korrelationskoeffizienten

Variable	Alter	BMI	Krankheitsdauer	Therapiedauer	Kumulativdosis	Grad der AI
Alter	0	0,03	0,20	0,74	0,26	0,02
BMI	0,03	0	0,06	0,04	0,09	0,05
Krankheitsdauer	0,20	0,06	0	0,58	0,43	0,01
Therapiedauer	0,70	0,04	0,58	0	< 0,0001	0,78
Kumulativdosis	0,26	0,09	0,43	< 0,0001	0	0,80
Grad der AI.	0,02	0,05	0,01	0,78	0,80	0

Daten 27: Zu Daten 25 zugehörige Signifikanzen

Variable	Alter	BMI	Krankheitsdauer	Therapiedauer	Kumulativdosis	Grad der AI
Alter	1	0,08	0,02	0,01	0,01	0,06
BMI	0,08	1	0,06	0,07	0,05	0,06
Krankheitsdauer	0,02	0,06	1	0,01	0,01	0,07
Therapiedauer	0,001	0,07	0,01	1	0,80	0,001
Kumulativdosis	0,01	0,05	0,01	0,80	1	0,001
Grad der AI.	0,06	0,06	0,07	0,001	0,001	1

Daten 28: Zu Daten 25 und 26 zugehörige Bestimmtheitskoeffizienten

Interpretation

Der Rang des Grades der Aorteninsuffizienz war positiv mit dem Rang des Alters ($p=0,02$) und dem Rang der Therapiedauer ($p=0,01$) korreliert. Diese Korrelation war aber schwach. In beiden Fällen sind durch die Variablen weniger als 10% der Varianz der Ränge durch die Korrelation erklärt (6%, bzw. 7%).

3.1.2.2 Interkorrelation der Aortenklappeninsuffizienz mit den anderen Klappenbefunden

Um die Korrelation zu den weiteren ECHO-Parameter-Variablen auf den Grad der Aorteninsuffizienz darzustellen, wurde eine zweite Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Die Ergebnisse für den Grad der Aorteninsuffizienz sind in den folgenden Tabellen in blauer Schrift dargestellt. Signifikante Werte sind fett.

Variable	Insuffizienz Aortenklappe	Insuffizienz Mitralklappe	Insuffizienz Tri. Klappe	Aortenklappe Dicke	Aortenklappe Echogenität
Aortenkl.	1	0,15	0,21	0,33	0,30
Mitralkl.	0,15	1	0,35	0,16	0,14
Trikuspidalkl.	0,21	0,35	1	0,25	0,23
Dicke	0,33	0,16	0,25	1	0,96
Echogenität	0,30	0,14	0,23	0,96	1

Daten 29: Spearman Korrelationskoeffizienten zwischen den Insuffizienzgraden und weiteren ECHO Parametern

Variable	Insuffizienz Aortenklappe	Insuffizienz Mitralklappe	Insuffizienz Tri. Klappe	Aortenklappe Dicke	Aortenklappe Echogenität
Aortenkl.	0	0,14	0,04	0,001	0,004
Mitralkl.	0,14	0	0,001	0,14	0,18
Trikuspidalkl.	0,04	0,001	0	0,02	0,03
Dicke	0,001	0,14	0,02	0	< 0,0001
Echogenität	0,004	0,18	0,03	< 0,0001	0

Daten 30: Zu Daten 28 zugehörige Signifikanzen

Variable	Insuffizienz	Insuffizienz	Insuffizienz	Aortenklappe	Aortenklappe
	Aortenklappe	Mitralklappe	Trikl. Klappe	Dicke	Echogenität
Aortenkl.	1	0,02	0,04	0,11	0,09
Mitralkl.	0,02	1	0,12	0,02	0,02
Trikuspidalkl.	0,04	0,12	1	0,06	0,05
Dicke	0,11	0,02	0,06	1	0,92
Echogenität	0,09	0,02	0,05	0,92	1

Daten 31: Zu Daten 28 und 29 zugehörige Bestimmtheitskoeffizienten

Interpretation

Der Rang des Grades der Aorteninsuffizienz war positiv mit dem Rang des Grades der Trikuspidalinsuffizienz ($p=0,04$) und dem Rang der Echodichte ($p=0,001$) korreliert. Weiterhin war er mit dem Rang der Echogenität der Aortenklappe korreliert ($p=0,004$). Die Korrelation zur Insuffizienz der Trikuspidalklappe war schwach mit einem Korrelationskoeffizient von 0,21. Die Korrelation zu den weiteren Aortenklappenparametern war etwas stärker mit Koeffizienten von 0,33 und 0,30 jeweils. Durch die beiden letztgenannten Variablen wird jeweils nur ca. 10% der Varianz der Ränge durch die Korrelation erklärt.

3.1.2.3 Univariate Effekte der binären Variablen auf den Grad der Aortenklappeninsuffizienz

Bluthochdruck

Grad der Aorteninsuffizienz	Beob.	Min	Max	MW	SD
BHD negativ	36	0	2,0	0,5	0,8
BHD positiv	56	0	2,5	1,0	0,8

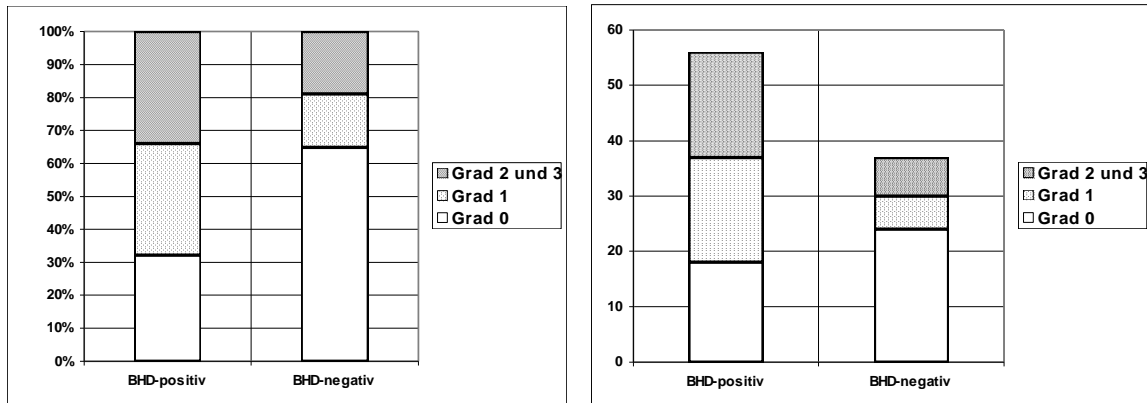
Daten 32: Grad der Aorteninsuffizienz in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines arter. Hypertonus

Mann-Whitney-Test / zweiseitig

U	682,5
Erwartungswert	1008,0
Varianz (U)	13680,6
p-Wert (zweiseitig)	0,005

Kontingenztafel (diskretisiert)

	Grad 0	Grad 1	Grad 2 und 3
BHD-positiv	18	19	19
BHD-negativ	24	6	7



Grafik 21: Stapeldiagramme mit relativer und absoluter Häufigkeit einer Aorteninsuffizienz in BHD negativen und positiven Patienten

 χ^2 -Statistik

χ^2 (beobachteter Wert)	9,68
χ^2 (kritischer Wert)	5,99
FG	2
p	0,01

Interpretation

Das Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus hatte einen signifikanten Einfluss auf den Grad der Aorteninsuffizienz. Patienten mit arteriellem Hypertonus hatten im Mittel einen Insuffizienzgrad von $1,0 \pm 0,8$, Patienten ohne art. Hypertonus hingegen lediglich $0,5 \pm 0,8$ ($p=0,005$).

Diabetes mellitus

Grad der Aorteninsuffizienz	Beob.	Min	Max	MW	SD
Diabetes negativ	88	0	2,5	0,8	0,9
Diabetes positiv	4	0	2,0	1,0	0,8

Daten 33: Grad der Aorteninsuffizienz in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines Diabetes mellitus

Mann-Whitney-Test / zweiseitiger Test

U	154,5
Erwartungswert	176,0
Varianz (U)	2388,6
p-Wert (zweiseitig)	0,67

Interpretation

Der Grad der Aorteninsuffizienz unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Diabetes mellitus.

KHK

Grad der Aorteninsuffizienz	Beob.	Min	Max	MW	SD
KHK negativ	86	0	2,5	0,8	0,9
KHK positiv	5	0	2,0	0,8	0,8

Daten 34: Grad der Aorteninsuffizienz in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer KHK**Mann-Whitney-Test / Zweiseitiger Test**

U	216,5
Erwartungswert	215,0
Varianz (U)	2879,6
p-Wert (zweiseitig)	0,90

Interpretation

Der Grad der Aorteninsuffizienz unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit vom Vorliegen einer KHK.

Hyperlipidämie

Grad der Aorteninsuffizienz	Beob.	Min	Max	MW	SD
Hyperlipidämie positiv	24	0	2,0	0,9	0,9
Hyperlipidämie negativ	68	0	2,5	0,8	0,8

Daten 35: Grad der Aorteninsuffizienz in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Hyperlipidämie**Mann-Whitney-Test / Zweiseitiger Test**

U	848,5
Erwartungswert	816,0
Varianz (U)	11074,8
p-Wert (zweiseitig)	0,75

Interpretation

Der Grad der Aorteninsuffizienz unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Hyperlipidämie.

3.1.2.4 Multi-nomiale logistische Regression***Schrittweises Vorwärts-Modell*****Beschreibung**

Bei dieser Berechnung werden die erklärenden Variablen nacheinander dem Modell zugeführt. Die Berechnung stoppt, wenn das Modell konvergiert. Das Modell erlaubt eine Aussage über die stärksten Prädiktoren des Modells

Anz. an Variablen	Variable	Variable IN/AUS	-2 Log(Prob.)	Pr > LR	Pr > Score	Pr > Wald
1	Geschlecht	Geschlecht	175,96	0,072	0,081	0,093
2	BHD / Geschlecht	BHD	165,16	0,003	0,004	0,005

Daten 36: Zusammenfassung der Variablenauswahl

Statistik	FG	χ^2	Pr > χ^2
-2 Log(Prob.)	2	16,06	0,003
Score	2	15,55	0,004
Wald	2	14,66	0,005

Daten 37: Test der Nullhypothese

Quelle	FG	χ^2 (Wald)	Pr > Wald	χ^2 (LR)	Pr > LR
BHD	2	9,88	0,007	10,80	0,005
Geschlecht	2	4,76	0,093	5,20	0,074

Daten 38: Typ III Effekte

Kategorie	Quelle	Wert	Standardfehler	χ^2 (Wald)	Pr > χ^2	untere Grenze (95%)	obere Grenze (95%)
1	BHD-1	0,35	0,15	5,06	0,025	0,044	0,648
	Geschlecht-1	0,24	0,16	2,19	0,139	-0,079	0,565

2	BHD-1	0,46	0,17	7,26	0,007	0,127	0,801
	Geschlecht-1	-0,15	0,15	0,90	0,342	-0,448	0,155

Daten 39: Standardisierte Koeffizienten

Kategorie	Quelle	Wert	Standard- fehler	Odds Ratio	lower bound (95%)	upper bound (95%)
1	Achsenabschnitt	-1,96	0,64			
	BHD positiv zu negativ	1,33	0,57	3,78	1,23	11,61
	männlich zu weiblich	0,93	0,61	2,55	0,77	8,43
2	Achsenabschnitt	-1,19	0,55			
	BHD positiv zu negativ	1,59	0,61	4,90	1,49	16,06
	männlich zu weiblich	-0,73	0,56	0,48	0,16	1,44

Daten 40: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall**Vergleich der Kategorien der binären Variablen**

Kontrast	FG	χ^2	Pr > χ^2
BHD-2 gegen BHD-1	1	5,41	0,020
Geschlecht-2 gegen Geschlecht-1	1	2,33	0,126

Interpretation

Bei der Berechnung zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Vorhandenseins eines arteriellen Bluthochdruckes auf den Grad der Aorteninsuffizienz (Typ III Effekt, PR>LR P<0,0001). Dies gilt sowohl für eine Aorteninsuffizienz Grad 1 (p<0,025) wie für die Aorteninsuffizienz Grad 2 (p<0,007). Die Odds Ratios zeigen einen recht deutlich ausgeprägten Effekt mit 3,78, bzw 4,90 jeweils für die Kategorien 1 und 2.

