

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

Inaugural-Dissertation

**Autonome Einschränkungen bei Älteren:
Zusammenhang mit Lebensqualität, Kognition und
Parkinson-Prodromalmarkern**

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Renno-Busch, Sarah, geb. Renno

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler
2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Gallwitz

Tag der Disputation: 27.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Autonome Einschränkungen bei Älteren	1
1.2 Autonome Einschränkungen bei Älteren in Assoziation mit gesundheitsbezogener Lebensqualität	6
1.3 Autonome Einschränkungen bei Älteren in Assoziation mit Kognition	10
1.4 Autonome Einschränkungen als mögliche Prodromalmarker beim Idiopathischen Parkinsonsyndrom	12
1.4.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom	12
1.4.2 Autonome Störungen in der klinischen Phase des Idiopathischen Parkinsonsyndroms	16
1.4.3 Autonome Störungen in der Prodromalphase des Idiopathischen Parkinsonsyndroms	21
1.5 Studienhypothesen	25
2. Material und Methoden	26
2.1 TREND-Studie	26
2.2 Composite Autonomic Symptom Score 31: Autonome Einschränkungen	28
2.3 EuroQoL EQ-5D-5L: Gesundheitsbezogene Lebensqualität	30
2.4 Neuropsychologische Screening-Tests	30
2.4.1 Montreal Cognitive Assessment	30
2.4.2 Trail Making Test	32
2.5 Kriterien für die Prodromalmarker und Gruppeneinteilung	33
2.6 Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III: Motorische Symptome	34
2.7 Statistische Auswertung	35
3. Ergebnisse	38
3.1 Studienkohorte	38

3.2	Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit gesundheits- bezogener Lebensqualität	43
3.2.1	Untersuchung des Zusammenhangs autonomer Einschränkungen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels Korrelationsanalyse.....	44
3.2.2	Quantifizierung des Einflusses autonomer Einschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels linearer Regressionsanalyse	45
3.3	Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit Kognition	47
3.4	Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit der Anzahl an Prodromalmarkern für das Idiopathische Parkinsonsyndrom sowie der motorischen Symptomatik	48
4.	Diskussion	54
4.1	Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit gesundheits- bezogener Lebensqualität	54
4.2	Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit Kognition	63
4.3	Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit der Anzahl an Prodromalmarkern für das Idiopathische Parkinsonsyndrom sowie der motorischen Symptomatik	64
4.4	Methodische Kritik und Limitationen.....	71
4.5	Fazit und Ausblick	73
5.	Zusammenfassung.....	76
6.	Literaturverzeichnis	78
7.	Erklärung zum Eigenanteil	96
8.	Veröffentlichungen.....	98
9.	Anhang	i
9.1	Flussdiagramm der Studienkohorte.....	i
9.2	Fragebogen: Composite Autonomic Symptom Score 31.....	ii
	Danksagung.....	vii

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Ausschlusskriterien und Anzahl ausgeschlossener Proband*innen	39
Tabelle 2. Untersuchungsinstrumente im Überblick	40
Tabelle 3. Vergleich der beiden Gruppen nach Prodromalmarkern.....	42
Tabelle 4. Autonome Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lineare Regressionsanalyse mit den Kovariablen Alter und Geschlecht.....	46
Tabelle 5. Autonome Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lineare Regressionsanalyse mit den Kovariablen Alter, Geschlecht und aktuell depressive Verstimmung (mittels BDI)	47
Tabelle 6. Autonome Einschränkungen und Kognition: Korrelationsanalyse nach Spearman von COMPASS 31 und MoCA bzw. Delta-TMT	48
Tabelle 7. Autonome Einschränkungen und Gruppen nach Prodromalmarkern: Logistische Regressionsanalyse mit den Kovariablen Alter und Geschlecht.....	52
Tabelle 8. Autonome Einschränkungen und motorische Symptomatik: Korrelationsanalyse nach Spearman von COMPASS 31 und UPDRS-III	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Zusammensetzung der Studienkohorte der dritten Fragestellung Teil 1 und Bildung der Gruppen nach Prodromalmarkern.	41
Abbildung 2. Autonome Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Streudiagramm von COMPASS 31 und EQ-5D-5L.	43
Abbildung 3. Autonome Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Korrelationsanalyse nach Spearman von COMPASS 31 und VAS des EQ-5D-5L.	44
Abbildung 4. Autonome Einschränkungen: Verteilung der COMPASS 31 Gesamtpunktsumme in den beiden Gruppen nach Prodromalmarkern im Histogramm.	49
Abbildung 5. Autonome Einschränkungen: Vergleich der COMPASS 31 Gesamtpunktsumme in den beiden Gruppen nach Prodromalmarkern als Boxplots.	50
Abbildung 6. Autonome Einschränkungen: Spinnendiagramm für die Mittelwerte der COMPASS 31 Domänen in den beiden Gruppen nach Prodromalmarkern.	51
Abbildung 7. Flussdiagramm der Studienkohorte.	i

Abkürzungsverzeichnis

ASP	<i>Autonomic Symptom Profile</i>
α -Syn	Alpha-Synuclein
B	Regressionskoeffizient
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CASS	<i>Composite Autonomic Scoring Scale</i>
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
COMPASS	<i>Composite Autonomic Symptom Score</i>
COMPASS 31	<i>Composite Autonomic Symptom Score 31</i>
d. h.	das heißt
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
et al.	et alii
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICF	<i>International Classification of Functioning, Disability and Health</i>
ICSD	<i>International Classification of Sleep Disorders</i>
i. e.	id est
ILBD	<i>Incidental Lewy body disease</i>
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LB	Lewy-Körper/ <i>Lewy bodies</i>
LN	Lewy-Neuriten
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MDI	<i>Major Depression Inventory</i>
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MIBG	¹²³ I-Metaiodobenzylguanidine
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMSI	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MS	Multiple Sklerose

n	Anzahl
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	p-Wert zur Angabe der statistischen Signifikanz
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRIPS	<i>Prospective evaluation of Risk Factors for Idiopathic Parkinson´s Syndrome</i>
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Maß für erklärten Anteil der Abweichung in der Regressionsanalyse
RBD	<i>Rapid Eye Movement (REM) Sleep Behaviour Disorder</i>
RBDSQ	<i>REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i> -Schlafphase
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
Stand. β	Standardisiertes Beta
t	t-Statistik
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
u. a.	unter anderem
UPDRS	<i>Unified Parkinson´s Disease Rating Scale</i>
VAS	Visuelle Analogskala
VIF	<i>Variance Inflation Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Autonome Einschränkungen bei Älteren

Das Nervensystem durchzieht als feines, riesiges und hochkomplexes Netzwerk den gesamten Organismus. Es reguliert jegliche Funktionen des Körpers und das Zusammenwirken aller endogenen Systeme sowie den Kontakt mit der Umwelt. Während das somatische Nervensystem für die Skelettmuskulatur, die Sinnesorgane und die Oberflächensensibilität zuständig ist und vorwiegend willkürlich und bewusst kontrolliert werden kann, innerviert das vegetative Nervensystem innere Organe und Gefäße und reguliert deren Funktionen und den Kreislauf. Da es nicht willkürlich kontrolliert werden kann, wird es auch als autonomes Nervensystem bezeichnet. Es setzt sich nach gängiger Lehrmeinung aus zwei Teilen zusammen, dem Sympathikus und dem Parasympathikus, und wird im Gastrointestinaltrakt durch das enterische Nervensystem ergänzt¹. Differenzierter betrachtet kann man David Goldstein zufolge unter Berücksichtigung der vermittelnden Transmitter mindestens fünf verschiedene Komponenten benennen: Enterisch, parasympathisch cholinerg, sympathisch cholinerg, sympathisch noradrenerg und adrenomedullär hormonell. Ist ein Bestandteil geschädigt, manifestiert sich dies in charakteristischer Weise². So ist eine Fehlfunktion des parasympathisch cholinergen Anteils für Symptome wie Verstopfung, Mundtrockenheit, Restharnbildung und erektile Dysfunktion verantwortlich². Schäden im sympathisch cholinergen Teil können Hypohidrose, id est (i. e.) verminderte Schweißsekretion, verursachen². Orthostatische Hypotension und Intoleranz können Manifestationen einer Dysfunktion des sympathisch noradrenergen Anteils sein². Autonome Einschränkungen wie die genannten sind bei älteren Menschen häufig und betreffen verschiedene autonome Systeme wie zum Beispiel (z. B.) den Gastrointestinaltrakt, den Kreislauf und den Urogenitaltrakt. Ihnen liegen Veränderungen des autonomen Nervensystems im Verlauf des Alterns zugrunde.

Mit dem Altern gehen Veränderungen und degenerative Prozesse auf zellulärer (z. B. Transmitter und Rezeptoren), molekularer (z. B. intrazelluläre Signalwege)

und funktioneller Ebene einher^{3,4}. So ist beispielsweise die basale Aktivität des sympathischen Nervensystems bei gesunden Älteren im Vergleich zu gesunden Jüngeren erhöht; als Korrelat dafür dient der Noradrenalin Spiegel im Blut, der mit dem Alter steigt (um 10-15% pro zehn Lebensjahre)^{5,6}. In der Muskulatur, im Darm und im Herzen wurde ein erhöhter sympathischer Tonus festgestellt⁶. Es könnte sein, dass eine vermehrte Aktivität von subkortikalen noradrenergen Neuronen im Gehirn, die die sympathische Aktivität modulieren, für den erhöhten Tonus verantwortlich ist⁶. Außerdem sinkt bei Älteren die Sensitivität der β -adrenergen Rezeptoren durch die lebenslange, chronische Stimulierung, wodurch sich die kardiale und vasale Anpassungsreaktion verschlechtert⁷. Auch Neuronen des enterischen Nervensystems sind von altersbedingten Veränderungen betroffen. So wurden bei Nervenzellen im Gastrointestinaltrakt plastische Umformungen, die vermutlich der Anpassung an den alternden Darm dienen, aber auch neurodegenerative Veränderungen festgestellt⁴. Faktoren, die den Altersprozess vermutlich beeinflussen, sind unter anderem (u. a.) oxidativer Stress, freie Radikale und die Dysregulation des Calciumhaushaltes⁴.

Im Folgenden werden typische Symptome des älteren Menschen und ihre Zusammenhänge erläutert. Im Alter ist die Anpassungsreaktion an eine veränderte Körperlage durch Herz und Gefäßsystem verlangsamt⁸. Die sogenannte orthostatische Hypotension ist als Abfall von >20 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) des systolischen oder >10 mmHg des diastolischen Blutdrucks nach Lagewechsel (vom Liegen zum Stehen oder zu einer Kopfhochlagerung von mindestens 60°) über drei Minuten in der gleichen Position definiert^{9,10}. Pathophysiologisch beruht die orthostatische Hypotension auf einem ungenügenden Kompensationsmechanismus des autonomen Nervensystems nach Lagewechsel¹⁰. Eine reduzierte kardiale Anpassungsreaktion (durch höhere Herzfrequenz und höheres Schlagvolumen), eine ungenügende Vasokonstriktion, ein reduziertes Blutvolumen, eine ineffiziente Muskelpumpe und ein veränderter Baroreflexmechanismus sind mit dem Alter assoziiert, weshalb die Prävalenz von orthostatischer Hypotension bei Älteren erhöht ist¹⁰. Gründe dafür sind, dass der kardiovagale Reflex, der eine

Senkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz vermittelt, zu wenig inhibiert wird¹¹ und die Sensitivität der β -adrenergen Rezeptoren des Herzens erniedrigt ist⁷. Der Perfusionsdruck von Organen oberhalb des Herzens ist reduziert, was bedeutet, dass die Veränderungen besonders das Gehirn betreffen¹². Ist der Mitteldruck in den Hirnarterien >60 mmHg, kann der zerebrale Perfusionsdruck durch Autoregulation aufrechterhalten werden, sodass die*der Patient*in meistens nichts davon spürt und nicht darunter leidet¹. Ist der arterielle Mitteldruck aber <60 mmHg, können Symptome wie Schwindel, Sehstörung, transiente kognitive Beeinträchtigung und Synkope auftreten¹².