Rückwärts-Modelle**Beschreibung**

Dieses Modell wurde für alle drei Klappen gerechnet. Bei dieser Berechnung werden die erklärenden Variablen nacheinander dem Modell entzogen. Die Berechnung stoppt beim höchsten Vorhersagewert. Das Modell erlaubt eine Aussage auch über schwächere Prädiktoren des Modells. Allerdings können die binären Faktoren KHK, Diabetes und

Hyperlipidämie nicht mit einbezogen werden, da der Algorithmus für die geringen N-Zahlen keine Berechnung zulässt.

betroffene						
Klappe / Anz. Variable	Variable	Variable IN/AUS	-2 Log(Prob.)	Pr > LR	Pr > Score	Pr > Wald
Aortenklappe / 6	Alter / cumuldose / disdur / therdur / BHD / Geschlecht	-	156,3	<0,001	<0,001	<0,001
Mitralklappe / 6	wie oben	-	162,341	0,000	0,000	0,001
Trikuspidal / 6	wie oben	-	153,171	0,001	0,003	0,016

Daten 41: Zusammenfassung der Variablenauswahl

Statistik	FG	χ^2	Pr > χ^2
Aortenklappe			
-2 Log(LR)	12	24,97	0,015
Score	12	22,64	0,031
Mitralklappe			
-2 Log(LR)	12	12,19	0,430
Score	12	12,08	0,440
Trikuspidalklappe			
-2 Log(LR)	12	22,30	0,034
Score	12	19,83	0,070

Daten 42: Test der Nullhypothesen

Quelle	FG	χ^2 (Wald)	Pr > Wald	χ^2 (LR)	Pr > LR
Aortenklappe					
Alter	2	1,49	0,475	1,56	0,458
Kumulativdosis	2	3,49	0,175	4,36	0,113
Erkrankungsdauer	2	1,96	0,375	2,00	0,368
Exposition	2	3,38	0,185	3,93	0,140
BHD	2	5,17	0,075	5,38	0,068
Geschlecht	2	5,57	0,062	6,17	0,046
Mitralklappe					
Alter	2	2,45	0,294	2,69	0,260
Kumulativdosis	2	3,18	0,204	3,57	0,168
Erkrankungsdauer	2	1,07	0,586	1,10	0,576
Exposition	2	3,03	0,220	3,28	0,194
BHD	2	2,36	0,307	2,38	0,304
Geschlecht	2	0,97	0,617	0,95	0,617
Trikuspidalklappe					
Alter	2	5,13	0,077	6,06	0,048
Kumulativdosis	2	6,02	0,049	6,61	0,037
Erkrankungsdauer	2	9,48	0,009	11,42	0,003
Exposition	2	2,95	0,229	3,27	0,194
BHD	2	0,58	0,749	0,58	0,749
Geschlecht	2	1,13	0,568	1,16	0,560

Daten 43: Typ III Effekte

Kat.	Variable	Odds Ratios (unt. und obere Grenzen des 95% Konfidenzintervalls)		
		Aortenklappe	Mitralklappe	Trikuspidalkl.
		DF = 12 $\chi^2=26,94$ p<0,01	DF = 12 $\chi^2=12,19$ p=0,43	DF = 12 $\chi^2=22,20$ p<0,05
1	Alter (Jahre)	1,03 (0,96-1,10)	1,05 (0,98-1,12)	1,02 (0,97-1,08)
	Kumulativedosis (gr)	0,76 (0,55-1,05)	1,24 (0,97-1,58)	1,15 (0,89-1,50)
	Krankheitsdauer (J)	1,00 (0,90-1,11)	1,05 (0,96-1,14)	0,97 (0,88-1,06)
	Exposition (J)	1,64 (0,95-2,81)	0,71 (0,47-1,07)	0,85 (0,56-1,30)
	BHD (ja zu nein)	2,66 (0,77-9,23)	1,45 (0,47-4,41)	1,17 (0,38-3,54)
	männlich zu weiblich	3,06 (0,86-10,88)	0,96 (0,33-2,74)	0,66 (0,23-1,87)
2	Alter (Jahre)	1,04 (0,97-1,13)	1,05 (0,97-1,14)	1,14 (1,02-1,28)
	Kumulativedosis (gr)	1,02 (0,78-1,33)	1,06 (0,76-1,48)	1,58 (1,09-2,28)
	Krankheitsdauer (J)	1,06 (0,97-1,16)	1,02 (0,91-1,14)	1,17 (1,03-1,33)
	Exposition (J)	1,09 (0,67-1,78)	0,94 (0,54-1,63)	0,56 (0,29-1,09)
	BHD (ja zu nein)	3,74 (1,04-13,45)	0,51 (0,13-2,09)	0,64 (0,12-3,42)
	männlich zu weiblich	0,59 (0,19-1,91)	0,54 (0,14-2,04)	1,30 (0,25-6,76)

Daten 44: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall

Interpretation

In die Berechnung dieses Modells werden jeweils sechs Variable aufgenommen.

Hinsichtlich der Aortenklappe zeigt sich lediglich das Geschlecht als signifikanter Typ III Effekt. Bei den Odds Ratios zeigt sich, dass das Vorhandensein eines Bluthochdruckes gehäuft mit mässig bis schweren Verlaufsformen der Aorteninsuffizienz einhergeht.

Bei dem Modell der Mitralklappen finden sich keine signifikanten Einflussgrössen.

Im Modell der Trikuspidalklappe finden sich signifikante Effekte für Alter, Kumulativedosis und Krankheitsdauer. Bei den Odds Ratios zeigen sich bei den gleichen Variablen erhöhte Häufigkeiten für das Vorliegen von mässig bis schweren Verlaufsformen der Trikuspidalinsuffizienz.

3.2 Prospektive Kohorte

Es wurde bei 24 Patienten nach der ersten Echokardiographie eine zweite Echokardiographie erhoben. Diese Daten werden im folgenden in Abhängigkeit von der getroffenen Entscheidung des Umgangs mit dem Medikament Cabergolin analysiert. Die Analyse beschränkt sich aus Umfangsgründen sowie aufgrund der Ergebnisse der Analyse des Querschnittskollektives auf die Insuffizienz der Aortenklappe.

Für die deskriptive Analyse war hierbei vor allem die Frage zu klären, ob sich die beiden Interventionsgruppen *belassene* Medikation Cabergolin und *abgesetzte* Medikation Cabergolin hinsichtlich der im Querschnittskollektiv als relevant dargestellten Einflussgröße, d.h. Vorhandensein eines arteriellen Bluthochdruckes, unterscheiden und ob sich mögliche Veränderungen der Aortenklappe durch Auswahlphänomene erklären lassen, bzw. tatsächlich auf die Intervention zurückzuführen sind.

Aus pathophysiologischen und methodischen Gesichtspunkten wurde die Gruppen auch hinsichtlich der quantitativen Einflussgrößen untersucht, auch wenn sich in den vorangegangenen Analysen keine Einflussnahme auf die Herzklappenparameter gezeigt hat.

Die vergleichende Analyse untersucht sowohl die Varianz des Herzklappenbefundes als auch den Rang der untersuchten Patienten.

3.2.1 Deskriptive Analyse

Verteilungsanalyse der quantitativen Einflussgrößen

Variable	Beob	Min	Max	MW	SD	W	p
Alter (a)	24	62	83	70,8	5,9	0,93	p=0,08
Kumulativdosis (gr)	24	0,36	17,46	6,17	4,56	0,92	p=0,06
Krankheitsdauer (a)	24	3	25	9,7	5,9	0,91	p=0,04
Therapiedauer (mon)	24	11	120	45,5	29,5	0,90	p=0,02
höchste Tagesdosis (mg)	24	2	12	5,2	2,6	0,89	p=0,02
Intervall (wo)	24	1	35	11,9	8,7	0,91	p=0,04

Daten 45: Test auf Normalverteilung

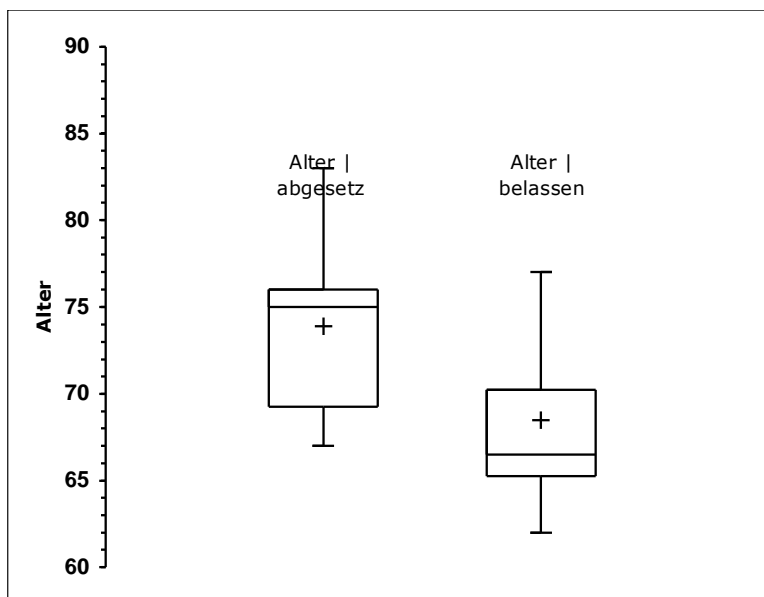
Alter und Kumulativdosis sind normal verteilt. Für die anderen Variablen ist die Normalverteilung abzulehnen.

3.2.1.1 Zwischengruppenvergleich der erklärenden Variablen

Alter

Statistik	Alter <i>belassen</i>	Alter <i>abgesetzt</i>
# Beob.	14	10
fehlend	0	0
Median	75,0	66,5
Min	62	67
Max	78	83
MW	68,5	73,9
Varianz (n)	27,8	23,1
SD (n)	5,3	4,8
S.E.M.	1,5	1,6

Daten 46: Alter der Behandlungsgruppen



Grafik 22: Boxplots Alter in den Behandlungsgruppen

Student-t-test

Differenz	-5,40
t (beobachteter Wert)	-2,46
t (kritischer Wert)	2,07
FG	22
p-Wert (zweiseitig)	0,02

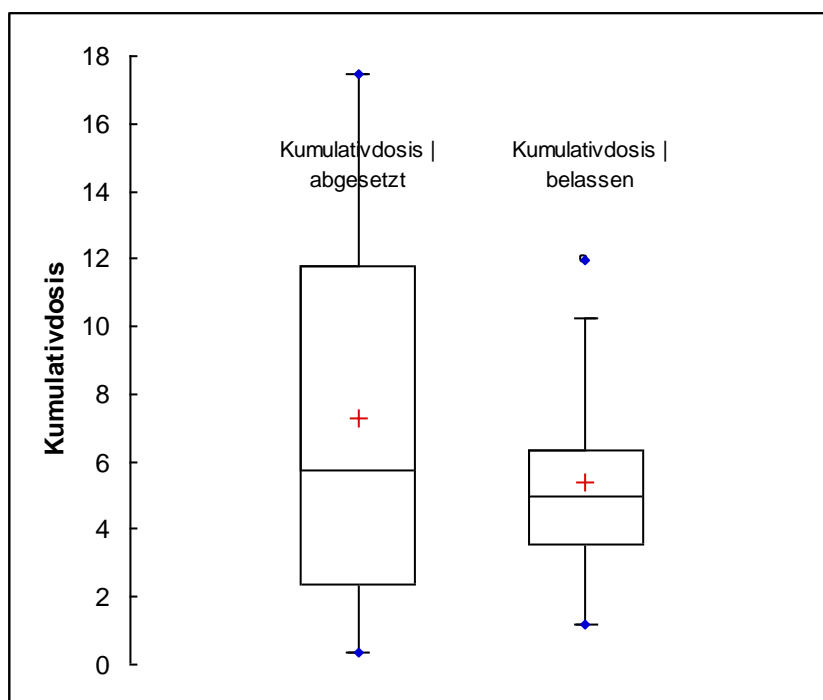
Die Patienten, bei denen Cabergolin abgesetzt wurde, waren älter gegenüber denjenigen, bei denen das Medikament belassen wurde ($p < 0,05$).

Kumulativdosis

Die Kumulativdosis wurde in Gramm (gr) berechnet.

Statistik	Kumulativdosis belassen	Kumulativdosis abgesetzt
# Beob.	14	10
fehlend	0	0
Median	4,98	5,74
Min	1,2	0,36
Max	11,94	17,46
MW	5,39	7,27
Varianz (n)	8,61	33,67
SD (n)	2,93	5,80
S.E.M.	0,81	1,93

Daten 47: Kumulativdosis in den Behandlungsgruppen



Grafik 23: Boxplots Kumulativdosis in den Behandlungsgruppen

Student-t-test

Differenz	-1875,4
t (beobachteter Wert)	-0,89

t (kritischer Wert)	2,25
FG	12
p-Wert (zweiseitig)	0,39

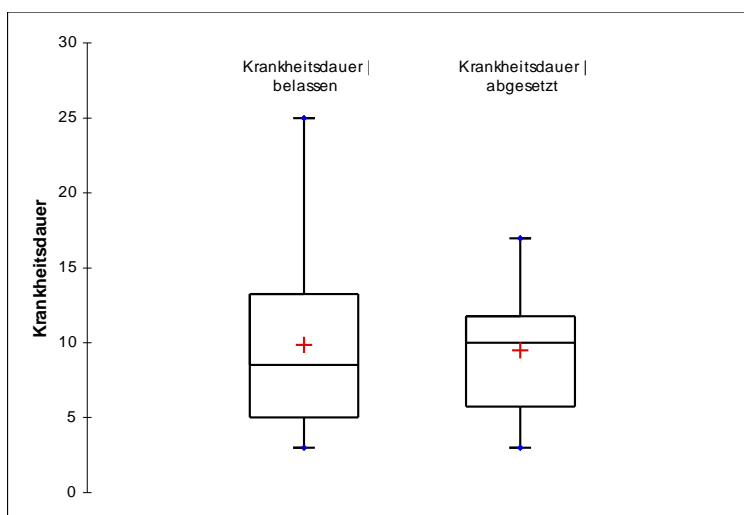
Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Kumulativdosis.

Krankheitsdauer

Die Krankheitsdauer wurde in Jahren berechnet.

Statistik	Krankheitsdauer	Krankheitsdauer
	<i>belassen</i>	<i>abgesetzt</i>
# Beob.	14	10
fehlend	0	2
Median	8,5	10,0
Min	3	3
Max	25	17
MW	9,9	9,5
Varianz (n)	41,1	19,3
SD (n)	6,4	4,4
S.E.M.	1,8	1,7

Daten 48: Krankheitsdauer in den Behandlungsgruppen



Grafik 24: Boxplots Krankheitsdauer in den Behandlungsgruppen

Mann-Whitney-U-Test

U	53,5
Erwartungswert	56,0

Varianz (U)	212,1
p-Wert (zweiseitig)	0,88

Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Krankheitsdauer.

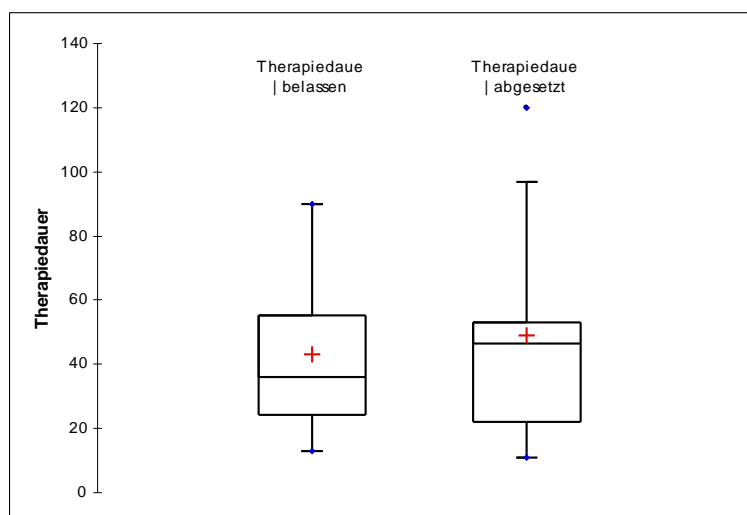
Therapiedauer

Die Therapiedauer wurde hier in Monaten berechnet.