Solche neuronal vermittelten Synkopen, die auch durch Husten oder Defäkation getriggert werden können, treten bei Älteren häufig auf¹⁰. Die typischen Prodromalsymptome Blässe, Übelkeit, visuelle und auditorische Störungen und Konzentrationsschwierigkeiten sind im Alter geringer ausgeprägt¹⁰, sodass die Warnfunktion dieser Prodromalsymptome abgeschwächt ist oder ganz wegfällt und vorbeugende, eine Synkope verhindernde Maßnahmen nicht rechtzeitig ergriffen werden können. Betrifft die Minderperfusion die Muskulatur, können Schmerzen in den entsprechenden Regionen auftreten; weitere mögliche Symptome sind Brustschmerzen, Atemnot und Fatigue und es kann gehäuft zu Stürzen kommen¹. Klinisch können die kardiovaskulären Symptome mithilfe einer Kipptischuntersuchung (*head-up tilt test*) oder durch einfachen Lagewechsel vom Liegen ins Sitzen oder Stehen mit paralleler Blutdruckmessung getestet werden (z. B. mittels des Schellong-Tests)¹. Beim Valsalva-Manöver wird durch forcierte Expiration gegen geschlossenen Mund und Nase ein intrathorakaler Druckanstieg mit konsekutiv sinkendem Herzminutenvolumen provoziert. Bei Gesunden bleibt der Blutdruck währenddessen weitgehend stabil oder steigt kompensatorisch; bei älteren Gesunden ist dieser Mechanismus abgeschwächt⁸. Auch die Herzratenvariabilität, welche die Schwankungen der Herzfrequenz beschreibt, dient als Parameter für die autonome Funktion des kardiovaskulären Systems. Sie ist bei Älteren im Vergleich zu Jüngeren erniedrigt, was zeigt, dass sich die Herzfrequenz äußeren Veränderungen wie z. B. einem Lagewechsel nicht mehr so gut anpassen kann¹¹.

Veränderungen im Alter betreffen auch den Gastrointestinaltrakt und hier ganz besonders die Verdauung. Obstipation kann als eine Stuhlgangsfrequenz von weniger als drei Mal pro Woche, Schwierigkeiten bei der Defäkation und/oder Einnahme von Laxantien definiert werden¹; eine differenziertere Definition bieten die diagnostischen ROM-III-Kriterien¹³ (mind. zwei der folgenden Kriterien in den letzten drei Monaten müssen erfüllt sein: weniger als drei Defäkationen pro Woche, bei mind. 25% der Defäkationen Pressen, klumpiger oder harter Stuhl, Gefühl der inkompletten Entleerung, Gefühl der anorektalen Blockade, manuelle Manöver; ohne Laxantiengebrauch fast nie flüssiger Stuhlgang, Kriterien des Reizdarmsyndroms nicht erfüllt). Eine Metaanalyse zur Prävalenz von Obstipation in der Bevölkerung, die 68 Publikationen mit teilweise allerdings abweichenden Definitionen von Obstipation umfasste, stellte eine mediane Prävalenz von 16% innerhalb der Gesamtpopulation fest¹⁴. In der Gruppe der Menschen zwischen 60 und 101 Jahren ist die Prävalenz mit 33.5% deutlich höher¹⁴; ungefähr ab dem 60. Lebensjahr ist mit zunehmendem Alter eine Steigerung der Häufigkeit zu beobachten^{15,16}. Im Allgemeinen sind Frauen etwa eineinhalbmal häufiger als Männer betroffen¹⁴. In geriatrischen Krankenhäusern und Altersheimen ist das relative Risiko weiter erhöht um den Faktor 2 gegenüber Älteren, die daheim leben¹⁶. Die Ätiologie von Obstipation ist komplex und mitverantwortlich dürften mit dem Alter assoziierte Faktoren wie physische Immobilität¹⁵, verschiedene Komorbiditäten¹⁷ und die damit verbundene Medikamenteneinnahme (z. B. trizyklische Antidepressiva, Diuretika, nichtsteroidale Antiphlogistika, Opioidanalgetika, Antiparkinson-Medikamente, Clonidin)¹⁵ sowie eine „sensorisch-motorische Dysfunktion“ des Rektums¹⁷ sein. Die *EPIC*-Studie, eine bevölkerungsbasierte, multinationale Studie mit einer großen Kohorte von fast 20.000 Proband*innen, untersuchte Symptome des unteren Harntrakts¹⁸. Dazu gehören Symptome der Speicherphase wie häufige Miktion, Nykturie, vermehrter Harndrang und Inkontinenz, Symptome der Blasenentleerungsphase wie langsamer und/oder schwacher Harnstrahl, Unterbrechungen, terminales Tröpfeln und Pressen, sowie Symptome der Postmiktion wie das Gefühl der inkompletten Entleerung und Nachtröpfeln – dies sind alle Symptome, die in zahlreichen Fragebögen wie z. B. dem *Composite*

Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) abgefragt werden¹⁹. Fast alle Symptome weisen eine deutlich steigende Prävalenz mit dem Alter auf^{18,20}. So haben in einer Befragung von 85-Jährigen 24% der Männer und 35% der Frauen Inkontinenz angegeben, definiert als unfreiwilliger Urinverlust in den letzten vier Wochen²¹. Vermehrten Harndrang haben 54% der Männer beziehungsweise (bzw.) 56% der Frauen, häufige Miktion 74% bzw. 70%, Nykturie (mehr als zwei Mal Wasserlassen pro Nacht) 69% bzw. 49% und eine überaktive Blase 50% bzw. 55%²¹. Diese Zahlen verdeutlichen die hohen Prävalenzen von urologischen Symptomen im Alter.

Die Prävalenz von sexueller Dysfunktion (dazu zählt erektile Dysfunktion, vorzeitige Ejakulation und spät auftretender Hypogonadismus) steigt ebenfalls mit dem Alter²². Davon scheinen vorrangig Männer betroffen zu sein. Insbesondere erektile Dysfunktion tritt in höherem Alter häufiger auf als in jüngerem Alter, meist aufgrund einer vaskulären Erkrankung²³.

Die bei Kältestress reflektorisch über das sympathische Nervensystem vermittelte Vasokonstriktion der Hautgefäße führt zu einem reduzierten Blutfluss, der dazu dient, die Kerntemperatur stabil zu halten²⁴. Dieser Mechanismus der Vasomotorik ist bei Älteren beeinträchtigt, sodass daraus eine ungenügende Thermoregulation resultiert²⁴. Dem liegen vermutlich Defekte an der efferenten sympathischen Innervation der Blutgefäße der Haut zugrunde²⁴.

Symptome einer veränderten Sekretomotorik treten bei älteren Menschen häufiger auf als bei jüngeren. Dazu zählt z. B. das Gefühl von Trockenheit im Mund (i. e. Xerostomie). Dieses kann durch eine verminderte Speichelproduktion oder Dehydratation ausgelöst werden, ist manchmal aber auch die Nebenwirkung eines oder der Kombination mehrerer Medikamente (z. B. Anticholinergika²⁵) oder Symptom einer Krankheit (z. B. des Idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS)). Eine longitudinale Studie aus Australien untersuchte Proband*innen mit einem Durchschnittsalter Anfang des 70. Lebensjahres (zum ersten Untersuchungszeitpunkt) und stellte fest, dass die Schwere der Xerostomie-Symptome innerhalb von sechs Jahren anstieg (p-Wert (p) <0.001)²⁶. Eine weitere Studie aus Frankreich zeigte, dass die Prävalenz von Xerostomie in einer Kohorte mit einem Altersdurchschnitt von 84.6 Jahren bei 37% lag. Diese beiden

Ergebnisse sprechen indirekt für eine Zunahme des Problems mit dem Alter²⁵. Damit verbundene Beschwerden sind Schwierigkeiten beim Sprechen, Geschmacksstörungen und Beschwerden beim Essen und Schlucken trockener Speisen²⁷. Auch die Trockenheit der Augen ist mit dem Alter assoziiert^{28,29}. Das häufigste Symptom trockener Augen ist die Empfindlichkeit gegenüber Licht; weitere Symptome sind ein ‚sandiges Gefühl‘ auf den Augen, Schmerzen und eine verschwommene oder schlechte Sicht²⁹. Frauen sind sowohl von Trockenheit im Mund als auch von trockenen Augen deutlich häufiger betroffen als Männer^{27,29}.

Es wird deutlich, dass unter den vielfältigen und zahlreichen Einschränkungen und Beschwerden, die das Alter mit sich bringt, einige Symptome zu finden sind, die auf Veränderungen des autonomen Nervensystems zurückzuführen sind. Dabei ist fraglich, wie sich diese autonomen Einschränkungen auf das alltägliche Leben auswirken.

1.2 Autonome Einschränkungen bei Älteren in Assoziation mit gesundheitsbezogener Lebensqualität

Lebensqualität setzt sich aus verschiedenen Aspekten zusammen: Neben Wohlstand, Freiheit, Politik, Bildung, Kultur und Religion zählt auch Gesundheit dazu³⁰. Der Teilaspekt der sogenannten gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zunehmend an Bedeutung gewonnen, er ist heute Endpunkt vieler Krankheits- und Therapiestudien und zu seiner Erfassung wurden zahlreiche Indexinstrumente wie z. B. der EQ-5D-5L konzipiert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat eine physische, eine psychische und eine soziale Dimension. Sharon Wood-Dauphinee zählt noch die vierte Dimension *role functioning* (also das Agieren in der sozialen Rolle) dazu und schreibt, dass auch Fähigkeiten, Beziehungen, Wahrnehmungen, Zufriedenheit und Wohlbefinden in das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität miteingehen können³¹. Konkret geht es um körperliche Fähigkeiten und Beschwerden, Mobilität, Stimmungslage, Ängste und Sorgen, Aktivitäten des Alltags und darum, in welchem Ausmaß es möglich ist, für sich selbst zu sorgen und seine soziale Rolle auszufüllen. Ein Modell, das Faktoren

des Lebenskontexts und der sozialen und gesellschaftlichen Umgebung integriert, ist die von der *World Health Organization* (WHO) im Jahr 2001 entwickelte *International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF)³². Dieses Modell ist aus Domänen des alltäglichen Lebens („Körperfunktionen und Körperbau“, „Aktivität“, „Partizipation“) und Domänen des Kontexts („Umweltfaktoren“ und „persönliche Faktoren“) aufgebaut und bietet so eine Möglichkeit, den Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfassend anzuwenden.

Autonome Einschränkungen implizieren körperliche Beschwerden und können bei den Betroffenen negative Emotionen wie Scham und Ängstlichkeit auslösen. Dies kann bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens, im sozialen und gesellschaftlichen Kontext und bei der Ausübung der sozialen Rolle zu Einschränkungen führen. Aus diesen Gedanken lässt sich die Überlegung ableiten, dass es eine Assoziation zwischen autonomen Einschränkungen und der diese Faktoren zusammenfassenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität geben könnte. Nach eigener Recherche ist bis dato noch nicht untersucht worden, ob es einen Zusammenhang zwischen einer Summe von autonomen Einschränkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei gesunden Älteren gibt; lediglich für einzelne autonome Symptome wie beispielsweise Obstipation und orthostatische Hypotension, in besonderen Zuständen wie der Menopause oder bei manchen Krankheiten (z. B. Multiple Sklerose (MS), Diabetes mellitus, Demenz, IPS) wurde ein möglicher Zusammenhang geprüft und nachgewiesen. Hierauf soll im Folgenden eingegangen werden.

Der Zusammenhang zwischen Obstipation und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurde in zahlreichen Studien untersucht^{33,34}. Obstipation hat bei Älteren einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität³³, vergleichbar mit chronischen Erkrankungen wie Arthrose, Rheumatoider Arthritis, Allergien oder Diabetes³⁴. Die Auswirkungen von Obstipation auf das Alltagsleben älterer Menschen sind auf physischer, psychischer und sozialer Ebene gravierend; dazu gehören körperliche Symptome wie Bauchschmerzen, Krämpfe und Unwohlsein, psychische Auffälligkeiten wie beispielsweise

Ängstlichkeit, Verzweiflung und Reizbarkeit sowie die Beeinträchtigung des Soziallebens u. a. durch Einsamkeit und soziale Isolation³⁵.

Ähnliche Befunde gibt es für weitere autonomen Symptome: Orthostatische Hypotension ist besonders bei älteren Menschen über 70 Jahren nicht nur ein wichtiger Risikofaktor für Stürze, sondern mindert vor allem die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich³⁶.

Auch Symptome der unteren Harnwege wirken sich nachteilig auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. So belegt eine türkische Studie mit 450 Männern zwischen 50 und 89 Jahren, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit schwereren Symptomen signifikant sinkt³⁷.

Beim primären Raynaud-Phänomen (Vasospasmen an Händen und/oder Füßen), Ausdruck einer Dysfunktion der Vasomotorik, ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Kontrollproband*innen vermindert. Eine Studie, die allerdings nicht speziell Ältere untersuchte, zeigt, dass vor allem die psychische Komponente betroffen ist³⁸.