Datentabelle

Statistik	Therapiedauer <i>belassen</i>	Therapiedauer <i>abgesetzt</i>
# Beob.	14	10
fehlend	0	0
Median	36,0	46,5
Min	13	11
Max	90	120
MW	43,1	48,9
Varianz (n)	622,5	1116,1
SD (n)	24,9	33,4
S.E.M.	6,9	11,1

Daten 49: Therapiedauer (Exposition) in den Behandlungsgruppen



Grafik 25 :Boxplots Therapiedauer (Exposition)

Mann-Whitney-U-Test

U	65,5
Erwartungswert	70,0

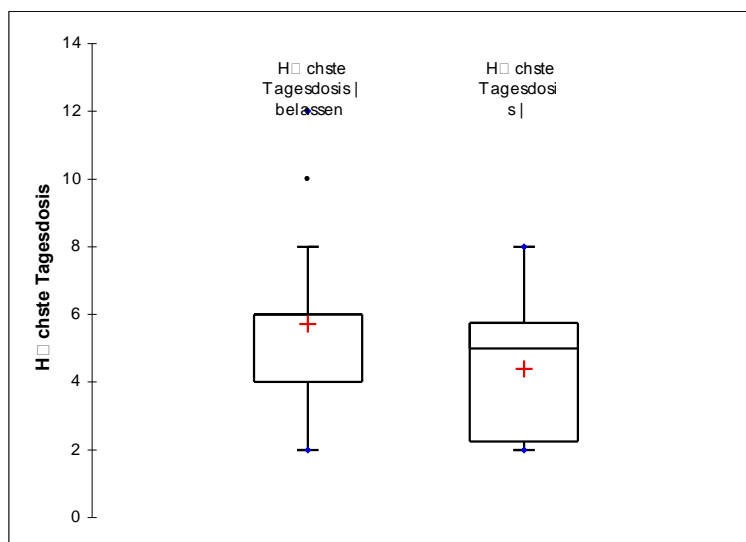
Varianz (U)	291,4
p-Wert (Zweiseitig)	0,81

Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Therapiedauer.

Höchste Tagesdosis

Statistik	höchste Tagesdosis	
	<i>belassen</i>	<i>abgesetzt</i>
# Beob.	14	10
fehlend	0	0
Median	6,0	5,0
Min	2	2
Max	12	8
MW	5,7	4,4
Varianz (n)	7,9	3,8
SD (n)	2,8	2,0
S.E.M.	0,8	0,7

Daten 50: höchste Tagesdosis in den Behandlungsgruppen



Mann-Whitney-U-Test

U	90,0
Erwartungswert	70,0
Varianz (U)	275,8
p-Wert (zweiseitig)	0,24

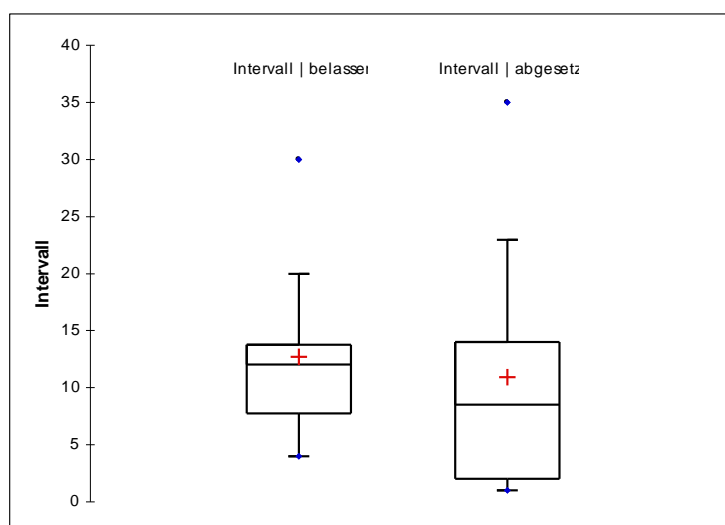
Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der höchsten eingesetzten Tagesdosis mit Cabergolin.

Intervall

Das Intervall zwischen den beiden Untersuchungen wurde in Wochen berechnet.

Statistik	Intervall <i>belassen</i>	Intervall <i>abgesetzt</i>
# Beob.	14	10
fehlend	0	0
Median	12,0	8,5
Min	4	1
Max	30	35
MW	12,7	10,9
Varianz (n)	42,2	113,7
SD (n)	6,5	10,7
S.E.M.	1,8	3,6

Daten 51: Intervall zwischen 1. und 2. ECHO Untersuchung in den Behandlungsgruppen



Grafik 26: Boxplots Intervall in den Behandlungsgruppen

Mann-Whitney-U-Test

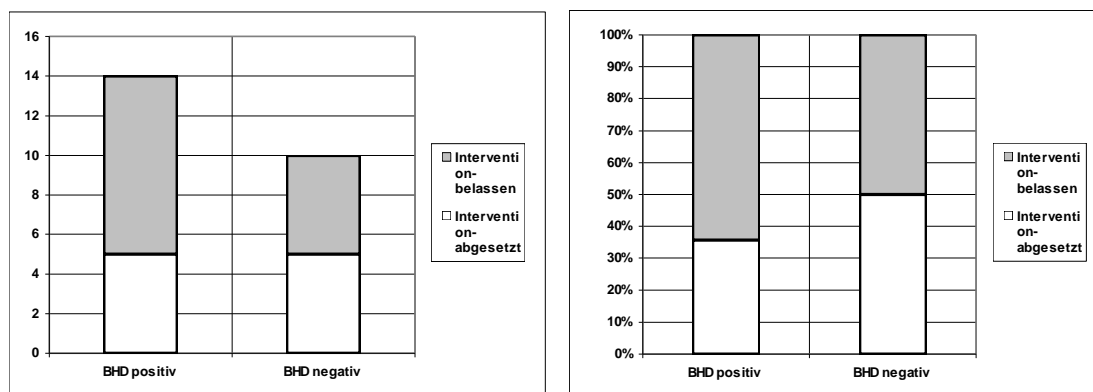
U	84,0
Erwartungswert	70,0
Varianz (U)	290,1
p-Wert (zweiseitig)	0,44

Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Intervalls zwischen erster und zweiter ECHO-Untersuchung.

Arterieller Hypertonus

	Intervention <i>abgesetzt</i>	Intervention <i>belassen</i>
BHD positiv	5	9
BHD negativ	5	5

Daten 52: Kontingenztabelle Bluthochdruck und Intervention



Grafik 27: Stapeldiagramme Bluthochdruck und Behandlung (absolute Werte und relational)

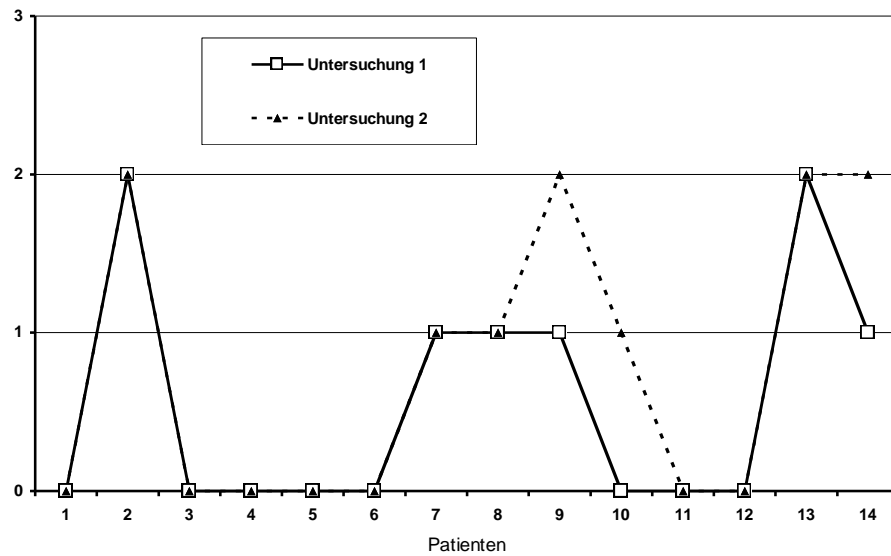
χ^2 -Test

χ^2 (beobachteter Wert)	0,49
χ^2 (kritischer Wert)	3,84
FG	1
p-Wert	0,48

Die Interventionsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines arteriellen Hypertonus ($p=0,48$).

3.2.1.2 Grad der Aorteninsuffizienz im Verlauf

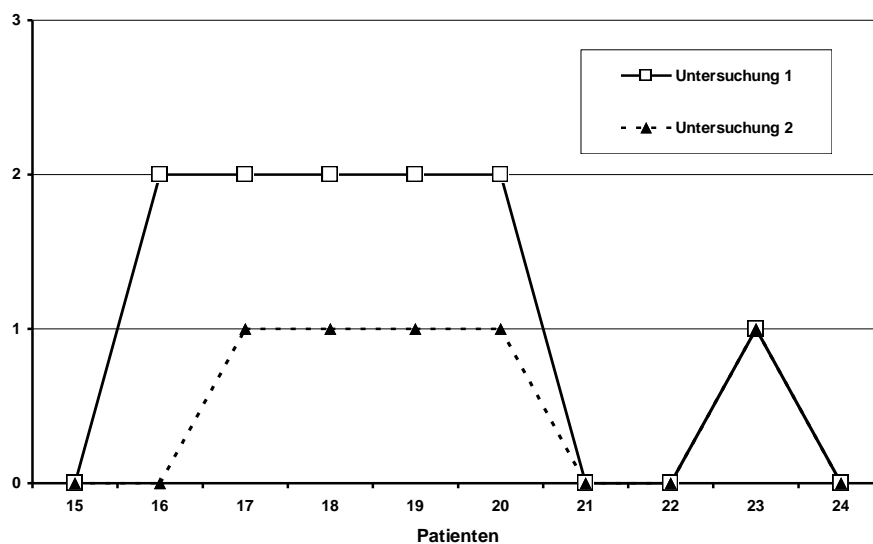
Individuelle Betrachtung



Graphik 28: Einzelverläufe in der Gruppe Cabergolin *belassen*

Interpretation

Bei den vierzehn Patienten, bei denen Cabergolin belassen wurde, blieb der Befund in 11 Fällen gleich, in drei Fällen verschlechterte sich der Grad der Aortenklappeninsuffizienz.



Graphik 29: Einzelverläufe in der Gruppe Cabergolin *abgesetzt*

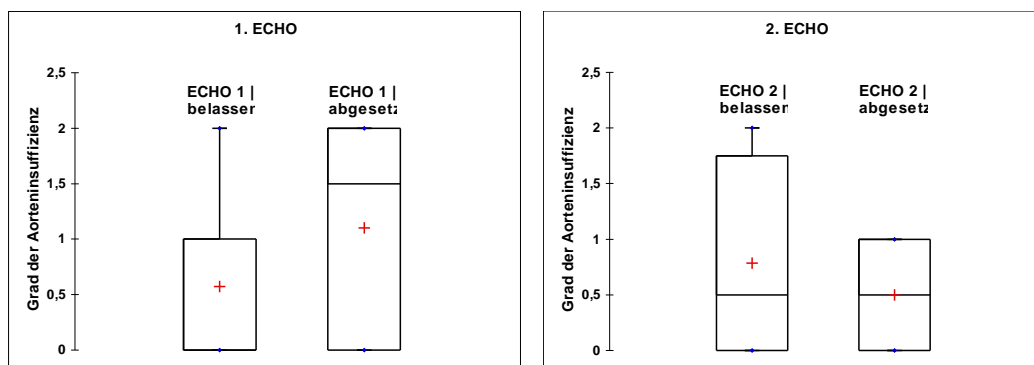
Interpretation

Bei den zehn Patienten, bei denen man Cabergolin abgesetzt hatte, fand sich in fünf Fällen ein gleicher Befund. Bei den anderen fünf hatte sich der Grad der Aorteninsuffizienz gebessert.

Gruppenbetrachtung

Statistik	ECHO 1 <i>belassen</i>	ECHO 1 <i>abgesetzt</i>	ECHO 2 <i>belassen</i>	ECHO 2 <i>abgesetzt</i>
Anz. der Beobachtungen	14	10	14	10
An. der fehlenden Werte	0	0	0	0
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	2,0	2,0	2,0	1,0
Mittelwert	0,6	1,1	0,8	0,5
Varianz (n)	0,5	0,9	0,7	0,3
Standardabweichung (n)	0,7	0,9	0,9	0,5
S.E.M.	0,2	0,3	0,2	0,2

Daten 53: Gruppenverlauf in den beiden Behandlungsgruppen



Grafik 30: Boxplots Grad der AI in den Behandlungsgruppen an den beiden Untersuchungsterminen

3.2.2 Vergleichende Analyse des Parameters Aortenklappeninsuffizienz

3.2.2.1 Zwischengruppenvergleiche

ECHO 1

Variable	Beob.	Min	Max	MW	SD
<i>abgesetzt</i>	10	0	2	1,1	1,0
<i>belassen</i>	14	0	2	0,6	0,8

Daten 54: Grad der Aorteninsuffizienz zum Zeitpunkt der 1. ECHO

Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben / zweiseitig:

U	91,0
Erwartungswert	70,0
Varianz (U)	245,8
p-Wert (zweiseitig)	0,19

Zum Zeitpunkt der 1. ECHO-Untersuchung unterscheiden sich die Patienten nicht hinsichtlich des Grades der Aorteninsuffizienz. Die Gruppe, bei denen man Cabergolin absetzt hat, zeigt einen größeren Mittelwert gegenüber der Gruppe, bei denen das Cabergolin belassen wird.

ECHO 2

Variable	Beob.	Min	Max	MW	SD
<i>abgesetzt</i>	10	0	1	0,5	0,5
<i>belassen</i>	14	0	2	0,8	0,9

Daten 55: Grad der Aorteninsuffizienz zum Zeitpunkt der 2. ECHO**Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben / zweiseitig:**

U	60,00
Erwartungswert	70,00
Varianz (U)	243,48
p-Wert (zweiseitig)	0,54

Bei der Folgeuntersuchung unterscheiden sich die Gruppen nicht hinsichtlich des Grades der Aorteninsuffizienz.

3.2.2.2 Intra-Gruppenvergleich**Intervention: Cabergolin belassen**

Untersuchung	Beob.	Min	Max	MW	SD
ECHO 1	14	0	2	0,6	0,8
ECHO 2	14	0	2	0,8	0,9

Daten 56: Daten der Behandlungsgruppe *belassen* an 1. und 2. ECHO**Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test / zweiseitiger Test:**

V	0,00
Erwartungswert	19,50

Varianz (V)	126,75
p-Wert (zweiseitig)	0,09

In der Gruppe, bei der Cabergolin belassen wurde, fand sich an der 2.ECHO-Untersuchung ein schlechterer Grad der Aorteninsuffizienz. Der Unterschied war aber nicht signifikant (p=0,09).

Intervention: Cabergolin abgesetzt

Untersuchung	Beob.	Min	Max	MW	SD
ECHO 1	10	0	2	1,1	1,0
ECHO 2	10	0	1	0,5	0,5

Daten 57: Daten der Gruppe abgesetzt zum Zeitpunkt 1. und 2. ECHO

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test / zweiseitiger Test:

V	40,00
Erwartungswert	20,00
Varianz (V)	81,25
p-Wert (zweiseitig)	0,03

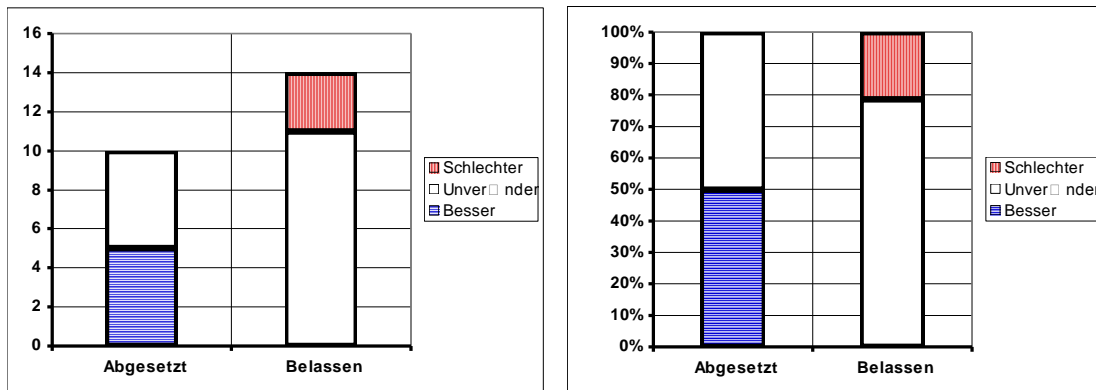
In der Gruppe, bei der Cabergolin abgesetzt wurde, fand sich an der 2. ECHO-Untersuchung ein signifikant geringerer Grad der Aorteninsuffizienz (p>0,05).

3.2.2.3 χ^2 -Statistik für das Ergebnis in Abhängigkeit von der Intervention

Entsprechend der Veränderung des Befundes des Grades der Aorteninsuffizienz wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: *schlechter*, *besser*, *unverändert*. Mit diesen qualitativen Daten wurde die Abhängigkeit des Ergebnisses untersucht.

	<i>besser</i>	<i>schlechter</i>	<i>unverändert</i>
<i>abgesetzt</i>	5	0	5
<i>belassen</i>	0	3	11

Daten 58: Kontingenztabelle: Outcome vs. Intervention



Grafik 31: Stapeldiagramme der Kontingenztabelle (absolute und relative Werte)

χ^2 -Test

χ^2 (beobachteter Wert)	9,86
χ^2 (kritischer Wert)	5,99
FG	2,00
p-Wert	0,01

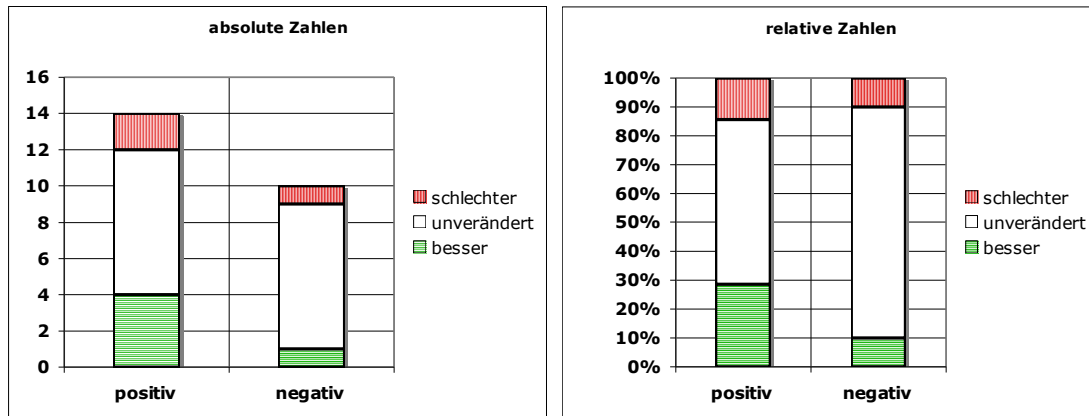
In Abhängigkeit von der Intervention *abgesetzt* vs. *belassen* zeigt sich das Ergebnis der ECHO-Verlaufsuntersuchung als gebessert, unverändert oder verschlechtert ($p < 0,01$).

3.2.2.4 χ^2 -Statistik für das Ergebnis in Abhängigkeit vom Blutdruck

Entsprechend der Veränderung des Aorteninsuffizienzgrades wurden die Patienten erneut in drei Gruppen eingeteilt: *schlechter*, *besser*, *unverändert*. Mit diesen qualitativen Daten wurde die Abhängigkeit des Ergebnisses untersucht.

	besser	schlechter	unverändert
positiv für BHD	4	8	2
negativ für BHD	1	8	1

Daten 59: Kontingenztabelle: Outcome vs. BHD-Status



Grafik 32: Stapeldiagramme für Kontingenztabelle (absolute und relative Werte)

χ^2 -Test

χ^2 (beobachteter Wert)	1,51
χ^2 (kritischer Wert)	5,99
FG	2,00
p-Wert	0,47

Das Ergebnis der ECHO-Verlaufsuntersuchung zeigt sich als unabhängig vom Vorhandensein eines Bluthochdrucks ($p=0,47$).

4 Diskussion

Diese Arbeit analysiert systematisch die Cabergolin-induzierten Veränderungen an Herzklappen an einem großen Kollektiv und liefert erstmalig Daten über den Verlauf der Klappeninsuffizienzen.

Klinisch relevant ist die Beschreibung des arteriellen Hypertonus als Risikofaktor für Cabergolin-induzierte Klappenveränderungen. An der Trikuspidalklappe, die im Allgemeinen geringeren Drücken als die Aortenklappe ausgesetzt ist, zeigten sich die Kumulativdosis und das Alter der Patienten als Risikofaktoren für mässige bis schwere Klappeninsuffizienzen. In der prospektiven Untersuchung fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Beenden der Cabergolintherapie und dem Insuffizienzgrad an der Aortenklappe dergestalt, dass bei Patienten, deren Cabergolin-Therapie beendet wurde, sich in der Folgeuntersuchung ein verminderter Insuffizienzgrad nachweisen ließ.

4.1 Qualität der gewonnenen Daten

Im Folgenden werden unsere Ergebnisse auf ihre Gültigkeit geprüft und mit anderen Studienergebnisse verglichen.

4.1.1. Anmerkungen zur Objektivität der Daten

In dieser Untersuchung hängt die Objektivität als Maß für die Unabhängigkeit der Beschreibung eines Sachverhalts vom Beobachter maßgeblich mit der Bewertung der Echokardiographieergebnisse zusammen. Da wir uns in einem klinischen Setting befinden, sind uns im Hinblick auf Gütekriterien einer Studie wie zum Beispiel Verblindung/Doppelverblindung gewissermaßen die Hände gebunden. Im Kontext knapper Ressourcen können der einzigen Kardiologin des Krankenhauses bei gleichzeitiger Notwendigkeit, sinnvolle Empfehlungen zum weiteren Procedere zu erhalten, keine wichtige Informationen vorenthalten werden.

Die Echokardiographie an sich ist eine Methode, die nur bedingt als objektiv betrachtet werden kann (siehe auch 1.2.2.). Die Beurteilungskriterien: *normal*, *leicht*, *mittel* oder *schwer eingeschränkt* korrelieren zwar recht gut mit angiographisch erhobenen Daten, zeigen aber besonders bezüglich der regionalen, aber auch der globalen Funktionsstörung beträchtliche Intra- und Interobserver-Variabilitäten (66, S. 425). Quantitative Analysen sind bei Verlaufsbeobachtungen und zur Beurteilung der Effektivität medikamentöser oder

interventioneller Maßnahmen unerlässlich (42, S. 241f), um eine Objektivierbarkeit zu gewährleisten. Andererseits sind die zum Teil immer noch mangelnde Darstellbarkeit des Endokards und die zeitaufwendige Auswertung ein Manko, das dem routinemäßigen Einsatz quantitativer LV-Analysen entgegensteht.

Allerdings beschreibt der Rater somit Durchführung und Resultate in einer Weise, die ein genaues Nachvollziehen sowie eine Überprüfung der Forschung durch Kollegen erlaubt.

Außerdem ist Frau Dr. Pems, wie schon erwähnt, die einzige Kardiologin und damit die einzige Untersucherin. Um eine subjektive (bewusste oder unbewusste) Beeinflussung der Resultate zu vermeiden, ist die Kardiologin nicht über das genaue Studiendesign informiert worden.

Bei der Frage nach den zu erhebenden/erhobenen/auszuwertenden Parametern der Echokardiographie haben wir uns mit Tenting area und Tenting distance auseinandergesetzt, die Van Camp et al. empfehlen und geprüft, ob wir sie zur Beurteilung der restriktiven Veränderungen heranziehen. Nach erschöpfender Diskussion halten wir es mit der Einschätzung, die die Dresdner Arbeitsgruppe nach der Metaanalyse trifft (117, S. 1936ff): Diese Parameter wurden zur Einschätzung von ischämischer Kardiomyopathie mit Einschränkung der linksventrikulären Funktion validiert. Eine große Variabilität der Ergebnisse in der Eingangsuntersuchung wird darauf zurückgeführt und deshalb nicht in die Metaanalyse mitaufgenommen, so dass im Nachhinein die Entscheidung, diese Parameter nicht zu erheben, bestätigt ist.

Die von uns herangezogene Insuffizienzbeurteilung bezieht sich auf die Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Echokardiographie, die mit den amerikanischen vergleichbar sind.

4.1.2. Anmerkungen zur Reliabilität

Intra- (Stabilität) und Interrater-Reliabilität (Parallelität) der Daten können in Folge der ausschließlichen Erhebung der Daten von Frau Dr. Pems, die seit 1990 kardiologisch tätig ist und über 5000 ECHO-Untersuchungen durchgeführt hat, als hoch angenommen werden. In früheren Untersuchungen wurde für die Aorteninsuffizienz und die Mitralinsuffizienz eine gute Test-Re-Test Reliabilität bestätigt, wenn der Rater der gleiche blieb (58, S. 115).

4.1.3. Daten des Querschnittskollektivs im Kontext der aktuellen Literatur

Im folgenden werden die Daten hinsichtlich ausgewählter Faktoren anderen Arbeiten gegenüber gestellt. Für den direkten Vergleich eignen sich vier der oben beschriebenen

Studien, da sie ebenfalls den Ergot-Dopaminagonisten Cabergolin untersuchen (73, S. 234ff, 96, S. 1109ff, 135, S. 1225ff, 137, S. 39ff). Die nachfolgende Tabelle 7 (modifizierter Auszug aus Tabelle 6, s.S. 45) fasst die wichtigsten Parameter zusammen. Insgesamt ist zu konstatieren, dass sich die vorliegende Arbeit in die Reihe der früheren Studien einfügt.

Referenz	Kollektive	Alter (MW± SD)	BD (Mo)	KD (mg)	BHD	DM	HL
Yamamoto, 2006	Pergolid: 66 Cabergolin: 16 Pramipexol: 16 Controls: 85	Ergot: 66 + 10 Non-Ergot: 70±7 Controls: 70±9	35,0	4 318	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Peralta, 2006	Pergolid: 29 Cabergolin: 13 Non-Ergot: 33 Controls: 49	Ergot: 65 ±7 Non-Ergot: 62±8 Controls: 64±5	29,9	2 579	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Zanettini, 2007	Pergolid: 64 Cabergolin: 49 Non-Ergot: 42 Controls: 90	Ergot: 63 ±7 Non-Ergot: 63±10 Controls: 64±10	24,4	2 820	13 (27%)	4 (8%)	keine Daten
Junghanns, 2007	Pergolid: 25 Cabergolin: 24 Non-Ergot: 36 Controls: 38	Ergot: 64 ±8 Non-Ergot: 61±9 Controls: 63±7	53	6 677	9 (38%)	1 (4%)	6 (25%)
Riedl, 2009	Cabergolin: 93	Ergot: 68,7	34,1	4 845	56 (60,9%)	4 (4,3%)	24 (26%)

Tabelle 7: Studien, in denen Cabergolin untersucht wurde. BD Behandlungsdauer, KD Kumulativdosis, BHD Bluthochdruck, DM Diabetes mellitus, HL Hyperlipidämie

4.1.3.1 Vergleichbarkeit hinsichtlich Alter und Erkrankungsdauer

Die Daten unseres Querschnittkollektivs sind hinsichtlich Alter und Erkrankungsdauer mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichbar. Dies unterstützt die Validität unserer Beobachtungen.

4.1.3.2 Vergleichbarkeit hinsichtlich Therapiedauer und Kumulativdosis

Die Einnahmedauer von Cabergolin liegt genau zwischen der Einnahmedauer in den anderen vier Studien (siehe Tabelle 7). Für die Interpretation der Ergebnisse relevant ist, dass eher von einer Unterschätzung der Therapiedauer auszugehen ist, da wir bei fehlenden Daten

immer den geringsten möglichen Wert angenommen haben. Die Rationale zu diesem Vorgehen sollte eine Überschätzung der Cabergolineinnahmedauer und damit auch der Kumulativdosis vermeiden.

Die Patienten unseres Kollektivs haben im Mittel ca. 4800mg Cabergolin erhalten. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Yamamoto bietet sich an, da ihre Patienten im Schnitt 35 Monate behandelt wurden, damit also nur einen knappen Monat länger als die Patienten in unserem Kollektiv. Die Japaner kommen auf eine annähernd gleiche Kumulativdosis, unsere Patienten erhielten lediglich 527mg Cabergolin mehr als die japanischen Patienten (4318mg vs. 4845mg).

4.1.3.3 Vergleichbarkeit hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren

Von den vier Arbeiten, die sich ebenfalls mit den Auswirkungen von Cabergolin auf das Herz befassten, haben nur zwei kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben (73, S. 234ff, 137, S. 39ff). Die Frage nach dem Anteil an kardiovaskulär vorbelasteten Patienten stellt sich unseres Erachtens zwangsläufig. Zum einen haben wir kein Kontrollkollektiv gebildet, das den direkten Schluss auf Cabergolin-induzierte Veränderungen zuließe. Deshalb war es unerlässlich, andere, zu Veränderungen des Herzens führende Faktoren zu identifizieren. Weiterhin sind andere Faktoren, die zu Veränderungen am Herzen führen, entscheidend, wenn man das Ausmaß der Auswirkungen nur eines Faktors beschreiben möchte.