Zum Komplex der Sekretomotorik gehören die Xerostomie und die Trockenheit der Augen: Menschen mit Xerostomie haben im Vergleich zu Kontrollproband*innen eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität³⁹ und auch bei Älteren mit einem Altersdurchschnitt von 85 Jahren korreliert sowohl die subjektive, also das Gefühl, einen trockenen Mund zu haben, als auch die objektive Xerostomie, das heißt (d. h.) Hyposalivation, invers mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität⁴⁰. Auch die Augentrockenheit wirkt sich negativ auf alltägliche Aktivitäten wie Lesen, das Ausführen eines Berufes, Computerarbeit und Fernsehen aus⁴¹.

In der Menopause leiden viele Frauen an vasomotorischen Symptomen wie Hitzewallungen und Nachtschweiß. Diese sind mit einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert⁴² und auch die Symptomschwere ist von Bedeutung⁴³.

Bei Patient*innen mit MS sind die Symptomatik der Harnblasendysfunktion und sexuelle Funktionsstörungen – auch nach Korrektur der generellen Einschränkung durch die Krankheit – mit einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert^{44,45}. Eine weitere Studie, die mittels des

Fragebogens COMPASS 31 erhoben wurde und zahlreiche autonome Symptome umfasst (kardiovaskuläre, gastrointestinale Symptome, Harnblase, sexuelle Funktion, Pupillomotorik, Sekretomotorik, Vasomotorik), zeigt, dass autonome Dysfunktion bei MS invers mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert⁴⁶.

Eine Folgeerkrankung von Diabetes mellitus Typ II ist die autonome diabetische Neuropathie, also die Schädigung des vegetativen Nervensystems; diese kann sich im Gastrointestinaltrakt, im Urogenitaltrakt, im neuroendokrinen System, bei der Thermoregulation, der Pupillomotorik und am häufigsten im kardiovaskulären System manifestieren. Es wurde gezeigt, dass sowohl symptomatische als auch asymptomatische Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz mit einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert sind⁴⁷.

Für ältere Patient*innen mit verschiedenen Demenzformen (Lewy-Körperchen-Demenz, Morbus Parkinson mit Demenz, vaskuläre Demenz) wurde in einer kontrollierten Studie eine Korrelation der Präsenz autonomer Symptome (Obstipation, haltungsbedingter Schwindel, Fatigue, Schleimhauttrockenheit, urologische Symptome) mit niedriger gesundheitsbezogener Lebensqualität gezeigt⁴⁸. Auch beim IPS wirken sich autonome Beschwerden negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus⁴⁹. Signifikante Korrelationen mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden für gastrointestinale, urologische, kardiovaskuläre, visuelle und thermoregulatorische Symptome autonomer Dysfunktion gefunden⁵⁰.

Es wurde also schon vielfach gezeigt, dass einzelne Symptome einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems mit einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammenhängen und diese Assoziation auch bei chronischen Krankheiten wie z. B. MS und dem IPS existiert. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass derartige Assoziationen auch bei gesunden, älteren Menschen vorhanden sind. Deshalb wird in dieser Arbeit untersucht, ob es bei gesunden Älteren einen generellen Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität gibt, wie sich dieser darstellt und wie er sich bei einzelnen Symptomkomplexen, die den verschiedenen autonomen Systemen des Körpers zugeordnet sind, verhält.

1.3 Autonome Einschränkungen bei Älteren in Assoziation mit Kognition

Eines der faszinierendsten und rätselhaftesten Phänomene der Lebenswelt und ganz besonders des Menschen ist die Kognition, die Philosophie, Psychologie und Neurowissenschaften wohl seit Jahrtausenden versuchen zu ergründen. Kognition ist der Terminus für alle Strukturen und Prozesse der Informationsverarbeitung und umfasst im Wesentlichen Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Orientierung, Planung, Erkenntnis, Erinnerung, Lernen, Exekutivfunktionen, Abstraktion, Problemlösung und Sprache.

Die kognitiven Fähigkeiten eines jeden Menschen entwickeln und verändern sich im Laufe des Lebens. Einfluss darauf haben beispielsweise das Lebensalter, die Familie, Lebensereignisse und der gesellschaftliche Kontext. Besonders im Alter lässt das kognitive Vermögen – nicht nur im Rahmen von dementiellen Erkrankungen – individuell sehr verschieden nach. Ein weiterer Faktor könnten autonome Einschränkungen sein: Es gibt Hinweise auf funktionelle bzw. (patho-)physiologische Zusammenhänge von Kognition und autonomem Nervensystem.

Diese sind besonders für das kardiale autonome System bereits gut untersucht. Der französische Physiologe Claude Bernard postulierte schon im 19. Jahrhundert, dass es zwischen den beiden wichtigsten Organen des Körpers – Herz und Gehirn – eine wechselseitige Beziehung aus Aktion und Reaktion gebe⁵¹. Inzwischen ist erwiesen, dass zahlreiche kortikale Regionen des Gehirns an der Modulation des Herzkreislaufsystems beteiligt sind. Vermutlich funktioniert die Regulation von physiologischen, affektiven und kognitiven Funktionen über ein komplexes, flexibles neuronales Netzwerk (sogenanntes „Modell der neuroviszeralen Integration“)⁵². So zeigen zwei Studien, die *Women's Health and Aging Study I*, bei der 311 Frauen >65 Jahre untersucht wurden, und *The Irish Longitudinal Study on Ageing*, eine große prospektive Kohortenstudie mit mehr als 4000 Männern und Frauen >50 Jahre, dass eine erniedrigte Herzratenvariabilität als Maß für kardiale autonome Dysfunktion mit kognitiven Einschränkungen signifikant assoziiert ist (erhoben mittels *Mini-Mental State Examination* (MMSI) bzw. *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA))^{53,54}. Ob die kognitiven Einschränkungen Ursache oder Folge der kardialen autonomen

Veränderungen sind, ist noch unklar; vermutlich ist der Zusammenhang aber bidirektional⁵⁴ und besteht über das bereits erwähnte Netzwerk der „neuroviszeralen Integration“⁵². Zudem wurde herausgefunden, dass ‚kognitive Rigidität‘ im Sinne von Grübeln, wiederkehrenden, beunruhigenden Gedanken und Gedankenkreisen mit einer niedrigeren Herzratenvariabilität („autonomer Inflexibilität“) bei depressiven und gesunden Proband*innen assoziiert ist⁵⁵. Auch sind schlechtere Exekutivfunktionen mit niedrigerer Herzratenvariabilität assoziiert⁵⁶, ebenso wie orthostatische Hypotension bei Älteren zwischen 55 und 74 Jahren mit schlechteren kognitiven Leistungen, z. B. in der Reaktionszeit und beim Lernen, in Zusammenhang stehen⁵⁷. Dasselbe gilt auch für die Exekutivfunktionen, gemessen z. B. mittels des *Trail Making Tests* (TMT)⁵⁸. Zudem scheint es einen Zusammenhang zwischen urologischen Symptomen und der Verschlechterung kognitiver Funktionen zu geben. Eine Studie aus Taiwan mit durchschnittlich 67-Jährigen zeigt, dass Ältere mit Symptomen des unteren Harntrakts nach der Korrektur von z. B. kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant häufiger an einer Demenz erkranken als die Proband*innen der Kontrollgruppe; das Risiko ist circa (ca.) eineinhalbfach erhöht⁵⁹. Auch im Rahmen von Demenzen, deren Kernsymptom die Verschlechterung verschiedener kognitiver Leistungsbereiche ist, spielen autonome Einschränkungen eine Rolle. Bei Patient*innen mit *mild cognitive impairment* (MCI, beschreibt eine leichte kognitive Verschlechterung, die nicht mehr im Rahmen normalen Alterns ist und oft zu einer Demenz führt) treten autonome Symptome des kardiovaskulären Systems signifikant häufiger auf als bei gesunden Kontrollproband*innen⁶⁰. Zudem scheint autonome Dysfunktion für die Pathogenese dementieller Erkrankungen von Bedeutung zu sein: Die Konversionsrate von MCI zu Alzheimer-Demenz ist bei unter autonomer Dysfunktion leidenden Patient*innen mehr als doppelt so hoch wie bei Patient*innen ohne autonome Dysfunktion⁶¹; eine weitere Studie zeigt, dass 15% der sonst gesunden Proband*innen bei Vorliegen autonomer Dysfunktion nach 15 Jahren an Demenz erkranken⁶². Hier ist noch unklar, wie sich der pathophysiologische Zusammenhang gestaltet; vermutlich spielt eine, im Zuge

der autonomen Symptome auftretende, verminderte Perfusion des Gehirns eine vermittelnde Rolle⁶¹.

Zusammenfassend ist vor allem für das kardiovaskuläre System die Assoziation zwischen autonomen Einschränkungen und schlechteren kognitiven Leistungen sowohl bei gesunden Älteren als auch bei an Demenz Erkrankten gut untersucht. Es bestehen außerdem Hinweise auf (patho-)physiologische Zusammenhänge zwischen autonomem Nervensystem und Kognition über ein komplexes Netzwerk. In dieser Arbeit soll an die bestehenden Erkenntnisse anknüpfend untersucht werden, ob autonome Einschränkungen mehrerer Organsysteme in der Summe mit der kognitiven Leistung bei älteren, gesunden Proband*innen zusammenhängen.

1.4 Autonome Einschränkungen als mögliche Prodromalmarker beim Idiopathischen Parkinsonsyndrom

1.4.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Im Jahr 1817 beschrieb James Parkinson in seinem *Essay on the shaking palsy* (Schüttellähmung) erstmals die später nach ihm benannte Krankheit, i. e. IPS⁶³. Es ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung⁶⁴. Das IPS ist eine Erkrankung des älteren Menschen, deren Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter steigt⁶⁵. Über alle Altersgruppen wird die Prävalenz mit 0.3% angegeben^{65,66}, während sie in der Altersgruppe der >65-Jährigen 1.8% beträgt⁶⁶. Männer sind häufiger als Frauen betroffen⁶⁷. Die Lebenserwartung beträgt für einen erkrankten 70-jährigen Mann acht Jahre, für eine gleichaltrige Frau elf Jahre⁶⁸ und liegt damit nur wenig unter der durchschnittlichen Lebenserwartung in Deutschland⁶⁹. Die häufigsten Todesursachen sind Pneumonie (33%) und Tumorerkrankung (19%); das IPS selbst führt also meist gar nicht direkt zum Tod⁷⁰.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die Lebensqualität bei IPS-Patient*innen deutlich erniedrigt ist und die dafür verantwortlichen Faktoren analysiert⁷¹⁻⁷³. Zudem sinkt die Lebensqualität im Verlauf der Krankheit weiter^{74,75}. Van Uem et al. (et alii) fassen in einem systematischen Review den

Einfluss verschiedener Symptome und Merkmale des IPS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammen und beziehen sich dabei auf das ICF-Modell⁴⁹ (siehe Kapitel 1.2). Sie zeigen, dass Symptome aus allen fünf Bereichen die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen; die stärksten Auswirkungen haben psychosoziale Probleme, Bewegungseinschränkungen und Depression⁴⁹.

Das IPS ist eine progressive Multisystemkrankheit, die – neben dem Befall anderer Systeme des zentralen, aber auch des peripheren Nervensystems – mit dem Untergang des nigrostriatalen Systems und dem Auftreten eines fehlgefalteten Proteins, dem Alpha-Synuclein (α -Syn), assoziiert ist und deshalb auch als Proteinopathie bezeichnet werden kann⁷⁶. Der fortschreitende Verlust von Neuronen und Synapsen verursacht eine Vielzahl motorischer und nicht-motorischer Symptome⁷⁶.

Die Kardinalsymptome des IPS sind Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität^{77,78}.

Bradykinese, das bedeutendste⁷⁹ und charakteristischste⁸⁰ Symptom, beschreibt sowohl verkleinerte als auch verlangsamte Bewegungen⁸¹. Das betrifft unbewusste und automatisch ablaufende, also gelernte Bewegungsabläufe, stärker als gewollte und bewusst induzierte Bewegungen⁸². Dazu zählen ein vermindertes Mitschwingen der Arme beim Gehen und ein kleinschrittiges Gangbild⁸³. Bradykinese zeigt sich außerdem in einer Mikrographie, die als eine abnormal kleine und sich innerhalb einer Zeile noch weiter verkleinernde Handschrift definiert ist^{83,84}. Weitere Symptome sind Hypomimie, womit die Armut an Gesichtsmimik gemeint ist und zu dem Begriff des ‚Maskengesichts‘ geführt hat⁸³, und Hypophonie, eine leise Stimme^{79,80}. Bradykinese lässt sich im klinischen Alltag leicht an repetitiven Bewegungen der Extremitäten (z. B. Fingertippen, Zehentippen, Fußtippen, Pronation-Supinations-Bewegungen⁸¹) beurteilen: Sie werden kleiner, langsamer und unregelmäßiger, also mit höherer zeitlicher Variabilität, ausgeführt^{83,85}. Bei manchen Patient*innen tritt außerdem das sogenannte *Freezing* auf, eine plötzlich auftretende und nur kurz – meist unter zehn Sekunden – anhaltende Unfähigkeit sich zu bewegen. Zumindest

Teile des Phänomens sind bradykinetischen Aspekten zuzuordnen. Die Bewegungsblockaden, die häufig die Beine während des Gehens betreffen, können zu Beginn oder während einer Bewegung auftreten^{80,83}.