Arterieller Hypertonus

Im Vergleich zu den genannten Arbeiten haben die Patienten unseres Kollektivs fast doppelt so häufig eine arterielle Hypertonie: 27% bei Zanettini und 38% bei Junghanns, dagegen 61% in unserem Kollektiv. Beim Erheben der Daten der stationären Patienten wurde neben Diagnosen und Medikation bei Entlassung auch immer die internistische Untersuchung auf erhöhte Blutdruckwerte (>140mmHg systolisch, >90mmHg diastolisch) geprüft. Mögliches Resultat dieses Vorgehens ist eine Überschätzung der Prävalenz arterieller Hypertonie. Allerdings weist bei den über 60-jährigen nur noch etwa jeder Vierte normale Blutdruckwerte auf. Zwei Drittel der Männer und etwas mehr als die Hälfte der Frauen in unserem Kollektiv wiesen erhöhte Blutdruckwerte auf. In der Normalbevölkerung ändert sich das Verhältnis von betroffenen Frauen zu Männern mit dem Alter. Während es im jugendlichen Erwachsenenalter 2:3 beträgt, überwiegen bei den 60-Jährigen die Frauen mit etwa 4:3 (133, S. 1555ff). In dem von uns untersuchten Kollektiv lässt sich dieses Geschlechterverhältnis nicht zeigen.

Diabetes mellitus

Der Anteil an Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt waren, lag bei 4,4% im untersuchten Kollektiv. Hiervon betroffen waren nur Männer. Für Deutschland liegen keine aktuellen, verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Die letzten verfügbaren epidemiologischen Daten des nationalen Diabetesregisters der DDR wiesen ein Prävalenz von vier bis fünf Prozent der Bevölkerung aus. In einer neueren Studie wird eine sieben- bis achtprozentige Prävalenz angenommen, so dass sich die Gesamtzahl der Diabetespatienten in Deutschland auf ungefähr acht Millionen belaufen dürfte (102, S. 2307ff). Unsere Daten zeigen damit im Vergleich zur Normalbevölkerung etwas zu wenig Zuckerkrankte, entsprechen aber ziemlich genau den Daten der Patienten, die die Dresdner Arbeitsgruppe untersuchte.

Hyperlipidämie

Im Bezug auf diesen Einflussfaktor stellen die Frauen mit 37,8% den deutlich höheren Anteil an Erkrankten. Männer sind in unserem Kollektiv nur in 18% der Fälle von Hyperlipidämie betroffen. Die Nichtverfügbarkeit von Daten hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Epidemiologie der Hyperlipidämie spiegelt sich auch in den Cabergolinstudien wider: Nur Junghanns et al. haben Hyperlipidämie als Datensatz erhoben. Sie liefern mit 25% betroffener Patienten einen nahezu identischen Wert. Die weitere Analyse zeigte keine signifikante Einflussnahme dieses Parameters auf das Endokard.

4.1.3.4 Vergleichbarkeit hinsichtlich statistischem Vorgehen

In dieser Arbeit wurde im Gegensatz zu den anderen Arbeiten keine nicht-exponierte Kontrollgruppe mituntersucht, da die vorhergehenden Studien den Nachweis hinsichtlich des Risikos des Auftretens von Herzklappenveränderungen unter Cabergolin methodisch u.a. brilliant (110, S. 29ff) erbracht hatten, und so mit den zu Verfügung stehenden Ressourcen keine neuen Erkenntnisse zu erwarten waren. Der Augenmerk dieser Studie lag auf der Beschreibung der Risikofaktoren unter Cabergolin sowie des Verlaufes nach Absetzen von Cabergolin. Um dies statistisch zu zeigen, ist die Untersuchung einer Kontrollgruppe nicht erforderlich.

4.2 Remission oder statistischer Effekt?

Die Frage stellt sich, ob das gezeigte Ergebnis einen klinisch belastbaren Effekt zeigt. Hierfür ist kritisch zu hinterfragen, ob die Untergruppe, die im Verlauf untersucht wurde, der Gesamtgruppe entsprach. Weiterhin zu klären ist, ob der Parameter „Aorteninsuffizienz“ die Herzinsuffizienz valide abbildet? Zudem ist das gewählte statistische Verfahren zu prüfen. Letztlich ist zu fragen, ob weitere Untersuchungen notwendig sind, um das gefundene Ergebnis zu verifizieren.

4.2.1 Untergruppe – repräsentativ für das Gesamtkollektiv

Die Untergruppen, bei denen eine Verlaufsuntersuchung vorgenommen werden konnte, unterscheiden sich lediglich hinsichtlich des Alters. Das mittlere Alter derer, denen man Cabergolin belassen hatte, liegt bei 68,5 Jahren gegenüber 73,9 Jahren in der Gruppe, in der Cabergolin abgesetzt wurde. Hinsichtlich der Kumulativdosis, der Krankheitsdauer, der Therapiedauer, der eingesetzten Tageshöchstdosis und des Intervalls zwischen der ersten und der zweiten ECHO Untersuchung gab es keine signifikanten Unterschiede. Zwar fanden sich in der Gruppe, bei denen Cabergolin belassen wurde, mehr Patienten, die von einem arteriellem Hypertonus betroffen waren (belassen n=14; 9 pos. (64%) vs. 5 neg.(36%); abgesetzt n=10; 5 pos. (50%) vs. 5 neg.(50%)). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war aber nicht signifikant. Zusammengenommen ist festzuhalten, dass zwischen den beiden Untergruppen der prospektiv untersuchten Kohorte die potentiellen Risiken gleichverteilt sind. Die Beobachtung von Unterschieden der Aorteninsuffizienz im Verlauf ist daher nicht diesen Begleitfaktoren zuzuschreiben.

4.2.2 Aorteninsuffizienz als führendes Symptom bei Cabergolin-induzierten Klappenveränderungen

4.2.2.1 Die Aorteninsuffizienz dient der Therapieentscheidung

Im Querschnittskollektiv stellte sich in der betrachteten ersten ECHO-Untersuchung lediglich für die Aortenklappeninsuffizienz ein Unterschied zwischen den Gruppen *abgesetzt* und *belassen* dar. Für die Mitralklappe und die Trikuspidalklappe zeigten sich keine Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen. Dieses Ergebnis ist als Hinweis dafür zu werten, dass der Parameter Aorteninsuffizienz herangezogen wurde, um die Therapieentscheidung für oder gegen ein Absetzen von Cabergolin zu treffen. Der dargestellte Unterschied in den

Untergruppen zeigt sich im Vorhinein, darf also nicht als möglicher Hinweis für den Erfolg des Absetzens gewertet werden – da es sich um ein Querschnittskollektiv mit einmaliger ECHO-Untersuchung handelt, ergab sich daraus die therapeutische Konsequenz und nicht umgekehrt.

Wichtig für das Verständnis unserer Studie ist die Rationale, diesen ex-ante festgestellten Unterschied als Hinweis dafür zu nehmen, dass sich an der Aortenklappe jene Veränderungen darstellen lassen, die wiederum durch ein Absetzen von Cabergolin zu beeinflussen sind. Andersherum gilt, dass sich für sämtliche andere Klappenparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe *abgesetzt* und *belassen* zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung zeigen. Es ist daher höchst unwahrscheinlich bis unmöglich, dass sich in der Folgeuntersuchung ein Unterschied hervortut, der zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung nicht festzustellen gewesen ist.

4.2.2.2 Nur ein vollständiges Absetzen bewirkt eine Besserung der Aorteninsuffizienz

Ein Ergebnis, dass zur Wahrung der Übersichtlichkeit nicht vollständig gezeigt wird, ist die vollständige Aufarbeitung der Daten nicht nur für die beiden Gruppen *abgesetzt*“ und *belassen*, sondern zusätzlich für eine Untergruppe Cabergolin *reduziert*. In dieser vorgeschalteten Analyse konnten keine– möglicherweise aus Gründen der Stichprobengröße – signifikanten Effekte für die Interventionsgruppen *reduziert* und *abgesetzt* beobachten werden. Erst die Dichotomisierung in die benannten zwei Unterstichproben zeigt den deutlichen Effekt für den Parameter Aorteninsuffizienzgrad. Für den klinischen Alltag relevant ist die Information, dass diese Daten dafür sprechen, dass nur das Absetzen des Cabergolins zu messbaren Veränderungen der Herzklappe führt.

4.2.2.4 Zwei unabhängige Test zeigen die Veränderung an der Aortenklappe

Für den Nachweis eines Effektes des Absetzens von Cabergolin auf die Aorteninsuffizienz wurden zwei Herangehensweisen gewählt. Mittels χ^2 -Test wurde die Abhängigkeit der Veränderung der Herzklappen (*besser, schlechter, unverändert*) von der Behandlungsmaßnahme geprüft. Mittels Gruppenvergleich wurde nachgewiesen, dass sich die Befunde tatsächlich verbesserten. Dieses Ergebnis ist visuell eingängig. (siehe Grafik 30 Seite 107). Kein einziger Patient, der Cabergolin abgesetzt hatte, verschlechterte sich, was im Gegensatz zu den Patienten steht, die Cabergolin weiter einnahmen. Hier kam es zu

Verschlechterungen. Es kann daher von einer hohen statistischen Sicherheit ausgegangen werden, auch wenn es sich um eine kleine Kohorte handelt.

Bei über 100 Patienten, bei denen wir die ECHO Untersuchung durchgeführt haben, wurde in keinem Fall eine kardiologische Notfalldiagnose gestellt, was sich mit den Ergebnissen anderer Studien deckt (117, S. 1936ff).

4.3 Beobachtete Veränderungen

4.3.1 Populations-basierte Prävalenzen von Klappeninsuffizienzen

In der Framingham-Kohorte fanden sich bei den 60 bis 69jährigen / 70 bis 83jährigen mässig bis schwere Insuffizienzen bei 0,6% / 2,2% der Aortenklappen, 2,4% / 11,2% der Mitralklappen und bei keiner / 1,5% der Trikuspidalklappen (118, S. 897ff). Als Kriterium einer mässig bis schweren Insuffizienz galt hier für die Mitralsuffizienz und die Trikuspidalsuffizienz ein Verhältnis der „regurgitant jet area“ durch die „left atrial area“ bzw. „right atrial area“ von >20% und für die Aorteninsuffizienz ein Verhältnis von „jet height“ zu „left ventricular outflow height“ von >50%.

4.3.2 Klappenschäden mit hochgradigen Veränderungen

4.3.2.1 Ergebnisse anderer

In der Literatur sind nur wenige Fälle publiziert, bei denen es zu schweren Herzklappenschäden unter der Einnahme von Cabergolin oder anderen Ergot-Derivaten gekommen war (98, S. 1976f). Die dabei beobachteten Veränderungen erinnerten die Autoren morphologisch an Ergebnisse früherer Studien zur Beobachtung von Klappenveränderungen nach Exposition gegenüber anderen Substanzen (28, S. 581ff, 104, S. 50ff). Die Seltenheit der Beobachtung schwerer Veränderungen ist insofern plausibel, da auch unter den anderen Ätiologien bzw. Pharmaka (Carcinoid, Phenfluramin, Migränemittel) keine häufigeren hochgradigen Veränderungen bekannt wurden. Weiterhin liegen Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen vor, die keine hochgradigen Veränderungen in ihren Kollektiven gefunden hatten (73, S. 234ff).

4.3.2.2 Unwahrscheinliches Ereignis hochgradiger Veränderungen

Demgegenüber sahen wir bei zwei Patienten hochgradige Insuffizienzen (Grad 3), was nach offensichtlichen statistischen Gesichtspunkten ausgesprochen unwahrscheinlich ist, da sich damit eine Prävalenz von hochgradigen Veränderungen von jeweils 1,1% errechnet.

4.3.3 Beobachtete Prävalenzen im Vergleich zur Framingham-Kohorte

4.3.3.1 Hohes Risiko für mässige Aorteninsuffizienz unter Cabergolin

In unserer Kohorte bei Parkinsonpatienten unter Cabergolintherapie beschreiben wir für die Aorteninsuffizienz mit fast 25% mässigen Veränderungen eine wesentlich höhere Prävalenz. Auch für die Mitral- und die Trikuspidalkappe finden sich etwa bei 15% der untersuchten Patienten zumindest mittelgradige Veränderungen, wobei unser Kollektiv mit einem mittleren Alter von 69 Jahren fast schon der ältesten Framingham-Subgruppe angerechnet werden muss.

4.3.3.2 Ähnliche Ergebnisse anderer Gruppen

Ähnliche Ergebnisse sind von der Innsbrucker Arbeitsgruppe beschrieben worden (73, S. 234ff). Diese Gruppe fand Herzklappeninsuffizienzen allgemein häufiger in der Ergot-Gruppe und auch die mittel- bis hochgradigen Veränderungen waren dort am häufigsten. Allerdings wird für eine mässige Aorteninsuffizienz nur eine Häufigkeit von 12% angegeben, die damit aber auch weit über die Daten der Framingham-kohorte hinaus reicht.

4.3.3.3 Was erklärt den Unterschied?

Zwar ist die von uns vorgenommene Gradierung des Insuffizienzgrades nicht die gleiche wie die der Framingham-Studie, doch insgesamt vergleichbar. Daher kann das unterschiedliche Ergebnis nicht der unterschiedlichen Gradierung angeschuldet werden. Ein weiterer Aspekt, der in Betracht gezogen werden muss, ist die Möglichkeit des Vorliegens einer Voreingenommenheit des Untersuchers, insbesondere, da dieser nicht gegenüber der Behandlung verblindet war. Der Untersucher der ECHO Untersuchungen hatte Zugriff auf die Information, dass der Patient mit Cabergolin behandelt wurde. Angenommen er hätte ein Interesse, den Befund möglichst dramatisch darzustellen und damit die Befunde systematisch zu schwer zu werten, könnte hierdurch ein Teil der beobachteten Prävalenzen erklärbar sein, da die Auswertung der ECHO-Untersuchungen schlussendlich subjektiv gefärbt sind.

Allerdings wurde die Entscheidung zur Therapiefortführung oder –abbruch nicht von dem Kardiologen getroffen, der über die Umstände der Parkinsontherapie nicht weiter informiert war, sondern es wurde eine konsiliarische Einschätzung des Klappenbefundes eingefordert. Es ist daher als sehr unwahrscheinlich zu erachten, dass ein möglicher Rater-Bias die hohe Prävalenz der Insuffizienzgrade hinreichend erklärt.

4.4 Konsequenzen aus den vorliegenden Daten und Ausblick

Durch die Vorarbeiten anderer Autoren wurde eindrücklich der Zusammenhang zwischen Cabergolin und Klappeninsuffizienzen aufgezeigt (110, S. 29ff, 137, S. 39ff). Die neurologischen Fachgesellschaften haben, in Deutschland die DGN e.V. darauf mit Leitlinien reagiert (134, S. 1405ff), die aktuell von den allermeisten Neurologen in Deutschland als Grundlage für das klinische Handeln herangezogen werden. Dennoch blieben Fragen offen, insbesondere wie man die Patienten, die sehr von Cabergolin profitieren, weiter behandeln und wie beraten soll.

4.4.1 Gelten die aktuellen Leitlinien zum Einsatz von Cabergolin weiter?

4.4.1.1 Aktuelle Leitlinie

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfehlen, die initiale Behandlung mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten zu beginnen, wenn der Betroffene jünger als 70 Jahre alt ist. Wenn Patienten ohne Auffälligkeiten oder geringen Veränderungen an den Herzklappen sind und bleiben, ist ein Fortführen der Ergot-Dopaminagonisten-Therapie bei Durchführung regelmäßiger echokardiographischer Kontrollen möglich. Bei Patienten, die auf einen Ergot-Dopaminagonisten eingestellt sind, erfolgt eine Umstellung, falls sich der Nachweis einer restriktiven Valvulopathie oder mittel- bis hochgradiger Herzklappeninsuffizienzen ergibt.

4.4.1.2 Die Ergebnisse unterstützen die Leitlinie

Die Untersuchung zeigt, dass Patienten, die Cabergolin einnehmen, bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus ein erhöhtes Risiko einer mässiggradigen Aorteninsuffizienz haben. Die Daten zeigen zudem für die Trikuspidalinsuffizienz eine Abhängigkeit für die Kumulativdosis sowie die Beobachtung von zwei Fällen einer schweren Insuffizienz an Mitralklappe und Trikuspidalklappe. Weiterhin wird gezeigt, dass mit dem Absetzen eine

funktionelle Verbesserung erreicht werden kann. Damit unterstützen die Daten die aktuellen Leitlinien der DGN.

4.4.2 Wer ist im Risiko?

4.4.2.1 Determinanten von Klappeninsuffizienzen in der Framinghamkohorte

In der Framinghamkohorte zeigte sich das männliche Geschlecht und Alter als Risikofaktoren für das Vorliegen einer Aorteninsuffizienz. Eine Mitralinsuffizienz war dort mit einem erhöhten Bluthochdruck, erhöhtem Body-Mass-Index und dem Alter korreliert. Trikuspidalinsuffizienzen fanden sich eher bei Frauen, bei erhöhtem Body-Mass-Index und bei erhöhtem Alter (118, S. 897ff). Hieraus ergeben sich bereits Risikoprofile, die für den Einsatz von Medikamenten, die potentiell zu Klappenfibrosen führen, von Interesse sein könnten. Die Einstellung eines hypertonen und dicken alten Mannes auf Cabergolin scheint beispielsweise nicht sinnvoll. Es sei die Bemerkung erlaubt, dass dieses Wissen zur Markteinführung von Cabergolin bereits vorhanden war!

4.4.2.2 Risikofaktoren der vorliegenden Arbeit

In unserer Analyse der Risikofaktoren konnte das Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus als Einflußgröße für das Vorhandensein mässiger Aorteninsuffizienzen benannt werden. Weiterhin zeigte sich das Alter unserer Patienten sowie die kumulierte Dosis mit einer Risikoerhöhung für mässige bis schwere Insuffizienzen an der Trikuspidalklappe. Diese Vermutung hatten wir gestellt, da durch andere Autoren ein solcher Zusammenhang vermutet worden war, wenn auch mit dem anderen Ergot-DA Pergolid (74, S. 1261ff).

Ungeklärt bleibt zum jetzigen Zeitpunkt, warum nur die Gruppe, in der Cabergolin abgesetzt wurde, den deutlichen Effekt auf die Aorteninsuffizienz zeigt, und warum in der Gruppe, in der Cabergolin lediglich reduziert wurde, kein Effekt zu sehen war. Die naheliegende Vermutung ist wohl, dass auch in geringerer Dosis der serotonerge Stimulus, der zur Fibrosierung der Klappen führt, aufrecht erhalten wird. Diese Hypothese ist aber nur durch pathologische Arbeiten zu klären.

Ein erhöhtes Risiko für Klappenveränderungen tragen jene Patienten, die mit erhöhtem Bluthochdruck Cabergolin einnehmen. Über die Biologie dieses Zusammenhanges kann an dieser Stelle nur spekuliert werden, es ist aber von einem Zusammenhang zwischen physikalischen Faktoren und endokrin vermittelten Effekten auszugehen.

Als Empfehlung ist zu formulieren, dass Patienten mit arteriellem Hypertonus Cabergolin nur unter erhöhten Vorsichtsmaßnahmen verabreicht bekommen sollten. Dies gilt insbesondere für Patienten, die eine hohe Kumulativdosis erhalten haben.

4.4.4 Was bleibt zu tun?

4.4.4.1 Kontrolle notwendig?

Die vorliegende Arbeit hat ihre Ergebnisse nicht mit herzgesunden Parkinsonpatienten verglichen. Aus der Erfahrung des ECHO-Untersuchers und der Framingham-Daten haben wir gelernt, dass ähnliche Befunde wie sie im Rahmen von Cabergolin-Gebrauch auftreten bei Parkinsonpatienten ausgesprochen selten sind. Diese epidemiologische Fragestellung ist eine gänzlich neue und daher wurde sie hier nicht beantwortet.

4.4.4.2 Weitere Risikofaktoren?

Ob neben einem arteriellen Hypertonus noch weitere Risikofaktoren die Entwicklung einer Herzklappenaffektion begünstigen, werden die weiteren Beobachtungen zeigen. Da die Verordnung von Cabergolin jedoch dramatisch zurückgegangen ist, wird die Prävalenz der beobachtbaren Verläufe zurückgehen und damit deutlich eingeschränkt. Vermutlich werden es Fallberichte sein, in denen beispielsweise das Zusammentreffen einer Post-Streptokokken Affektion der Herzklappen durch Cabergolin exazerbiert oder ähnliches. Wir glauben nicht, dass sich in der Zukunft noch Fallserien mit der hier vorgelegten Stichprobengröße darstellen lassen.

4.4.4.3 Laborchemische Parameter als Verlaufsmarker?

Die Pathophysiologie der Veränderungen am Endokard ist bis zu einem gewissen Grad, wie weiter oben darstellt, herausgefunden worden. Derzeit gilt die Funktionsuntersuchung ECHO als Goldstandard zur Darstellung von Affektionen der Herzklappen. Es ist vorstellbar, dass sich zukünftig laborchemisch Veränderungen darstellen lassen, die auf eine fibrotische Krankheit der Herzklappen hindeuten. Eine erste Studie, die das natriuretische Peptid mit Klappenveränderungen unter Pergolid korreliert, wurde vor wenigen Wochen vorgestellt (131, S. 621).

4.4.5 Quo vadis Cabergolin?

Während der Markt von Cabergolin in Deutschland und wahrscheinlich auch den anderen westlichen Industrienationen weggebrochen ist, ist eine Weiterverwendung der Substanz in anderen Ländern, insbesondere in Entwicklungsländern anzunehmen. Die günstigen pharmakokinetischen Aspekte des Medikamentes ermöglichen eine für den Patienten angenehme gering-invasive Therapie mit nur einer bis zwei Medikamentengaben am Tag, was insbesondere für fortgeschrittene Parkinsonpatienten mit häufigen Einnahmezeiten am Tag einen Segen darstellt.

Prinzipiell ist die Weiterverordnung von Cabergolin vertretbar, wenn regelmäßig Kontrollen möglich sind. Dies ist aber ein Wunschdenken, da die ECHO-Untersuchung in vielen Ländern zum Luxus und nicht zum Standard der kardiologischen Versorgung gehört. Es ist zu befürchten, dass noch viele Menschen Herzklappenveränderungen unter Cabergolin erleiden werden, wenn der Gebrauch nicht klar eingeschränkt wird, bzw. wenn die kardiologische Nachsorge der Patienten nicht gewährleistet werden kann.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit betrachtet den Zusammenhang zwischen der Einnahme des Dopamin- und Serotoninagonisten Cabergolin auf Funktion des Endokards. Wichtigste Ergebnisse sind die Darstellung des Risikofaktors arterieller Hypertonus für das Auftreten einer Aorteninsuffizienz, die Abhängigkeit des Vorhandenseins einer mässigen Trikuspidalinsuffizienz vom Alter sowie der Kumulativdosis und der Nachweis einer funktionellen Remission der Aorteninsuffizienz nach Stop der Cabergolinexposition.

Es wurden zwei Kohorten untersucht, ein retrospektives Querschnittskollektiv (n=95) sowie eine prospektive Kohorte (n=24). Die Patienten wurden aus dem Neurologischen Krankenhaus München rekrutiert. Hierzu wurden das Archiv und die Ambulanzdatei nach den Stichworten Cabaseril und Cabergolin systematisch durchsucht. Für alle Patienten wurden Risikoparameter und ECHO-Parameter erfasst. Risikoparameter waren Alter, Kumulativdosis, Krankheitsdauer, Therapiedauer mit Cabergolin, Vorhandensein einer KHK, eines Diabetes, eines Bluthochdrucks sowie Hyperlipidämie.

Das Querschnittskollektiv wurde mittels univariater Betrachtung hinsichtlich der Risikofaktoren untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Vorhandenseins eines arteriellen Bluthochdrucks auf den Grad der Aorteninsuffizienz. Mittels multinomialer logistischer Regression konnte dieses Ergebnis zusätzlich gestützt werden. Die Odds Ratio für höhergradige Veränderungen an der Aortenklappe war bei Vorliegen eines art. Hypertonus erhöht. Ebenso war die Odds Ratio für höhergradige Veränderungen an der Trikuspidalklappe von Erkrankungsdauer, Alter und Kumulativdosis abhängig.

Im prospektiven Kollektiv zeigte sich, dass das Ergebnis der ECHO-Verlaufsuntersuchung signifikant von der getroffenen Therapieintervention abhängig war. Im Gruppenvergleich zeigte sich nur in der Untergruppe *abgesetzt* ein signifikantes Abnehmen der Aorteninsuffizienz.

Insgesamt stehen diese Ergebnisse im Einklang mit den Vorarbeiten, die bei Parkinsonpatienten unter Therapie mit Ergot-Dopaminagonisten ein erhöhtes Risiko von Herzklappenveränderungen beschreiben. Sie unterstützen die derzeit gültige Leitlinie der DGN, dass Cabergolin nur mehr als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt werden sollte, auch wenn die klinischen Verläufe, so wie sie hier beobachtet wurden, allesamt klinisch stumm waren. Die Arbeit zeigt, dass es mit dem Absetzen von Cabergolin zu einer Remission der Funktionsstörung an der Aortenklappe kommt.

Dank

Mein Dank gilt

- den Patienten, deren Daten in diese Untersuchung eingeflossen sind,
- Herrn Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann für die Überlassung des Themas und die Begleitung der Arbeit,
- Frau Dr. Monika Pemsler, die sämtliche Echokardiographien durchführte und mir bei der Aufarbeitung der Daten eine grosse Hilfe war,
- Herrn Dr. Urban Fietzek für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen, die ständige Bereitschaft zur Diskussion und die Kritik am Manuskript,
- Frau Hedi Rehn für die formale Korrekturen,
- meinen Eltern Uli und Mex für die Freude an der Sprache,
- meiner Großmutter *Meia*, die sich sehr über das Gelingen der Arbeit gefreut hätte.

Anhang

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Deckblatt der Originalarbeit von James Parkinson (1817)	5
Abbildung 2: Vereinfachtes Basalganglienmodell nach Alexander, Strick und DeLong.	21
Abbildung 3: Cabergolin	25
Abbildung 4: Schema der hämodynamischen Folgen verschiedener Klappenfehler	27
Abbildung 5: Mutterkorn (<i>Claviceps purpurea</i>)	32
Abbildung 6: Innentableau des Isenheimer Altars. Die Versuchung des Hl. Antonius	33
Abbildung 7: Der Hl. Antonius mit Stab, Schwein und amputiertem Patienten	33
Abbildung 8: Lysergsäure und immanente Neurotransmitter	34
Abbildung 9: ECHO Bilder und histologischer Schnitt des Patienten aus Pineros Arbeit	37
Abbildung 10: Molekulare Mechanismen der durch 5-HT _{2b} -Rezeptoragonisten hervorgerufenen Herzklappenerkrankung	48

Tabellen

Tabelle 1: Genetisch bedingte Parkinsonsyndrome	16
Tabelle 2: Marktentwicklung von Cabergolin in Deutschland. Quelle: Ratiopharm.....	26
Tabelle 3: Indikationen zur transösophagealen Echokardiografie	31
Tabelle 4: Patientenkollektiv der Innsbrucker Arbeitsgruppe.....	39
Tabelle 5: Patientenkollektiv der Dresdner Arbeitsgruppe	42
Tabelle 6: Studien der Metaanalyse von Simonis et al. (2007).....	45
Tabelle 7: Studien, in denen Cabergolin untersucht wurde.	111

Info-Kästen

Kasten 1: Ätiologische Klassifikation der Parkinsonsyndrome	6
Kasten 2: Differentialdiagnostische Ausschlussdiagnosen	10
Kasten 3: DD akinetisch-rigider Syndrome bei jungen Menschen	11
Kasten 4: Symptome oder anamnestische Hinweise bei atypischem Parkinsonsyndrom.....	12