Rigor ist die Erhöhung des Muskeltonus, die sich in einem erhöhten Widerstand bei passiver Bewegung der relaxierten Extremität unabhängig von der Geschwindigkeit manifestiert^{78,79}. Im frühen Krankheitsstadium stellt sich dieser häufig als Schulter- und Nackenmuskelschmerz dar und wird beispielsweise als *frozen shoulder* fehldiagnostiziert⁸⁶. Bei gleichzeitigem Tremor kann das sogenannte Zahnradphänomen auftreten, ein ungleichmäßiges, ruckartiges Nachgeben des Widerstandes bei passiver Bewegung⁷⁸⁻⁸¹. Rigor kann durch kontralaterale motorische Aktivität oder mentale Beschäftigung verstärkt werden^{78,80}.

Der Tremor ist bei 70% der IPS-Patient*innen das erste Symptom⁷⁸. Er tritt meist als Ruhetremor mit einer Frequenz von vier bis sechs Hertz auf^{80,81} und nimmt ab oder sistiert oft, aber nicht zwingend, bei willkürlichen Bewegungen der entsprechenden Extremität⁸¹ und während des Schlafs⁸⁰. Der Tremor findet sich vor allem distal an den Extremitäten⁸⁰, typischerweise an der Hand⁷⁸, wo er Supinatoren und Pronatoren betrifft und deshalb auch als ‚Pillendreherphänomen‘ bezeichnet wird⁸⁰. Bradykinese, Rigor und Tremor treten zu Beginn in der Regel asymmetrisch auf und behalten oft im Verlauf eine Seitenbetonung^{78,87}.

Posturale Instabilität tritt vor allem im fortgeschrittenen Krankheitsstadium^{79,80} aufgrund einer Störung der gleichgewichtserhaltenden Reflexe auf⁸⁰. Es gibt aber Hinweise, dass bereits im frühen oder gar präklinischen Verlauf diskrete Störungen vorhanden sind⁸⁸⁻⁹⁰. Klinisch relevant ist posturale Instabilität vor allem dadurch, dass sie zu einer zunehmenden Fallneigung führt^{78,91}. Sie kann z. B. durch einen Retropulsionstest überprüft werden; dabei schubst die*der Untersuchende die*den Patient*in an den Schultern nach hinten und beobachtet, wie viele Schritte die*der Patient*in benötigt, um seine Balance wieder herzustellen (mehr als zwei oder gar kein Kompensationsschritt gelten als pathologisch)^{78,80}.

Die motorischen Symptome haben ihr pathologisches Korrelat vorrangig in den Basalganglien. Diese bestehen aus mehreren Kerngebieten (Corpus striatum bestehend aus Putamen und Nucleus (Ncl.) caudatus, Globus pallidus internus und externus, Ncl. subthalamicus, Substantia nigra Pars compacta und Pars reticularis) und spielen eine wichtige Rolle in der Kontrolle, der Regulation und der Modulation von Bewegung. Eine Störung der Schaltkreise vom Cortex über die Basalganglien zum Thalamus und zurück zum Cortex verursacht verschiedene, durch motorische Dysfunktion charakterisierte Krankheiten wie das IPS, Chorea Huntington und Dystonien. Den motorischen Symptomen des IPS liegt vorrangig eine Degeneration dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra Pars compacta zugrunde, deren Innervationsgebiet im Putamen liegt. Bei Erstdiagnose sind etwa 30% der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra und 50-60% der Synapsen im Striatum degeneriert⁹². Der resultierende Dopamin-Mangel kann anfangs durch eine gesteigerte Aktivität der Basalganglien ausgeglichen werden, führt aber letztendlich zur Hemmung kortikal generierter Bewegungsabläufe⁷⁶. Das erklärt das Symptom der Bradykinese recht gut. An der Pathogenese des Tremors ist neben dem striato-thalamo-kortikalen Schaltkreis auch der cerebello-thalamo-kortikale Schaltkreis beteiligt, dessen Fehlfunktion durch die dopaminerge Dysfunktion getriggert wird⁹³.

Der Untergang der dopaminergen Neurone kann u. a. mithilfe bildgebender Methoden untersucht werden. Dafür wurden zahlreiche Radioliganden entwickelt, welche präsynaptische Strukturen (z. B. Dopamin-Transporter, *vesicular monoamine*-Transporter VMAT-2, DOPA-Decarboxylase) nachweisen⁹⁴ und diese mithilfe von *single photon emission computed tomography* (SPECT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in vivo sichtbar machen⁹⁵. Meistens wird die Verteilung des präsynaptischen Dopamin-Transporters visualisiert, der für die Dopamin-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt verantwortlich ist⁹⁶ und der als Marker für die Funktion der dopaminergen neuronalen Endigungen gilt⁹⁵. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es über den Krankheitsverlauf eine Abnahme der Anzahl an

Dopamin-Transportern gibt, die in den ersten Krankheitsjahren schneller und später langsamer verläuft⁹⁷.

Neben den die Motorik betreffenden Symptomen treten auch einige neuropsychiatrische Symptome auf. Die *Sydney Multicenter Study of PD* stellte nach 15 Jahren Krankheitsdauer bei 84% der untersuchten Patient*innen eine kognitive Leistungsminderung und bei 48% eine Demenz fest⁹⁸. Des Weiteren zählen Depression⁹⁹, Angststörungen¹⁰⁰, Apathie¹⁰¹ und Psychosen¹⁰⁰ dazu. Fast alle Patient*innen leiden zudem an Schlafstörungen¹⁰⁰. Neben der *excessive daytime sleepiness*, die nach aktueller Literatur bei 33.9% der Patient*innen auftritt¹⁰², nächtlicher Schlaflosigkeit und dem *Restless Leg Syndrome*¹⁰³ ist besonders die *Rapid Eye Movement (REM) sleep behaviour disorder* (RBD) ein bedeutendes und alltagsrelevantes Symptom¹⁰⁴. Diese Schlafstörung zeichnet sich durch einen Verlust der physiologischen Atonie während der REM-Schlafphasen und das aktive Ausleben der Träume aus^{100,104}. Für die vorliegende Arbeit ist zudem besonders relevant, dass das IPS eine Reihe von autonomen Störungen aufweist, wobei insbesondere Hinweise bestehen, dass diese der ‚eigentlichen‘ klinischen Phase des IPS vorausgehen können. Es wird daher in dem folgenden Unterkapitel detaillierter auf die Vielfalt der autonomen Störungen, die beim klinisch manifesten IPS bestehen, eingegangen, und anschließend der bis dato bestehende Wissensstand zu autonomen Störungen in der Prodromalphase des IPS dargestellt.

1.4.2 Autonome Störungen in der klinischen Phase des Idiopathischen Parkinsonsyndroms

Beim IPS können verschiedene autonome Symptome auftreten und darauf hinweisen, dass mehrere Komponenten des autonomen Nervensystems geschädigt sind². Die beobachteten autonomen Störungen betreffen das kardiovaskuläre, das gastrointestinale und das urogenitale System sowie thermoregulatorische und pupillomotorische Funktionen^{1,105}. Im Folgenden werden diese dargestellt und anschließend auf die neuropathologischen Grundlagen autonomer Störungen eingegangen.

Die Prävalenz orthostatischer Hypotension, deren Pathophysiologie bereits in Kapitel 1.1 beschrieben wurde, liegt bei Patient*innen mit IPS bei 30%¹⁰⁶. Beim *head-up tilt test* oder beim Schellong-Test wird häufig auch eine asymptomatische orthostatische Hypotension festgestellt¹. Aufgrund unzureichender sympathisch und über den Barorezeptor-Reflex vermittelter Reaktion der Gefäße sinkt beim Valsalva-Manöver der Blutdruck bei Betroffenen und zeigt danach keine kompensatorische Steigerung^{107,108}. Die Herzratenvariabilität ist im Vergleich zu gesunden Kontrollproband*innen erniedrigt¹⁰⁹ und nimmt im Krankheitsverlauf weiter ab^{110,111}. Orthostatische Hypotension kann mit meist asymptomatischer Hypertension kombiniert sein¹; eine mögliche Ursache dafür ist die Umkehrung des physiologischen, zirkadianen Verlaufes des Blutdrucks, sodass der Blutdruck in der Nacht höher als am Tag ist¹¹². Die Hypertension ist vermutlich ein Nebeneffekt der orthostatischen Hypotension oder deren Therapie und nicht Teil der eigentlichen Krankheit¹¹³. Auch postprandiale Hypotension, vor allem morgens und nach großen Mahlzeiten, kann auftreten; dies ist sehr wahrscheinlich gestörten Kompensationsmechanismen des Blut-*Poolings* geschuldet¹. Die Innervation des Myokards durch das sympathische Nervensystem kann mithilfe der 123I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) Szintigraphie visualisiert werden¹. MIBG als Analogon von Noradrenalin wird wie dieses in präsynaptische Endknöpfchen postganglionärer Neurone aufgenommen und bei Depolarisation in den synaptischen Spalt abgegeben^{1,114,115}. Indem MIBG mit Iod-123 radioaktiv markiert wird, kann die adrenerge Innervation des Myokards szintigraphisch untersucht werden¹¹⁴. Patient*innen mit IPS zeigen eine reduzierte Aufnahme von MIBG im Myokard¹¹⁵. Diese korreliert mit dem Verlust kardialer sympathischer Axone als anatomisches Pendant, wie kürzlich Takahashi et al. in einer post-mortem-Studie nachweisen konnten¹¹⁶. Die in der Szintigraphie sichtbare, verminderte Aufnahme von MIBG zeigt somit die sympathische Denervierung des Herzens¹¹⁶. Auch eine PET-Untersuchung nach Verabreichung von 18-F-Fluordopamin kann Aufschluss über die kardiale Innervation des Herzens geben¹¹⁷.

Ein weiteres, das vaskuläre System betreffende Symptom sind kalte Extremitäten durch verminderten Blutfluss in der Haut. Die reflektorische Vasokonstriktion nach einem elektrischen Stimulus ist bei IPS-Patient*innen mit kalten Extremitäten im Vergleich zu gesunden Proband*innen und IPS-Patient*innen ohne kalte Extremitäten verlängert bzw. die Erholungszeit dauert länger an¹¹⁸. Dieses Symptom ähnelt dem Raynaud-Syndrom, welches auch im Fragebogen COMPASS 31 abgefragt wird.

Die Symptome des Gastrointestinaltrakts sind vielfältig: Eine verminderte oder gestörte Motilität¹ liegt vermutlich den Symptomen verfrühtes Sättigungsgefühl¹⁰⁵, Appetitverlust¹, Blähungen¹¹⁹, Übelkeit und Erbrechen¹ zugrunde. Eine übermäßige Speichelansammlung (i. e. Pseudo-Hypersalivation)¹⁰⁵ kann aufgrund von reduziertem und ineffizientem Schlucken¹²¹ auftreten, obwohl die Speichelproduktion beim IPS insgesamt vermindert ist und sich dies manchmal auch durch Mundtrockenheit manifestiert¹²⁰. Obstipation ist mit einer Prävalenz von 50% bei Patient*innen mit IPS im Vergleich zu 17.7% bei Kontrollproband*innen eines der häufigsten nichtmotorischen Symptome¹⁰². Die Kolon-Transitzeit, also die Zeit, die der Nahrungsbrei benötigt, um den Dickdarm zu passieren, ist mit 82 Minuten bei IPS-Patient*innen im Vergleich zu 39 Minuten bei gesunden Kontrollproband*innen gut zweimal so lang¹²². Der Grund dafür liegt in einer verminderten Aktivität der glatten Muskulatur im Kolon¹²². Von Anstrengungen bei der Defäkation wird oft berichtet¹⁰⁵. Außerdem kann fäkale Inkontinenz in schweren Fällen auftreten^{105,119}.