Daten

Daten 1: Alter nach Geschlecht und Intervention	63
Daten 2: Geschlechter und Intervention	63
Daten 3: Geschlechter nach Intervention betrachtet	64
Daten 4: Krankheitsdauer dargestellt nach Geschlecht	65
Daten 5: Krankheitsdauer dargestellt nach Intervention	65
Daten 6: Therapiedauer nach Geschlecht	66
Daten 7: Therapiedauer nach Intervention	67
Daten 8: Kumulativdosis nach Geschlecht	68
Daten 9: Kumulativdosis nach Intervention	68
Daten 10: Bluthochdruck nach Geschlecht	69
Daten 11: Bluthochdruck nach Intervention	70
Daten 12: Vorhandensein eines Diabetes mellitus nach Geschlecht	71
Daten 13: Diabetes mellitus nach Intervention	72
Daten 14: Hyperlipidämie nach Geschlecht	73
Daten 15: Hyperlipidämie nach Intervention	74
Daten 16: KHK nach Geschlecht	75
Daten 17: KHK nach Intervention	75
Daten 18: Grad der Aorteninsuffizienz nach Geschlecht und Intervention	77
Daten 19: Grad der Mitralsuffizienz nach Geschlecht und nach Intervention	78
Daten 20: Grad der Trikuspidalinsuffizienz nach Geschlecht und Intervention	79
Daten 21: Häufigkeiten der Insuffizienzgrade an den drei untersuchten Klappen	80
Daten 22: Verdickung der Herzklappen	82
Daten 23: Dicke der Aortenklappe nach Geschlecht und Intervention	82
Daten 24: Echogenität der Herzklappen	83
Daten 25: Grad der Echogenität der Aortenklappe nach Geschlecht und Intervention	84
Daten 26: Spearman Korrelationskoeffizienten	85
Daten 27: Zu Daten 25 zugehörige Signifikanzen	85
Daten 28: Zu Daten 25 und 26 zugehörige Bestimmtheitskoeffizienten	85
Daten 29: Spearman Korrelationskoeffizienten mit Insuffizienzgraden	86
Daten 30: Zu Daten 28 zugehörige Signifikanzen	86
Daten 31: Zu Daten 28 und 29 zugehörige Bestimmtheitskoeffizienten	87
Daten 32: Grad der Aorteninsuffizienz in Abhängigkeit eines arteriellen Hypertonus	87

Daten 33: Grad der Aorteninsuffizienz in Abhängigkeit eines Diabetes mellitus	88
Daten 34: Grad der Aorteninsuffizienz in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer KHK	89
Daten 35: Grad der Aorteninsuffizienz in Abhängigkeit einer Hyperlipidämie	89
Daten 36: Zusammenfassung der Variablenauswahl	90
Daten 37: Test der Nullhypothese	90
Daten 38: Typ III Effekte	90
Daten 39: Standardisierte Koeffizienten	91
Daten 40: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall.....	91
Daten 41: Zusammenfassung der Variablenauswahl	92
Daten 42: Test der Nullhypothesen.....	92
Daten 43: Typ III Effekte	93
Daten 44: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall.....	94
Daten 45: Test auf Normalverteilung	95
Daten 46: Alter der Behandlungsgruppen	96
Daten 47: Kumulativdosis in den Behandlungsgruppen	97
Daten 48: Krankheitsdauer in den Behandlungsgruppen	98
Daten 49: Therapiedauer (Exposition) in den Behandlungsgruppen	99
Daten 50: höchste Tagesdosis in den Behandlungsgruppen	100
Daten 51: Intervall zwischen 1. und 2. ECHO Untersuchung in den Behandlungsgruppen.	101
Daten 52: Kontingenztabelle Bluthochdruck und Intervention.....	102
Daten 53: Gruppenverlauf in den beiden Behandlungsgruppen	104
Daten 54: Grad der Aorteninsuffizienz zum Zeitpunkt der 1. ECHO.....	104
Daten 55: Grad der Aorteninsuffizienz zum Zeitpunkt der 2. ECHO.....	105
Daten 56: Daten der Behandlungsgruppe <i>belassen</i> an 1. und 2. ECHO	105
Daten 57: Daten der Gruppe <i>abgesetzt</i> zum Zeitpunkt 1. und 2. ECHO	106
Daten 58: Kontingenztabelle: Outcome vs. Intervention	106
Daten 59: Kontingenztabelle: Outcome vs. BHD-Status	107

Grafiken

Grafik 1: Boxplots Alter nach Geschlecht und nach Intervention	63
Grafik 2: Ringdiagramm Intervention nach Geschlecht betrachtet.....	63
Grafik 3: Ringdiagramme Geschlecht nach Intervention betrachtet	64
Grafik 4: Boxplots für Krankheitsdauer (nach Geschlecht und nach Intervention).....	66
Grafik 5: Boxplots Therapiedauer nach Geschlecht und nach Intervention	67

Grafik 6: Boxplots Kumulativdosis nach Geschlecht und Intervention.....	69
Grafik 7: Ringdiagramm Bluthochdruck nach Geschlecht	70
Grafik 8: Ringdiagramm Bluthochdruck nach Intervention	70
Grafik 9: Ringdiagramme Diabetes mellitus nach Geschlecht	71
Grafik 10: Ringdiagramme Diabetes mellitus nach Intervention.....	72
Grafik 11: Ringdiagramme Hyperlipidämie nach Geschlecht	73
Grafik 12: Ringdiagramme Hyperlipidämie nach Intervention	74
Grafik 13: Ringdiagramm KHK nach Geschlecht	75
Grafik 14: Ringdiagramm KHK nach Intervention.....	76
Grafik 15: Histogramme Grad der Aorteninsuffizienz nach Geschlecht und Intervention.....	78
Grafik 16: Histogramm Mitralinsuffizienz nach Geschlecht und Intervention.....	79
Grafik 17: Histogramme Trikuspidalinsuffizienz nach Geschlecht und Intervention	80
Grafik 18: Häufigkeit der Insuffizienzgrade an den drei Klappen.....	81
Grafik 19: Grad der Dicke der Aortenklappe nach Geschlecht und Intervention	83
Grafik 20: Echogenität der Aortenklappe nach Geschlecht und Intervention.....	84
Grafik 21: Häufigkeit einer Aorteninsuffizienz in BHD negativen und positiven Patienten..	88
Grafik 22: Boxplots Alter in den Behandlungsgruppen.....	96
Grafik 23: Boxplots Kumulativdosis in den Behandlungsgruppen.....	97
Grafik 24: Boxplots Krankheitsdauer in den Behandlungsgruppen.....	98
Grafik 25 :Boxplots Therapiedauer (Exposition).....	99
Grafik 26: Boxplots Intervall in den Behandlungsgruppen	101
Grafik 27: Stapeldiagramme Bluthochdruck und Behandlung	102
Grafik 28: Einzelverläufe in der Gruppe Cabergolin <i>belassen</i>	103
Grafik 29: Einzelverläufe in der Gruppe Cabergolin <i>abgesetzt</i>	103
Grafik 30: Boxplots Grad der AI in den Behandlungsgruppen.....	104
Grafik 31: Stapeldiagramme der Kontingenztabelle	107
Grafik 32: Stapeldiagramme für Kontingenztabelle	108

Literatur

1. Die Krankheit - Häufigkeit, <http://www.parkinson-vereinigung.de/?pg=haeufigkeit>, 01.06.2009
2. Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Kragh-Sorensen, P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60 (2003) 387-392
3. Alexander, G.E., Crutcher, M.D., DeLong, M.R. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 85 (1990) 119-146
4. Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9 (1986) 357-381
5. Barbeau, A. L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years' experience. *Can Med Assoc J* 101 (1969) 59-68
6. Barbeau, A., Murphy, G.F., Sourkes, T.L. Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science* 133 (1961) 1706-1707
7. Benamer, T.S., Patterson, J., Grosset, D.G., Booij, J., de Bruin, K., van Royen, E., Speelman, J.D., Horstink, M.H., Sips, H.J., Dierckx, R.A., Versijpt, J., Decoo, D., Van Der Linden, C., Hadley, D.M., Doder, M., Lees, A.J., Costa, D.C., Gacinovic, S., Oertel, W.H., Pogarell, O., Hoeffken, H., Joseph, K., Tatsch, K., Schwarz, J., Ries, V. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 15 (2000) 503-510
8. Benedetti, M.D., Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K., Peterson, B.J., Ahlskog, J.E., Schaid, D.J., Rocca, W.A. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* 55 (2000) 1350-1358
9. Bennett, D.A., Beckett, L.A., Murray, A.M., Shannon, K.M., Goetz, C.G., Pilgrim, D.M., Evans, D.A. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 334 (1996) 71-76
10. Berardelli, A., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Hallett, M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 124 (2001) 2131-2146
11. Berg, D., Schweitzer, K., Leitner, P., Zimprich, A., Lichtner, P., Belcredi, P., Brussel, T., Schulte, C., Maass, S., Nagele, T. Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease*. *Brain* 128 (2005) 3000-3011
12. Berg, D., Siefker, C., Becker, G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 248 (2001) 684-689

13. Berger, K., Breteler, M.M., Helmer, C., Inzitari, D., Fratiglioni, L., Trenkwalder, C., Hofman, A., Launer, L.J. Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54 (2000) S24-27
14. Bergman, H., Wichmann, T., DeLong, M.R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249 (1990) 1436-1438
15. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., Seitelberger, F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20 (1973) 415-455
16. Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia.]. *Wien Klin Wochenschr* 73 (1961) 787-788
17. Boess, F.G., Martin, I.L. Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology* 33 (1994) 275-317
18. Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K., Rocca, W.A. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 52 (1999) 1214-1220
19. Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., Braak, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24 (2003) 197-211
20. Buhmann, C., Glauche, V., Sturenburg, H.J., Oechsner, M., Weiller, C., Buchel, C. Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain* 126 (2003) 451-461
21. Bültmann, B.D., Kirkpatrick, C.J., Roessner, A., Schneider, J. Herz. In: "Pathologie", Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U., (Hrsg.), Urban und Fischer, München, Jena, 2001, 2. Aufl., 431-464
22. Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180 (1957) 1200
23. Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T., Waldeck, B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science* 127 (1958) 471
24. Ceballos-Baumann, A.O. Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Grundlagen, Medikamente, Therapieeinleitung. In: "Bewegungsstörungen", Ceballos-Baumann, A.O., Conrad, B., (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, New York, 2005, 2. Aufl., 33-70
25. Ceballos-Baumann, A.O., Conrad, B. "Bewegungsstörungen". 2. Auflage Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005
26. Chase, T.N., Oh, J.D., Blanchet, P.J. Neostriatal mechanisms in Parkinson's disease. *Neurology* 51 (1998) S30-35

27. Clark, D., White, F.J. D1 dopamine receptor--the search for a function: a critical evaluation of the D1/D2 dopamine receptor classification and its functional implications. *Synapse* 1 (1987) 347-388
28. Connolly, H.M., Crary, J.L., McGoon, M.D., Hensrud, D.D., Edwards, B.S., Edwards, W.D., Schaff, H.V. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 337 (1997) 581-588
29. Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S., Gellene, R. Modification of Parkinsonism--chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 280 (1969) 337-345
30. Danoff, S.K., Grasso, M.E., Terry, P.B., Flynn, J.A. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. *Chest* 120 (2001) 313-316
31. Davis, G.C., Williams, A.C., Markey, S.P., Ebert, M.H., Caine, E.D., Reichert, C.M., Kopin, I.J. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res* 1 (1979) 249-254
32. de Lau, L.M., Giesbergen, P.C., de Rijk, M.C., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Breteler, M.M. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 63 (2004) 1240-1244
33. de Rijk, M.C., Breteler, M.M., Graveland, G.A., Ott, A., Grobbee, D.E., van der Meche, F.G., Hofman, A. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 45 (1995) 2143-2146
34. de Rijk, M.C., Launer, L.J., Berger, K., Breteler, M.M., Dartigues, J.F., Baldereschi, M., Fratiglioni, L., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Trenkwalder, C., Hofman, A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54 (2000) S21-23
35. DeLong, M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13 (1990) 281-285
36. Deuschl, G., Fietzek, U., Klebe, S., Volkmann, J. Clinical neurophysiology and pathophysiology of Parkinsonian tremor. In: "Movement Disorders", Hallett, M., (Hrsg.), Elsevier, New York, 2003, 1. Aufl., 377-396
37. Devereux, R.B. Appetite suppressants and valvular heart disease. *N Engl J Med* 339 (1998) 765-766
38. Dhawan, V., Medcalf, P., Stegie, F., Jackson, G., Basu, S., Luce, P., Odin, P., Chaudhuri, K.R. Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline. *J Neural Transm* 112 (2005) 661-668
39. Diamond, S.G., Markham, C.H., Hoehn, M.M., McDowell, F.H., Muentner, M.D. Multi-center study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment. *Ann Neurol* 22 (1987) 8-12

40. Doudet, D.J., Gross, C., Arluison, M., Bioulac, B. Modifications of precentral cortex discharge and EMG activity in monkeys with MPTP-induced lesions of DA nigral neurons. *Exp Brain Res* 80 (1990) 177-188
41. Ehringer, H., Hornykiewicz, O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.]. *Klin Wochenschr* 38 (1960) 1236-1239
42. Erbel, R., Nixdorff, U., Gorge, G., Brennecke, R., Meyer, J. Two-dimensional echocardiography for the assessment of therapeutic interventions and long-term follow-up of patients with acute myocardial infarction. In: "Echocardiography in coronary heart disease", Illiceto, S., (Hrsg.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1991, 241-254
43. Erbel, R., Schweizer, P. [The diagnostic value of echocardiography in coronary artery disease--1. M-mode echocardiography (author's transl)]. *Z Kardiol* 69 (1980) 391-397
44. Fearnley, J.M., Lees, A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (Pt 5) (1991) 2283-2301
45. Feuerstein, T.J. Antiparkinsonmittel. Pharmakotherapie des M. Parkinson. In: "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie", Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K., (Hrsg.), Urban und Fischer, München, 2004, 9. Aufl., 305-311
46. Fietzek, U., Schroeteler, F., Ziegler, K., Ceballos-Baumann, A.O. Gangstörungen. *Nervenheilkunde* 26 (2007) 903-912
47. Gardin, J.M., Adams, D.B., Douglas, P.S., Feigenbaum, H., Forst, D.H., Fraser, A.G., Grayburn, P.A., Katz, A.S., Keller, A.M., Kerber, R.E., Khandheria, B.K., Klein, A.L., Lang, R.M., Pierard, L.A., Quinones, M.A., Schnittger, I. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr* 15 (2002) 275-290
48. Gasser, T. Genetics of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 18 (2005) 363-369
49. Gelb, D.J., Oliver, E., Gilman, S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 56 (1999) 33-39
50. Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma, F.J., Jr., Sibley, D.R. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250 (1990) 1429-1432
51. Gibb, W.R., Esiri, M.M., Lees, A.J. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain* 110 (Pt 5) (1987) 1131-1153