Auch urologische Symptome treten mit einer Prävalenz von mehr als 50% sehr häufig und auch relativ zur altersentsprechenden Kontrollgruppe vermehrt auf¹. Dazu zählen u. a. häufige Miktion, Nykturie, vermehrter Harndrang, Dranginkontinenz, inkomplette Blasenentleerung bzw. Restharnbildung und ein schwacher Harnstrahl^{1,105,123}. In der Zystomanometrie zeigt sich während der Füllungsphase bei 81% der IPS-Patienten eine Detrusorhyperreflexie in Form von phasischen, wellenförmigen Kontraktionen mit erniedrigtem Fassungsvermögen der Blase, während bei der Miktion die Kontraktion des Detrusormuskels vermindert ist¹²⁴; diese Kombination wird als „*detrusor*

*hyperactivity with impaired contractile function*¹²⁵ zusammengefasst. Außerdem findet sich oft eine urethrale Obstruktion und bei 33% eine unabsichtliche Relaxation des äußeren Sphinkters während der Füllungsphase¹²⁴.

Im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen leiden Patient*innen mit IPS häufiger an erektiler Dysfunktion¹⁰⁵. Auch eine Abnahme der Libido, der Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs und der Orgasmen kann festgestellt werden¹²³. Die Ursache dafür ist multifaktoriell zu betrachten – neben der eigentlichen Krankheitspathologie wirken sich auch andere Symptome im Rahmen des IPS wie Depression oder Angststörung auf die sexuelle Funktion aus¹.

Thermoregulatorische Symptome betreffen Anomalien des Schwitzens, womit vor allem übermäßiges (Hyperhidrose), aber auch vermindertes Schwitzen (Hypohidrose) gemeint ist^{1,126}. Diese Symptome sind oft lokalisiert und asymmetrisch¹²⁶. Hyper- bzw. Hypohidrose kommen v. a. in medikamentösen *off*-Perioden (also Phasen der verminderten Medikamentenwirkung bei ‚Fluktuierern‘) oder seltener, kombiniert mit Dyskinesien, in medikamentösen *on*-Perioden vor¹²⁶. Eine Möglichkeit der klinischen Untersuchung stellt die „sympathische Schweißantwort“¹²⁷ dar; dabei wird die Menge des produzierten Schweißes an der Daumenspitze nach sympathischer Aktivierung (z. B. tiefe Inspiration, Kopfrechnen, beide Beine für zehn Sekunden hochhalten, Fingereinreiben) gemessen¹²⁷. Bei gesunden Kontrollproband*innen steigt die Schweißproduktion nach sympathischer Aktivierung, während bei IPS-Patient*innen diese Antwort geringer ausfällt oder vollständig ausbleibt¹²⁷. In Hautbiopsien von IPS-Patient*innen wurde eine verminderte autonome Innervation von Schweißdrüsen, Musculi arrectores pilorum und Blutgefäßen gefunden¹²⁸. Auch Kälte- und Hitzeintoleranz sind bekannte Symptome¹⁰⁵.

Ein die Pupillomotorik betreffendes Symptom ist die Überempfindlichkeit für helles Licht¹⁰⁵. Die Pupillenreaktion auf Licht ist dergestalt verändert, dass die Latenzzeit und die Kontraktionszeit verlängert und die Kontraktionsamplitude geringer ist¹²⁹. Das zeigt, dass die Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus gestört und hier vermutlich überwiegend das parasymphatische Nervensystem betroffen ist¹²⁹. Zudem werden das Auftreten von Trockenheit der Augen und verschwommenes Sehvermögen¹³⁰ beobachtet.

Das Ausmaß fast aller autonomen Störungen nimmt mit zunehmender Schwere der Krankheit (z. B. nach Stadien nach Hoehn und Yahr^{105,119,123}) und Krankheitsdauer¹¹⁹ zu.

Die den beschriebenen vielfältigen Symptomen zugrundeliegende Neuropathobiologie betrifft verschiedene neurologische Systeme und Organe⁷⁶. Das histopathologische Kennzeichen des IPS sind intrazytoplasmatische Lewy-Körper (*lewy bodies*, LB) und dystrophe Lewy-Neuriten (LN), die vor allem aus phosphoryliertem α -Syn bestehen¹³¹, ‚eigentlich‘ ein präsynaptisches Protein¹³². Die der Bildung von LB und LN vorausgehende Aggregation von α -Syn beginnt in den Axonen und Axonkollateralen¹³³ – 90% davon in den präsynaptischen Endknöpfen¹³⁴ – und breitet sich vermutlich nach proximal Richtung Perikaryon aus¹³³. Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Neurodegeneration an den Synapsen als synaptische Dysfunktion¹³⁵ beginnt, später eine Axonopathie¹³⁵ hinzukommt und diese Prozesse für die Pathophysiologie der frühen, vielleicht präklinischen Krankheitsphase von Bedeutung sind, während der weitere Krankheitsverlauf von Zelluntergang geprägt ist¹³⁵.

Beim IPS als Multisystemkrankheit treten α -Syn und Neurodegeneration nicht nur in der Substantia nigra auf, sondern auch in anderen Teilen des zentralen, autonomen und peripheren Nervensystems¹³⁰. Diese pathologischen Veränderungen sind für nichtmotorische Symptome wie z. B. die autonome Dysfunktion verantwortlich⁷⁶. Die α -Syn-Pathologie wurde in Teilen des Rückenmarks¹³⁶, in paravertebralen sympathischen Ganglien¹³⁷, in der Nebenniere¹³⁸ und im Nervus (N.) vagus¹³⁹, dessen parasymphatische Nervenfasern zahlreiche Organe im Thorax und Abdomen versorgen, nachgewiesen. Besonders auch im enterischen Nervensystem des Gastrointestinaltrakts ist die Pathologie weit verbreitet: Bei Patient*innen mit IPS wurde immunhistochemisch α -Syn in neuronalen Strukturen in der Submucosa des Magens, des Duodenums, des Colon ascendens und des distalen Sigmoids gefunden^{140–142}. Auch in der Glandula submandibularis¹³⁹ und in den labialen kleinen Speicheldrüsen¹⁴³ wurde in LN phosphoryliertes α -Syn festgestellt. Außerdem haben Beach et al. herausgefunden, dass die Frequenz und die

Dichte von α -Syn von kranial nach kaudal abnimmt; in der Glandula submandibularis und im Ösophagus ist am meisten α -Syn zu finden, im Colon und Rectum am wenigsten¹⁴⁴. α -Syn-Aggregate kann es auch in sympathischen Nervenfasern des Herzens¹³⁷ und in pelvinen Plexus geben¹³⁶. Des Weiteren wurde in 70% der Hautbiopsien von Bauchwand und Oberarm von Patient*innen mit IPS α -Syn entdeckt¹⁴⁵.

Es ist davon auszugehen, dass diese neuropathologischen Befunde mit autonomen Störungen der entsprechenden Systeme korrelieren; so liegt es nahe, dass z. B. für die verminderte Speichelproduktion die α -Syn-Histopathologie in der Glandula submandibularis verantwortlich ist¹⁴⁴. Im enterischen Nervensystem schädigen die α -Syn-Aggregate in den präsynaptischen Endigungen vermutlich die synaptische Funktionalität und verursachen so Symptome einer Dysfunktion des Gastrointestinaltrakts^{146,147}; eine weitere Studie wies nach, dass Obstipation bei IPS-Patient*innen mit α -Syn in Colonbiopsien häufiger ist¹⁴⁸.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass derartige pathologische Ablagerungen auch bei Älteren ohne Hinweise auf IPS gefunden wurden. Es zeigte sich beispielsweise bei 26% der gesunden Kontrollproband*innen in Biopsien aus dem Gastrointestinaltrakt die α -Syn-positive Histologie¹⁴⁷. Das kann so interpretiert werden, dass diese Pathologien entweder mit dem Alter assoziiert und ohne Zusammenhang mit Neurodegeneration auftreten, oder aber – und das wird von vielen Wissenschaftler*innen favorisiert – dass es sich bei diesen Ablagerungen im autonomen System um Manifestationen der präklinischen Phase von IPS-assoziiierter Neurodegeneration handelt. Das folgende Unterkapitel beschäftigt sich deshalb mit der präklinischen bzw. der sogenannten Prodromalphase des IPS mit besonderem Schwerpunkt auf den autonomen Störungen in diesem Stadium.

1.4.3 Autonome Störungen in der Prodromalphase des Idiopathischen Parkinsonsyndroms

Neurodegeneration beim IPS ist ein Prozess, der sich langsam fortschreitend entwickelt. Viele nichtmotorische und diskrete motorische Symptome,

insbesondere die autonomen Symptome, treten sehr früh auf und lange, bevor die klassische klinische Diagnose des IPS möglich ist^{130,149}. Diese Zeit wird als Prodromalstadium bezeichnet und umfasst vermutlich zehn bis 20 Jahre^{149–151}. Die *Movement Disorder Society* (MDS) hat 2015 sogenannte *Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease* aufgestellt. Als Prodromalmarker zählen demnach: RBD, auffällige Bildgebung des dopaminergen Systems mittels PET oder SPECT, unterschwellige motorische Symptomatik, Geruchsverlust, Obstipation, exzessive Tageschläfrigkeit, symptomatische Hypotension, schwere erektile Dysfunktion, urologische Dysfunktion, Depression und Angststörung¹⁴⁹. Autopsien haben gezeigt, dass nicht nur einige Symptome, sondern auch die Pathologie der weiten Verbreitung von fehlgefaltetem α -Syn im Nervensystem lange vor dem typischen, vollständigen Erscheinungsbild des IPS vorhanden ist. Braak et al. haben verschiedene Gewebeschnitte aus Gehirnen von klinisch diagnostizierten IPS-Patient*innen, sogenannte *incidental cases* (i. e. Pathologie vorhanden, aber keine Symptome, siehe unten) und von gesunden Kontrollproband*innen post mortem auf die Pathologie der LN und LB untersucht und anhand ihrer topographischen Ausdehnung sechs chronologische, neuropathologische Stadien benannt¹³². Im Stadium 1 sind nach seiner Hypothese Läsionen zunächst nur in der Medulla oblongata im Ncl. dorsalis n. vagi und im Bulbus olfactorius vorhanden, wobei LN zeitlich vor LB auftreten¹³². Im Stadium 2 sind zusätzlich weitere serotonerge und noradrenerge Kerne des Hirnstamms wie die kaudalen Raphe-Kerne und der Locus coeruleus betroffen¹³². Im Stadium 3 kommen der Ncl. centralis der Amygdala und die Pars compacta der Substantia nigra hinzu und im Stadium 4 Teile des Mesocortex (Amygdala und Hippocampus)¹³². In den terminalen Stadien 5 und 6 ist zusätzlich der Neocortex betroffen¹³². Es scheint wahrscheinlich und ist Gegenstand der aktuellen Forschung, dass die pathologischen Veränderungen an den genannten anatomischen Orten mit den beobachteten Symptomen im Prodromalstadium zusammenhängen. So ordnen Przuntek et al. dem Stadium 1 unter anderem eine verminderte gastrointestinale Motilität und ein verringertes Riechvermögen zu, dem Stadium 2 neuropsychiatrische Symptome und Schlafstörungen, dem Stadium 3 Fatigue, leichte, unspezifische motorische Symptome und kognitive

Beeinträchtigungen und dem Stadium 4 die motorischen Kardinalsymptome Tremor, Bradykinese und Rigor¹⁵². Das IPS wird nach den klassischen Kriterien meist erst im Stadium 4 nach Braak diagnostiziert; die Erkrankung hat aber aus neuropathologischer Sicht schon lange vor dem Zeitpunkt der Diagnose begonnen und verursacht bereits zu diesem frühen Zeitpunkt Symptome.

Die Prodromalphase stellt eine große Chance für die Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen wie das IPS dar und das ‚Braak-Modell‘ könnte dabei als eine Art Rahmenkonzept verwendet werden, auch wenn es nicht für alle Patient*innen zu passen scheint. Wenn es möglich wäre, Patient*innen bereits im Prodromalstadium zu identifizieren, würde das beim Verständnis der komplexen Pathophysiologie und der Krankheitsmechanismen sowie bei der Entwicklung neuroprotektiver Therapien helfen.

Die autonomen Störungen im Prodromalstadium gehören zu den ersten Symptomen der Neurodegeneration. Das am häufigsten zu beobachtende autonome Symptom ist Obstipation, das zwei Jahre vor der Diagnose bei 32% der IPS-Patient*innen, aber nur bei 19% der gesunden Kontrollproband*innen vorhanden ist⁸⁸. Bereits fünf und sogar zehn Jahre vor der Diagnose leiden die zukünftigen IPS-Patient*innen mehr als doppelt so häufig unter Obstipation wie Personen, die gesund bleiben⁸⁸. Auch bei Schwindel, Hypotension, erektiler Dysfunktion und urologischen Störungen wurde bis zu fünf Jahre vor der Diagnose ein signifikanter Unterschied zwischen IPS-Patient*innen und Kontrollproband*innen festgestellt⁸⁸. Frühere Studien bestätigen, dass IPS-Patient*innen in den Jahren vor der eigentlichen Diagnose mehr autonome Symptome als Kontrollproband*innen haben^{153,154}. Bei den gesunden Kontrollproband*innen wurde beobachtet, dass die Symptome in einer sehr ähnlichen Reihenfolge auftreten, mit dem Unterschied, dass sie bei ihnen in durchschnittlich höherem Alter und in geringerer Zahl auftreten¹⁵⁴. Außerdem stimmt das zeitliche Auftreten aller Symptome im Prodromalstadium mit den neuropathologischen Stadien nach Braak überein, indem zunächst das autonome und das limbische System betroffen sind, bevor später auch motorische Symptome hinzukommen^{88,154}. Der Frage nach der Zeitspanne der

autonomen Symptome nachgehend, erhoben Postuma et al. bei 91 Patient*innen mit idiopathischer RBD, welche als Hochrisikofaktor für eine Synukleinopathie gilt, autonome Symptome und ihren Verlauf¹⁵¹. Während der Studie wurde bei 32 Patient*innen eine Synukleinopathie diagnostiziert (bei 17 Personen Parkinsonismus, bei 15 Personen Demenz); bei diesen Patient*innen konnten mindestens fünf Jahre vor der eigentlichen Diagnose autonome Störungen beobachtet werden¹⁵¹. Mittels einer linearen Regressionsanalyse wurde das Auftreten orthostatischer Hypotension auf 20.4 Jahre, der urologischen und erektilen Dysfunktionen auf 13.3 respektive 11.2 Jahre und der Obstipation auf 15.3 Jahre vor der definitiven Diagnose geschätzt¹⁵¹.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Pathologie des α -Syn im Gastrointestinaltrakt bereits während des Prodromalstadiums vorhanden ist^{140,155,156}. In der bislang größten Studie dieser Art haben Stokholm et al. Gewebeproben aus dem Gastrointestinaltrakt von 39 IPS-Patient*innen, die durchschnittlich sieben Jahre vor der Diagnose entnommen wurden, untersucht und mit denen von IPS-Patient*innen nach der Diagnose und gesunden Kontrollproband*innen verglichen¹⁴⁷. Dabei wurden bei signifikant mehr IPS-Patient*innen im Prodromalstadium (bis zu 20 Jahre vor der Diagnose) phosphoryliertes α -Syn in Gewebeproben gefunden als bei gesunden Kontrollproband*innen¹⁴⁷. Doch auch bei Letzteren wurde die Pathologie festgestellt¹⁴⁷. Bei Autopsien von Gehirnen von ante mortem neurologisch gesunden Menschen wurde die α -Syn-Pathologie bei 15% der Personen im Gehirn und im autonomen Nervensystem festgestellt^{157–160}. Dies führte zum Begriff der *Incidental Lewy body disease* (ILBD), womit das Vorhandensein von topographisch, morphologisch und immunzytochemisch mit denen bei IPS-Patienten*innen identischen LB und LN ohne jegliche Symptomatik gemeint ist¹³². Vermutlich gehört die ILBD zur präsymptomatischen bzw. präklinischen Phase des IPS¹⁶¹, wobei letztlich nicht ausgeschlossen ist, dass es sich dabei um Pathologien handelt, die aufgrund von – möglicherweise anders/stärker ausgeprägten – Kompensationsmechanismen nie zu einem IPS führen werden. Aufgrund der Erkenntnisse, dass die Pathologie im zentralen Nervensystem zuallererst im dorsalen motorischen Kern des N. vagus und im Bulbus

olfacotorius (Stadium 1 nach Braak) sowie außerhalb des zentralen Nervensystems im enterischen Nervensystem zu finden ist, stellte Braak die Hypothese auf, dass die Krankheit durch exogene Pathogene verursacht wird¹⁶². Darm (über die Nahrungsaufnahme) und Nase (per Inhalation) stellen Verbindungen zur Umwelt dar und repräsentieren mit Obstipation und Hyposmie zudem auch die frühesten Symptome. Ein neurotrophen, vielleicht einem Prion ähnliches Pathogen könnte über die Mucosa des Darms in Neuronen des Auerbach-Plexus eindringen und mittels retrogradem axonalen Transport und transneuronaler Übertragung über Nervenfasern des N. vagus in den Ncl. dorsalis n. vagi gelangen¹⁶². Von dort aus könnte sich die Pathologie im zentralen Nervensystem aufsteigend ausbreiten (siehe oben)¹⁶². Diese Hypothese wird durch die Tatsache unterstützt, dass der Ncl. ambiguus n. vagi, dessen Nervenfasern die quergestreifte Muskulatur des Darmtrakts, z. B. des oberen Ösophagus, innervieren und also keinen Kontakt mit dem enterischen Nervensystem haben, nicht von der Pathologie betroffen ist¹⁶². Verschiedene Tierversuche, beispielsweise die Unterbrechung der Verbindungen zwischen enterischen Neuronen und dem N. vagus bei Mäusen¹⁶³, unterstützen diese Hypothese.

1.5 Studienhypothesen

Aufgrund dieser Ausgangssituation wurde anhand eines großen Kollektivs der Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit Aspekten wie gesundheitsbezogener Lebensqualität, Kognition und dem Auftreten von (weiteren) Prodromalmarkern für IPS sowie motorischen Symptomen untersucht.

Die Hypothesen, die getestet wurden, sind wie folgt formuliert:

1. Autonome Einschränkungen korrelieren bei Älteren mit gesundheitsbezogener Lebensqualität.
2. Autonome Einschränkungen korrelieren bei Älteren mit globaler Kognition und kognitiver Flexibilität.
3. Autonome Einschränkungen korrelieren bei Älteren mit der Anzahl an Prodromalmarkern für das IPS sowie der motorischen Symptomatik.

2. Material und Methoden

2.1 TREND-Studie

Das Akronym TREND steht für *Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration*. Neurodegenerative Erkrankungen wie das IPS und die Alzheimer-Demenz sind häufige und schwere, chronisch verlaufende Krankheiten und stehen im Fokus der TREND-Studie. Das Ziel dieser prospektiven longitudinalen Kohortenstudie ist es, Entstehung und Entwicklung der Erkrankungen besser zu verstehen und Risikofaktoren für Neurodegeneration zu definieren und zu untersuchen. Dabei ist die zentrale Frage, welche Symptome, Marker und Faktoren das Risiko, eine neurodegenerative Erkrankung zu bekommen, erhöhen oder bereits Zeichen einer präklinischen Phase für eine dieser Erkrankungen sind. Das soll bei der Früherkennung des IPS und der Alzheimer-Demenz helfen und könnte zur Entwicklung neuroprotektiver Therapien beitragen.

Die TREND-Studie wird an der Universitätsklinik Tübingen für Neurologie, Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen, gemeinsam mit der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und dem Geriatrischen Zentrum durchgeführt. Unterstützung erfährt die Studie durch das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen, das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Tübingen und das *Center for Integrative Neuroscience*, Tübingen. Die TREND-Studie wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt (Ethiknummer 90/2009BO2).

Im Rahmen der Studie werden circa 1200 gesunde, ältere Proband*innen im Zwei-Jahres-Rhythmus ambulant an der Universitätsklinik für Neurologie in Tübingen untersucht. Zu Studienbeginn im Jahr 2009 wurde für die erste Untersuchungsrunde (*Baseline*) eine Kohorte aus 715 Proband*innen mit dem Ziel einer *enriched risk cohort* rekrutiert. Das bedeutet, dass jeweils annähernd 200 Proband*innen mindestens je einen der Prodromalmarker Depression, Hyposmie und RBD aufwiesen sowie weitere 200 Proband*innen keinen dieser Prodromalmarker. Aufgrund dieser Zusammensetzung bildet die TREND-Kohorte die Gesamtpopulation nicht genau ab. Zu Beginn des ersten *Follow-up*,

das 2011/ 2012 stattfand, wurden weitere 455 Proband*innen aus der PRIPS-Studie (*Prospective evaluation of Risk Factors for Idiopathic Parkinson's Syndrome*) in die TREND-Studie integriert; dieses Proband*innenkollektiv ist bevölkerungsbasiert. Das zweite *Follow-up* wurde 2013/ 2014 und das dritte *Follow-up* von Februar 2015 bis November 2016 durchgeführt.

Die Rekrutierung der Proband*innen erfolgte im Raum Tübingen und Stuttgart mittels Informationsveranstaltungen und Informationsbroschüren, die in Senioren-Begegnungszentren und Gaststätten auslagen sowie von niedergelassenen Neurolog*innen und Hals-Nasen-Ohren-Ärzt*innen gezielt an Patient*innen mit einem der Risikofaktoren verteilt wurden. Die Einschlusskriterien wurden vor Studienbeginn telefonisch ermittelt und beinhalteten ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren sowie eine schriftliche Einwilligungserklärung. Als Ausschlusskriterien wurden neurologische oder psychiatrische Erkrankungen ausgenommen Depression und RBD, außerdem ein kognitives Defizit oder eine Demenz, aktuelle und/oder anamnestische Hinweise auf eine Abhängigkeitserkrankung, Immobilität (Pflegestufe >1), die Einnahme von klassischen Neuroleptika oder Valproat in den letzten drei Monaten oder über einen Zeitraum von >3 Monaten in der Anamnese und die Einnahme von Benzodiazepinen (Äquivalenzdosis >1,5mg Lorazepam/Tag) definiert.

Die Untersuchungen des dritten *Follow-up*, die für diese Arbeit relevant sind, wurden wie in einem Zirkeltraining auf fünf Stationen verteilt, von der jede ungefähr 35 Minuten dauerte. Eine Untersuchungsrunde umfasste fünf Proband*innen und dauerte insgesamt etwa drei Stunden. Die Stationen sahen wie folgt aus:

1. Neurologische Untersuchung, Medikamenten-Check, Körpermaße, Familienanamnese, Blutentnahme
2. Kognitive Testung (CERAD-plus (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*), Logisches Gedächtnis), Depressionsdiagnostik
3. Ultraschall, Riechtestung (*Sniffin' Sticks*), Bioimpedanz-Messung, Feinmotorik (*Pegboard*)

4. Quantitative axiale Bewegungsmessung (mittels tragbarer Sensoren), Handkraft (*Grip Force*)
5. Anamnese (RBD, vegetative Symptome), Feinmotorik (Archimedes-Spirale), Kognitive Testung (Logisches Gedächtnis, MoCA, TMT)

2.2 Composite Autonomic Symptom Score 31: Autonome Einschränkungen

Der *Composite Autonomic Symptom Score 31* (COMPASS 31) ist ein Fragebogen zur Erhebung autonomer Funktion bzw. Dysfunktion. Er basiert auf dem *Autonomic Symptom Profile* (ASP), der von Suarez et al in der *Mayo Clinic Rochester*, USA entwickelt und 1999 veröffentlicht wurde¹⁶⁴. Indem man aus den 169 Fragen des ASP die am häufigsten benutzten und klinisch relevantesten Fragen auswählte, wurde der *Composite Autonomic Symptom Score* (COMPASS) konzipiert¹⁶⁴. Dieser Fragebogen besteht aus 73 Fragen zu neun verschiedenen Bereichen autonomer Symptome und zwölf der Validierung dienenden Fragen, die psychosomatische Hintergründe oder die Tendenz zur Untertreibung zeigen sollen¹⁶⁴. Der COMPASS wurde mithilfe der *Composite Autonomic Scoring Scale* (CASS)¹⁶⁵, die aus mehreren nichtinvasiven, quantitativen Tests autonomer Symptome besteht, validiert¹⁶⁴ und wird seither zur Erforschung beispielsweise der Multisystematrophie (i. e. ein atypisches Parkinsonsyndrom mit ausgeprägter autonomer Beteiligung) und diabetischer Neuropathie angewendet^{166–169}.