52. Gibb, W.R., Lees, A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 (1988) 745-752
53. Gibb, W.R., Lees, A.J. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 15 (1989) 27-44
54. Gibson, D.G., Prewitt, T.A., Brown, D.J. Analysis of left ventricular wall movement during isovolumic relaxation and its relation to coronary artery disease. *Br Heart J* 38 (1976) 1010-1019
55. Goldberg, J.A., Boraud, T., Maraton, S., Haber, S.N., Vaadia, E., Bergman, H. Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 22 (2002) 4639-4653
56. Gorell, J.M., Johnson, C.C., Rybicki, B.A., Peterson, E.L., Richardson, R.J. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 50 (1998) 1346-1350
57. Gottdiener, J.S., Bednarz, J., Devereux, R., Gardin, J., Klein, A., Manning, W.J., Morehead, A., Kitzman, D., Oh, J., Quinones, M., Schiller, N.B., Stein, J.H., Weissman, N.J. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 17 (2004) 1086-1119
58. Gottdiener, J.S., Panza, J.A., St John Sutton, M., Bannon, P., Kushner, H., Weissman, N.J. Testing the test: the reliability of echocardiography in the sequential assessment of valvular regurgitation. *Am Heart J* 144 (2002) 115-121
59. Graham, J.R. Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache. *Am J Med Sci* 254 (1967) 1-12
60. Growdon, J.H., Kieburtz, K., McDermott, M.P., Panisset, M., Friedman, J.H. Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. *Neurology* 50 (1998) 1327-1331
61. Haslinger, B., Erhard, P., Kampfe, N., Boecker, H., Rummey, E., Schwaiger, M., Conrad, B., Ceballos-Baumann, A.O. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 124 (2001) 558-570
62. Heger, J.J., Weyman, A.E., Wann, L.S., Rogers, E.W., Dillon, J.C., Feigenbaum, H. Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation* 61 (1980) 1113-1118
63. Hely, M.A., Morris, J.G., Reid, W.G., Trafficante, R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 20 (2005) 190-199

64. Hely, M.A., Reid, W.G., Adena, M.A., Halliday, G.M., Morris, J.G. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23 (2008) 837-844
65. Herholz, K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 17 (2003) 79-89
66. Himelman, R.B., Cassidy, M.M., Landzberg, J.S., Schiller, N.B. Reproducibility of quantitative two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 115 (1988) 425-431
67. Hoehn, M.M. Parkinson's disease: progression and mortality. *Adv Neurol* 45 (1987) 457-461
68. Hoehn, M.M., Yahr, M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17 (1967) 427-442
69. Hughes, A.J., Daniel, S.E., Ben-Shlomo, Y., Lees, A.J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 125 (2002) 861-870
70. Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 (1992) 181-184
71. Jacobs, J.J., Feigenbaum, H., Corya, B.C., Phillips, J.F. Detection of left ventricular asynergy by echocardiography. *Circulation* 48 (1973) 263-271
72. Jimenez-Jimenez, F.J., Lopez-Alvarez, J., Sanchez-Chapado, M., Montero, E., Miquel, J., Sierra, A., Gutierrez, F. Retroperitoneal fibrosis in a patient with Parkinson's disease treated with pergolide. *Clin Neuropharmacol* 18 (1995) 277-279
73. Junghanns, S., Fuhrmann, J.T., Simonis, G., Oelwein, C., Koch, R., Strasser, R.H., Reichmann, H., Storch, A. Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: a reader-blinded monocenter echocardiography study. *Mov Disord* 22 (2007) 234-238
74. Kim, J.Y., Chung, E.J., Park, S.W., Lee, W.Y. Valvular heart disease in Parkinson's disease treated with ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 21 (2006) 1261-1264
75. Kok-Jensen, A., Lindeneg, O. Pleurisy and fibrosis of the pleura during methysergide treatment of hemicrania. *Scand J Respir Dis* 51 (1970) 218-222
76. Kotter, R. Postsynaptic integration of glutamatergic and dopaminergic signals in the striatum. *Prog Neurobiol* 44 (1994) 163-196
77. Kuopio, A.M., Marttila, R.J., Helenius, H., Toivonen, M., Rinne, U.K. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 15 (2000) 216-223
78. Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W., Irwin, I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219 (1983) 979-980

79. Lanier, W.L. Additional insights into pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc* 78 (2003) 684-686
80. Lewy, F. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis Agitans. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 50 (1913) 50-55
81. Li, S.C., Schoenberg, B.S., Wang, C.C., Cheng, X.M., Rui, D.Y., Bolis, C.L., Schoenberg, D.G. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* 42 (1985) 655-657
82. Lüllmann, H., Mohr, K. "Pharmakologie und Toxikologie". 1 Aufl., Thieme, Stuttgart, New York, 1999
83. Maher, N.E., Currie, L.J., Lazzarini, A.M., Wilk, J.B., Taylor, C.A., Saint-Hilaire, M.H., Feldman, R.G., Golbe, L.I., Wooten, G.F., Myers, R.H. Segregation analysis of Parkinson disease revealing evidence for a major causative gene. *Am J Med Genet* 109 (2002) 191-197
84. Marsden, C.D. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 32 (1982) 514-539
85. Massie, B.M., Schiller, N.B., Ratshin, R.A., Parmley, W.W. Mitral-septal separation: new echocardiographic index of left ventricular function. *Am J Cardiol* 39 (1977) 1008-1016
86. Mayberg, H.S., Starkstein, S.E., Sadzot, B., Preziosi, T., Andrezejewski, P.L., Dannals, R.F., Wagner, H.N., Jr., Robinson, R.G. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 28 (1990) 57-64
87. Mega, M.S., Cummings, J.L. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6 (1994) 358-370
88. Mondal, B.K., Suri, S. Pergolide-induced retroperitoneal fibrosis. *Int J Clin Pract* 54 (2000) 403
89. Nishimura, R.A., Gibbons, R.J., Tajik, A.J. Nicht invasive bildgebende Verfahren in der Kardiologie. In: "Harrisons Innere Medizin", Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttorp, N., (Hrsg.), ABW-Wissenschaftsverlag, Berlin, Leiben, 2003, 15. Aufl., 1401-1406
90. Nutt, J.G., Wooten, G.F. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 353 (2005) 1021-1027
91. Nyholm, D., Nilsson Remahl, A.I., Dizdar, N., Constantinescu, R., Holmberg, B., Jansson, R., Aquilonius, S.M., Askmark, H. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 64 (2005) 216-223
92. Okada, K., Kobayashi, S., Tsunematsu, T. Prevalence of Parkinson's disease in Izumo City, Japan. *Gerontology* 36 (1990) 340-344
93. Ordenstein, L. Sur la paralysie agitante et la sclérose en plaque généralisée. (1867)

94. Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. (1817)
95. Penney, J.B., Jr., Young, A.B. Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annu Rev Neurosci* 6 (1983) 73-94
96. Peralta, C., Wolf, E., Alber, H., Seppi, K., Muller, S., Bosch, S., Wenning, G.K., Pachinger, O., Poewe, W. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. *Mov Disord* 21 (2006) 1109-1113
97. Perier, C., Tremblay, L., Feger, J., Hirsch, E.C. Behavioral consequences of bicuculline injection in the subthalamic nucleus and the zona incerta in rat. *J Neurosci* 22 (2002) 8711-8719
98. Pinero, A., Marcos-Alberca, P., Fortes, J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 353 (2005) 1976-1977
99. Pletscher, A., Bartholini, G. Selective rise in brain dopamine by inhibition of extracerebral levodopa decarboxylation. *Clin Pharmacol Ther* 12 (1971) 344-352
100. Pollock, M., Hornabrook, R.W. The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain* 89 (1966) 429-448
101. Popp, R.L. M mode echocardiographic assessment of left ventricular function. *Am J Cardiol* 49 (1982) 1312-1318
102. Powers, A.C. Diabetes mellitus. In: "Harrisons Innere Medizin", Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttorp, N., (Hrsg.), ABW-Wissenschaftsverlag, Berlin, Leiben, 2003, 15. Aufl., 2307-2337
103. Pritchett, A.M., Morrison, J.F., Edwards, W.D., Schaff, H.V., Connolly, H.M., Espinosa, R.E. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 77 (2002) 1280-1286
104. Redfield, M.M., Nicholson, W.J., Edwards, W.D., Tajik, A.J. Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann Intern Med* 117 (1992) 50-52
105. Ridding, M.C., Inzelberg, R., Rothwell, J.C. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 37 (1995) 181-188
106. Roos, R.A., Jongen, J.C., van der Velde, E.A. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 11 (1996) 236-242
107. Roth, B.L. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med* 356 (2007) 6-9
108. Rothman, R.B., Baumann, M.H., Savage, J.E., Rauser, L., McBride, A., Hufeisen, S.J., Roth, B.L. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 102 (2000) 2836-2841
109. Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N., Martin, F., Carel, C., Colonnese, C., Bozzao, L., Berry, I., Montastruc, J.L., Chollet, F., Rascol, O. Cortical motor reorganization in

- akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 123 (Pt 2) (2000) 394-403
110. Schade, R., Andersohn, F., Suissa, S., Haverkamp, W., Garbe, E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 356 (2007) 29-38
 111. Schoenberg, B.S., Osuntokun, B.O., Adeuja, A.O., Bademosi, O., Nottidge, V., Anderson, D.W., Haerer, A.F. Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in rural Nigeria: door-to-door community studies. *Neurology* 38 (1988) 645-646
 112. Schulz, J.B., Gasser, T. I. Bewegungsstörungen 1. Parkinsonsyndrome. In: "Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen", Brandt, T., Diener, H.C., Dichgans, J., (Hrsg.), Kohlhammer, Stuttgart, 2007, 961-1008
 113. Seiss, E., Praamstra, P. The basal ganglia and inhibitory mechanisms in response selection: evidence from subliminal priming of motor responses in Parkinson's disease. *Brain* 127 (2004) 330-339
 114. Setola, V., Hufeisen, S.J., Grande-Allen, K.J., Vesely, I., Glennon, R.A., Blough, B., Rothman, R.B., Roth, B.L. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. *Mol Pharmacol* 63 (2003) 1223-1229
 115. Shaunak, S., Wilkins, A., Pilling, J.B., Dick, D.J. Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66 (1999) 79-81
 116. Sibley, D.R., Monsma, F.J., Jr., Shen, Y. Molecular neurobiology of dopaminergic receptors. *Int Rev Neurobiol* 35 (1993) 391-415
 117. Simonis, G., Fuhrmann, J.T., Strasser, R.H. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Mov Disord* 22 (2007) 1936-1942
 118. Singh, J.P., Evans, J.C., Levy, D., Larson, M.G., Freed, L.A., Fuller, D.L., Lehman, B., Benjamin, E.J. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83 (1999) 897-902
 119. Spillantini, M.G., Schmidt, M.L., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Jakes, R., Goedert, M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388 (1997) 839-840
 120. Strafella, A.P., Paus, T. Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 11 (2000) 2289-2292
 121. Sutcliffe, R.L., Meara, J.R. Parkinson's disease epidemiology in the Northampton District, England, 1992. *Acta Neurol Scand* 92 (1995) 443-450
 122. Sveinbjornsdottir, S., Hicks, A.A., Jonsson, T., Petursson, H., Gugmundsson, G., Frigge, M.L., Kong, A., Gulcher, J.R., Stefansson, K. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med* 343 (2000) 1765-1770

123. Tanner, C.M., Aston, D.A. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 13 (2000) 427-430
124. Tanner, C.M., Goldman, S.M., Aston, D.A., Ottman, R., Ellenberg, J., Mayeux, R., Langston, J.W. Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology* 58 (2002) 581-588
125. Tanner, C.M., Ottman, R., Goldman, S.M., Ellenberg, J., Chan, P., Mayeux, R., Langston, J.W. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 281 (1999) 341-346
126. Turner, R.S., Grafton, S.T., McIntosh, A.R., DeLong, M.R., Hoffman, J.M. The functional anatomy of parkinsonian bradykinesia. *Neuroimage* 19 (2003) 163-179
127. Van Camp, G., Flamez, A., Cosyns, B., Goldstein, J., Perdaens, C., Schoors, D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 61 (2003) 859-861
128. Van Camp, G., Flamez, A., Cosyns, B., Weytjens, C., Muyltermans, L., Van Zandijcke, M., De Sutter, J., Santens, P., Decoodt, P., Moerman, C., Schoors, D. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 363 (2004) 1179-1183
129. Voelker, W. [A structured report data set for documentation of echocardiographic studies--Update 2004]. *Z Kardiol* 93 (2004) 987-1004
130. Waller, E.A., Kaplan, J., Heckman, M.G. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 80 (2005) 1016-1020
131. Watanabe, H., Hirayama, M., Noda, A., Ito, M., Atsuta, N., Senda, J., Kaga, T., Yamada, A., Katsuno, M., Niwa, T., Tanaka, F., Sobue, G. B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist. *Neurology* 72 (2009) 621-626
132. Watts, R.L., Mandir, A.S. The role of motor cortex in the pathophysiology of voluntary movement deficits associated with parkinsonism. *Neurol Clin* 10 (1992) 451-469
133. Williams, G.H. Hypertensive GefäÙerkrankung. In: "Harrisons Innere Medizin", Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttorp, N., (Hrsg.), ABW-Wissenschaftsverlag, Berlin, 2003, 15. Aufl., 1555-1570
134. Wullner, U., Schmitz-Hubsch, T., Antony, G., Fimmers, R., Spottke, A., Oertel, W.H., Deuschl, G., Klockgether, T., Eggert, K. Autonomic dysfunction in 3414 Parkinson's disease patients enrolled in the German Network on Parkinson's disease (KNP e.V.): the effect of ageing. *Eur J Neurol* 14 (2007) 1405-1408
135. Yamamoto, M., Uesugi, T., Nakayama, T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 67 (2006) 1225-1229

136. Yamashiro, K., Komine-Kobayashi, M., Hatano, T., Urabe, T., Mochizuki, H., Hattori, N., Iwama, Y., Daida, H., Sakai, M., Nakayama, T., Mizuno, Y. The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23 (2008) 935-941
137. Zanettini, R., Antonini, A., Gatto, G., Gentile, R., Tesei, S., Pezzoli, G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 356 (2007) 39-46
138. Zoghbi, W.A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P.A., Kraft, C.D., Levine, R.A., Nihoyannopoulos, P., Otto, C.M., Quinones, M.A., Rakowski, H., Stewart, W.J., Waggoner, A., Weissman, N.J. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 16 (2003) 777-802