Mit der Zeit hat sich herausgestellt, dass die Durchführung des COMPASS sehr zeitaufwendig und seine Auswertung komplex ist sowie dass manche Fragen überflüssig geworden sind¹⁷⁰. Mit dem Ziel, ein an den aktuellen Stand der Forschung angepasstes, verkürztes und in der Auswertung vereinfachtes Instrument zur Erfassung und Quantifizierung der relevanten autonomen Symptome in Forschung und Klinik zu schaffen, wurde der COMPASS überarbeitet¹⁷⁰. Zuerst wurde ein neues, in der Anwendung einfacheres Auswertungsschema konzipiert¹⁷⁰. Dann wurden mithilfe statistischer Berechnungen geeignete Fragen aus dem ASP ausgewählt und in Gruppen mit verbesserter internaler Konsistenz sortiert¹⁷⁰. Der Fragebogen wurde schließlich von Expert*innen auf überflüssige und trotz suboptimaler statistischer Ergebnisse

aufgrund ihrer klinischen Relevanz notwendigen Fragen überarbeitet¹⁷⁰ und im Dezember 2012 von Sletten et al. veröffentlicht¹⁷⁰. Nach der Validierung an der *Mayo Clinic Rochester* selbst¹⁷¹ wurde die Validität des COMPASS 31 auch extern in einer kontrollierten Studie an Patient*innen mit *small fiber-Polyneuropathie* untersucht¹⁷². Es wurden signifikante Unterschiede zwischen kranken und gesunden Personen, eine sehr gute *Retest-Reliabilität* und interne Validität für den gesamten Fragebogen sowie eine mittlere bis starke Konvergenzvalidität im Vergleich mit dem als Goldstandard betrachteten *Autonomic Functioning Testing* gefunden¹⁷². Das zeigt die gute Verlässlichkeit und Qualität des noch recht neuen Fragebogens¹⁷², der bereits Anwendung in verschiedenen Studien gefunden hat^{46,173–175}.

Der COMPASS 31 (Fragebogen im Anhang) besteht aus insgesamt 31 Fragen, die in folgende sechs Bereiche gegliedert werden: Orthostatische Intoleranz (4 Fragen), Vasomotorik (3 Fragen), Sekretomotorik (4 Fragen), Gastrointestinaltrakt (12 Fragen), Harnblase (3 Fragen) und Pupillomotorik (5 Fragen). Jede Fragengruppe besteht aus einer Frage zum Auftreten (Existenz oder Häufigkeit) eines Symptoms, der dann bei positiver Antwort weitere Fragen zur Lokalisation, Häufigkeit, Ausprägung und zeitlichem Verlauf folgen. Jeder Antwortmöglichkeit ist eine Punktzahl zwischen null (z. B. für „nein“, „nie“, „vollständig gegeben“) und drei (z. B. für „ständig“, „schwer“, „es wird deutlich schlimmer“) zugeordnet. Die Summe jeder Fragengruppe wird mit einem Gewichtungsfaktor, der die Fragenanzahl und die Relevanz der einzelnen Bereiche berücksichtigt, multipliziert. Durch Addition der gewichteten Punktsommen der verschiedenen Bereiche erhält man einen Wert zwischen null und 100, der den Schweregrad der autonomen Dysfunktion beschreibt; null als minimaler Wert steht für keinerlei Symptome der autonomen Dysfunktion und 100 als maximaler Wert für schwerste autonome Dysfunktion. Der COMPASS 31 bietet also sowohl die Möglichkeit, einzelne Symptombereiche isoliert als auch den gewichteten Gesamtwert zu betrachten⁴⁶. Zum Vergleich werden hier bereits veröffentlichte Mittelwerte und Standardabweichungen der Gesamtpunktsomme des COMPASS 31 genannt (Durchschnittsalter unbekannt): *Neurogenic autonomic failure* (NAF) 39±18; periphere Neuropathie 21±13; Gesunde 10±8¹⁷¹.

Als Instrument, das autonome Dysfunktion in verschiedenen Bereichen erhebt, quantifiziert und zusammenfasst, wurde der Fragebogen im dritten *Follow-up* der TREND-Studie eingesetzt. Obwohl eigentlich als *self-assessment*-Instrument¹⁷⁰ konzipiert, wurde der COMPASS 31 in der TREND-Studie fremdanamnestisch erhoben, um Missverständnisse und Schwierigkeiten beim Ausfüllen des Fragebogens in der aus Älteren bestehenden TREND-Kohorte zu vermeiden.

2.3 EuroQol EQ-5D-5L: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol EQ-5D-5L*^{176,177} erhoben. Auf dieser schätzt die*der Proband*in ihren*seinen heutigen Gesundheitszustand nach eigenem Empfinden ein. Die Skala ähnelt einem Thermometer¹⁷⁶ und zeigt Werte zwischen null und 100; 100 steht für den besten und null für den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand. Der EQ-5D-5L ist ein krankheitsunspezifisches Instrument¹⁷⁶ und wird international und interdisziplinär häufig angewendet. Er ist sowohl für die Gesamtbevölkerung¹⁷⁸ als auch für verschiedene Krankheiten^{179,180}, u. a. das IPS¹⁸¹, validiert.

2.4 Neuropsychologische Screening-Tests

Für diese Arbeit wurden zwei neuropsychologische *Screening*-Tests verwendet, die im Rahmen der TREND-Studie erhoben wurden. Dies hatte zum Ziel, einerseits die generelle kognitive Funktionsfähigkeit (mittels MoCA) und andererseits spezifisch Aspekte der Exekutivfunktionen (mittels TMT) mit den COMPASS-31-Werten zu vergleichen. Die Auswahl sollte eine nähere Betrachtung der kognitiven Aspekte ermöglichen, die in der Forschung bereits mehrfach als relevant mit autonomen Störungen assoziiert beschrieben wurden.

2.4.1 Montreal Cognitive Assessment

Das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) ist ein Testinstrument, das mit mehreren Aufgaben aus sieben Teilbereichen die globale Kognition abbildet. Der MoCA wurde von Nasreddine et al. als *Screening*-Instrument für eine MCI entwickelt und validiert¹⁸²; zudem ist er auch in einer Kohorte von IPS-

Patient*innen validiert worden¹⁸³. Er weist eine sehr gute Sensitivität (90%) für die Erfassung einer MCI oder nur leichten Verminderung der kognitiven Fähigkeiten und eine sehr gute Spezifität (87%) zur Unterscheidung von gesunden Älteren auf¹⁸².

Die Kategorie „visuell-räumliche und exekutive Funktionen“ wird mit den Aufgaben überprüft, Zahlen und Buchstaben immer abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden, einen dreidimensionalen Würfel nachzuzeichnen und eine Uhr mit Kontur, allen Zahlen, Zeigern und der Uhrzeit „zehn nach elf“ zu zeichnen. In der Kategorie „Benennen“ sollen drei abgebildete Tiere (Löwe, Nashorn und Dromedar) benannt werden. Die Kategorie „Aufmerksamkeit“ wird mithilfe von drei Aufgaben untersucht: Es müssen Zahlenlisten in der gleichen Reihenfolge („2-1-8-5-4“) und in der umgekehrten Reihenfolge („7-4-2“) wiederholt, während des Hörens einer Buchstabenliste bei jedem „A“ auf den Tisch geklopft und von 100 fortlaufend sieben subtrahiert werden. Als nächstes wird die Kategorie „Sprache“ getestet, indem zwei komplexe Sätze genau wiederholt werden sollen und in einer Minute möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „F“ genannt werden sollen (*Cut-off* bei \geq elf Wörter). Zur Überprüfung der Kategorie „Abstraktion“ muss die Gemeinsamkeit zwischen zwei Wörtern gefunden werden, z. B. wäre „Fortbewegungsmittel“ eine Gemeinsamkeit der beiden Wörter „Eisenbahn“ und „Fahrrad“. Die Kategorie „Erinnerung“ wird überprüft, indem eine Wortliste aus fünf Substantiven, die fünf Minuten vorher von der*dem Untersuchenden zwei Mal vorgelesen und von der*dem Proband*in wiederholt wurde, abgefragt wird. Zum Schluss wird die Kategorie „Orientierung“ durch Fragen nach Datum, Monat, Jahr, Wochentag, Ort und Stadt beurteilt.

Für jeden Teilbereich können maximal zwischen zwei und sechs Punkte vergeben werden, sodass eine Gesamtzahl von bis zu 30 Punkten möglich ist. Eine Summe von ≥ 26 gilt als normal; um den Einfluss der Bildung zu korrigieren, wird auf die Gesamtsumme bei einer Ausbildungszeit von \leq zwölf Jahren ein Punkt addiert¹⁸². Die Durchführung des Tests ist unkompliziert und mit einer Dauer von ungefähr zehn Minuten relativ schnell¹⁸². In der TREND-Studie wird

die von Bartusch und Zipper ins Deutsche übersetzte Version 7 aus dem Jahr 2004 verwendet.

2.4.2 Trail Making Test

Der *Trail Making Test* (TMT) dient der Beurteilung der kognitiven Flexibilität und des Arbeitsgedächtnisses¹⁸⁴ und ist einer der bekanntesten neuropsychologischen Tests¹⁸⁵. Erstmals verwendet wurde er 1944 als Teil der *Army Individual Test Battery*¹⁸⁵ und ist heute in vielen Testbatterien wie z. B. dem CERAD-Plus enthalten.

Der TMT besteht aus zwei Teilen: Beim TMT-A müssen über ein Blatt verteilte, eingekreiste Zahlen zwischen eins und 25 mit einem Stift in der richtigen Reihenfolge durch Striche möglichst schnell verbunden werden (1-2-3-4-...). Der TMT-B besteht aus Zahlen von eins bis 13 und Buchstaben von A bis L, die immer abwechselnd in aufsteigender bzw. alphabetischer Reihenfolge genau wie beim TMT-A verbunden werden sollen (1-A-2-B-3-C-4-...). Der Anfang und das Ende sind bei beiden Tests beschriftet. Vor dem Ausführen der eigentlichen Tests gibt es jeweils ein kurzes Übungsbeispiel, um sicher zu stellen, dass die Aufgabe richtig verstanden wurde. Bei einem Fehler muss die*der Untersuchende die*den Proband*in sofort unterbrechen und darauf hinweisen; der Test muss dann vom letzten richtigen Kreis ausgehend korrigiert werden. Es wird die benötigte Zeit in Sekunden gemessen; beim Überschreiten von 180 Sekunden (TMT-A) bzw. 300 Sekunden (TMT-B) wird der Test abgebrochen.

Entsprechend dem in der Literatur beschriebenen Verfahren wird durch Subtraktion der benötigten Zeit für den TMT-A von der Zeit für den TMT-B ein Delta-TMT berechnet ($\text{Delta-TMT} = \text{TMT-B} - \text{TMT-A}$)^{186,187}. Faktoren wie die Fähigkeit, Dinge schnell zu erfassen und in eine Reihenfolge zu bringen sowie psychomotorische Funktionen beeinflussen beide Tests gleichermaßen und werden so eliminiert¹⁸⁸. Für den TMT-B ist zusätzlich kognitive Flexibilität als Exekutivfunktion erforderlich, die mithilfe des Delta-TMT^{188,189} relativ isoliert beschrieben wird.

2.5 Kriterien für die Prodromalmarker und Gruppeneinteilung

In dieser Arbeit wurden die drei Prodromalmarker Depression, Hyposmie und RBD berücksichtigt, da sie in zahlreichen Studien gut untersucht worden sind und laut den *MDS Resarch Criteria for Prodromal Parkinson´s Disease* (2015) zu den Prodromalmarkern zählen¹⁴⁹. Im Folgenden werden die dafür angewandten Kriterien und Diagnoseinstrumente erläutert.

Für die Diagnose einer aktuell bestehenden Depression wurde der *Major Depression Inventory* (MDI) nach Bech¹⁹⁰ verwendet. In der Form eines strukturierten Interviews werden von der*dem Untersuchenden die Symptome einer Depression abgefragt. Die zehn Fragen, davon zwei mit jeweils zwei Unterpunkten, beziehen sich auf die Häufigkeit der einzelnen Symptome wie z. B. Niedergeschlagenheit, Interessenlosigkeit oder Kraftlosigkeit in den letzten 14 Tagen. Der MDI beinhaltet alle Kriterien für die Diagnose einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) bzw. einer *major depression* nach dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV)¹⁹⁰. Für diese Arbeit wurden die Kriterien für eine aktuell depressive Störung beider Diagnosesysteme kombiniert. Neben einer aktuellen Depression zu einem Untersuchungszeitpunkt bei der TREND-Studie zählt auch eine Depression in der Vergangenheit für das Vorliegen des Prodromalmarkers Depression. Die Lebenszeit-Depression wurde anamnestisch erhoben und beruht auf Eigenangaben der Proband*innen.

Die *Sniffin´ Sticks* sind ein Instrument zur Überprüfung der Riechleistung bzw. Hyposmie^{191,192}. Im dritten *Follow-up* der TREND-Studie wurde der Test zur Geruchsidentifikation durchgeführt, bei dem die*der Proband*in aus jeweils vier Vorschlägen die Gerüche von 16 Riechstiften benennen soll (z. B. Birne, Flieder, Ingwer). Die Diagnose einer Hyposmie basiert auf der Einteilung nach Hummel et al., die 2007 aus einer großen, gesunden Stichprobe Alters- und Geschlechts-adjustierte normative Daten ableiteten¹⁹³. Nach Hummel gilt eine Riechfähigkeit, die im Vergleich zur Normstichprobe unter der zehnten Perzentile liegt, als hyposmisch¹⁹³. Alle Proband*innen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Erkältung, Heuschnupfenprobleme oder Sinusitis angegeben haben und eine als

hyposmisch einzustufende Riechleistung hatten, wurden für die Berechnungen mit den Prodromalmarkern für das IPS ausgeschlossen.

Die Diagnose einer RBD wurde anhand des *REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire* (RBDSQ)¹⁹⁴ gestellt. Der Fragebogen, den die Proband*innen selbst ausgefüllt haben, besteht aus zehn Entscheidungsfragen zum Schlafverhalten, z. B. Inhalt von Träumen, Bewegungen während des Schlafens, Ausleben der Träume, neurologische Erkrankungen. Der *Cut-off* für eine RBD liegt bei \geq fünf von insgesamt 13 möglichen Punkten¹⁹⁴; an Epilepsie oder Narkolepsie erkrankte Proband*innen wurden ausgeschlossen¹⁹⁴. Zudem werden im RBDSQ die Kriterien für eine RBD laut der *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) von 1990 abgefragt, indem einzelne Fragen kombiniert werden. Für die Diagnose einer RBD müssen in dieser Arbeit sowohl der *Cut-off* von \geq fünf als auch die Kriterien nach ICSD erfüllt werden.

Die TREND-Kohorte wurde nach der Anzahl der vorliegenden Prodromalmarker in zwei Gruppen unterteilt; Gruppe 0 umfasst die Proband*innen mit keinem oder einem Prodromalmarker und Gruppe 1 diejenigen mit zwei oder drei Prodromalmarkern. Diese Einteilung basiert auf der Beobachtung der *Honolulu-Asia Aging Study*¹⁹⁵, dass entweder die Sensitivität oder die Spezifität eines einzelnen Markers sehr gering ist und deshalb der positiv prädiktive Wert (also wie viele Personen mit positivem Test bzw. bei Vorliegen eines Prodromalmarkers auch tatsächlich krank sind bzw. werden) im Prinzip dem der Gesamtbevölkerung entspricht¹⁹⁵. Bei Vorliegen von mindestens zwei Prodromalmarkern steigen die Spezifität und damit der positiv prädiktive Wert stark an. Das Risiko am IPS zu erkranken, ist dann im Vergleich zu Personen mit nur einem oder keinem Prodromalmarker um mehr als das Zehnfache erhöht¹⁹⁵.

2.6 Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III: Motorische Symptome

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) ist ein weit verbreitetes und das am häufigsten angewendete klinische Bewertungssystem für das IPS¹⁹⁶. Es wurde in den 1980er Jahren entwickelt¹⁹⁷ und 2008 in einer neuen,

überarbeiteten Version als *MDS sponsored UPDRS revision* (MDS-UPDRS) herausgegeben¹⁹⁸. Der aus vier Teilen bestehende UPDRS (I *nonmotor experiences of daily living*, II *motor experiences of daily living*, III *motor examination*, IV *motor complications*) erhebt mittels Fragen und Untersuchungen nichtmotorische und motorische Symptome, die mit dem IPS assoziiert sind; in der TREND-Studie findet lediglich der dritte Teil, die Untersuchung der Motorik, Verwendung. Er umfasst anhand von 18 Punkten eine ausführliche Untersuchung der Motorik für alle Extremitäten im Seitenvergleich, Kopf und Nacken. Es werden die Kardinalsymptome Rigor, Bradykinese, Ruhetremor und posturale Instabilität sowie weitere motorische Auffälligkeiten an Sprache, Mimik und Gang untersucht. Für jeden Aspekt wird eine Punktzahl zwischen null und vier vergeben (0 – normal, 1 – gering, 2 – mild, 3 – mäßig, 4 – schwer)¹⁹⁸ und daraus eine Gesamtsumme gebildet, die das Ausmaß und die Schwere der motorischen Symptomatik beschreibt.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der *Software IBM SPSS Statistics 23* durchgeführt. Zur Auswahl der geeigneten statistischen Tests, ihrer Durchführung und Interpretation wurde *Laerd Statistics 2015, Statistical tutorials and software guides* genutzt¹⁹⁹.

Zunächst wurde die Verteilung der vorliegenden Daten für jede Variable mit Histogrammen, Q-Q-Diagrammen, den Werten für Schiefe und Kurtosis und dem *Shapiro-Wilk-Test* untersucht und daran orientiert die passende statistische Methode ausgewählt. Zur Beschreibung der Studienkohorte wurden die beiden Gruppen nach Prodromalmarkern hinsichtlich verschiedener Parameter mittels der beiden folgenden Tests verglichen: Mit dem Chi-Quadrat-Homogenitätstest kann berechnet werden, ob das Verhältnis zweier Ausprägungen einer binären Variablen (z. B. das biologische Geschlecht) in zwei Gruppen signifikant verschieden ist. Der *Mann-Whitney-U-Test* ist ein rangbasierter, nicht-parametrischer Test und überprüft anhand des Vergleichs der Mediane, ob sich zwei Gruppen bezüglich einer kontinuierlichen Variablen signifikant unterscheiden.

Für die ersten beiden Fragestellungen wurde aufgrund der nicht-normalverteilten Struktur aller Parameter der statistische Test *Spearman's Rangkorrelation* verwendet, um Richtung, Stärke und Signifikanz einer Assoziation zwischen autonomen Einschränkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Fragestellung 1) bzw. autonomen Einschränkungen und Kognition (Fragestellung 2) zu prüfen. Für diejenigen Parameter, die eine signifikante Korrelation zeigten, wurde anschließend eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Diese dient dazu, die Beziehung zwischen einer abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen zu quantifizieren und den relativen Anteil der Abweichung der abhängigen Variablen festzustellen, der durch die einzelnen unabhängigen Variablen erklärt werden kann. Es wird ein Modell für die Stichprobe erstellt, in dem die abhängige Variable durch die unabhängigen Variablen geschätzt wird und welches auf die Bevölkerung übertragen werden kann:

$$Y_{\text{prog}} = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_5X_5 + e$$

Y_{prog} : prognostizierter Wert für die abhängige Variable. b_0 : Achsenabschnitt. X_1 bis X_5 : unabhängige Variablen. b_1 bis b_5 : Steigungen. e : Fehler.

In dieser Arbeit wurde ein schrittweises Vorgehen gewählt, bei dem eine unabhängige Variable nach der anderen in das Modell integriert und geprüft wird, ob das Modell dadurch verbessert wird, d. h. die abhängige Variable zuverlässiger und genauer vorhergesagt werden kann. Der durch die unabhängigen Variablen erklärte Anteil der Abweichung der abhängigen Variable gemäß dem erstellten Modell wird als R^2 ausgedrückt und kann auch in Prozent angegeben werden. Der Regressionskoeffizient B drückt aus, wie sich die abhängige Variable ändert, wenn der Wert der jeweiligen unabhängigen Variablen um einen Punkt zunimmt und alle anderen Variablen unverändert bleiben. Jedes Regressionsmodell wird auf Multikollinearität überprüft, d. h. auf mögliche Korrelationen der unabhängigen Variablen untereinander, die das Modell schwächen würden. Maßwerte für Multikollinearität sind der *variance inflation factor* (VIF) und die Toleranz; nach allgemeinem Konsens weisen VIF-Werte >10 und/oder Toleranzwerte <0.1 auf Multikollinearität hin^{200,201}.

Die dritte Fragestellung zum Zusammenhang autonomer Dysfunktion mit Prodromalmarkern für das IPS wurde aufgrund der nicht-normalverteilten Daten

zunächst mithilfe des *Mann-Whitney-U-Tests* untersucht (siehe oben). Das statistisch signifikante Ergebnis wurde anschließend in einer binären logistischen Regressionsanalyse genauer erörtert. Diese unterscheidet sich von der linearen Regressionsanalyse lediglich darin, dass die abhängige Variable dichotom bzw. binär ist, also genau zwei Ausprägungen annehmen kann, und dass statt des exakten Werts der abhängigen Variablen der natürliche Logarithmus der abhängigen Variable vorhergesagt wird. Das aus mehreren unabhängigen Variablen erstellte Modell ordnet einem Fall einen von zwei möglichen Werten der dichotomen abhängigen Variablen zu. Es kann folgendermaßen beschrieben werden:

$$\ln(Y) = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_5X_5 + e$$

$\ln(Y)$: natürlicher Logarithmus der abhängigen Variablen. b_0 : Achsenabschnitt. X_1 bis X_5 : unabhängige Variablen. b_1 bis b_5 : Steigungen. e : Fehler.

Es wurde wieder eine schrittweise Integration der Variablen in das Modell gewählt. Genau wie bei der multiplen linearen Regressionsanalyse ist auch hier R^2 – gemäß dem erstellten Modell – ein Maß für die durch die unabhängigen Variablen erklärte Variabilität der abhängigen Variablen. Nagelkerkes R^2 ist ein sogenanntes Pseudo- R^2 und ein Maß zur Schätzung des wahren R^2 , das beim Vorliegen einer nominalen Skala nicht berechnet werden kann. Zudem wurde die *Odds Ratio* (OR) für die einzelnen Variablen angegeben; diese ist ein Maß dafür, wie groß der Einfluss dieser Variablen auf die Wahrscheinlichkeit ist, einer der beiden Gruppen zugeordnet werden zu können.

Der Zusammenhang zwischen autonomen Einschränkungen und motorischen Symptomen wurde wiederum mit *Spearman's* Rangkorrelation (siehe oben) überprüft.

Für alle Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p = 0.05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkohorte

In dieser Arbeit wurden Daten des dritten *Follow-up* der TREND-Studie ausgewertet, an dem insgesamt 957 Proband*innen teilgenommen haben. Bevor die Studienkohorte überblicksweise hinsichtlich demographischer Daten, Testergebnisse und Prodromalmarker beschrieben wird, soll auf die aufgestellten Ausschlusskriterien und die davon betroffenen Probandenzahlen für alle bzw. einzelne Analysen eingegangen werden (siehe auch Abbildung 7 im Anhang). Alle Ergebnisse wurden zur besseren Übersichtlichkeit auf maximal zwei Dezimalstellen gerundet.

Aus allen durchgeführten Analysen ausgeschlossen wurden elf Proband*innen mit einem IPS oder einem sekundären Parkinsonsyndrom und drei Proband*innen mit einer Demenz. Zudem litten sechs Proband*innen zum Untersuchungszeitpunkt unter einer Depression und bei einem weiteren fehlten die entsprechenden Daten; diese wurden aus der Auswertung ebenfalls ausgeschlossen, da der Einfluss einer klinischen Depression auf das Ausfüllen der Fragebögen und auf die Leistung in den kognitiven Tests nicht eindeutig zu beurteilen war.

Für die Auswertung der kognitiven Tests im Rahmen der zweiten Fragestellung wurden 36 Proband*innen aufgrund einer anderen Muttersprache als Deutsch ausgeschlossen. Proband*innen ohne diesbezügliche Angabe wurden nicht ausgeschlossen, da es hier keine Hinweise auf eine nicht-deutsche Muttersprache gab. Auf die anderen Testinstrumente hat die Sprache entweder keinen relevanten Einfluss (z. B. EQ-5D-5L und *Sniffn' Sticks*) oder die Fragebögen wurden fremdanamnestisch erhoben, sodass mögliche Verständnisschwierigkeiten sofort behoben werden konnten (z. B. COMPASS 31); deshalb galt dieses Ausschlusskriterium nur für die zweite Fragestellung. Nach üblicher Handhabung und aufgrund von Plausibilitätsüberlegungen wurden für die Analyse des TMT die Daten von fünf Proband*innen mit einem negativen Delta-TMT-Wert ausgeschlossen.

Lediglich für die Berechnungen und Analysen des ersten Teils der dritten Fragestellung wurden nach den in Kapitel 2.5 beschriebenen Kriterien für die einzelnen Prodromalmarker 58 Proband*innen ausgeschlossen (Hyposmie: bei aktueller Erkältung, Heuschnupfenproblemen oder Sinusitis; RBD: bei komorbider Epilepsie oder Narkolepsie). Eine Übersicht über die Ausschlusskriterien und die davon betroffenen Probandenzahlen stellt Tabelle 1 dar.

Tabelle 1. Ausschlusskriterien und Anzahl ausgeschlossener Proband*innen

Delta-TMT: Differenz des *Trail Making Test* B und A. n: Fallzahl. PD: *Parkinson Disease*. RBD: *REM sleep behaviour disorder*.

	Kriterium	ausgeschlossene Proband*innen [n]
Für alle Analysen , n = 21	PD	11
	Demenz	3
	Aktuelle Depression	6 (+1 Daten fehlend)
Für einzelne Analysen	Nicht-deutsche Muttersprache	36
	Negatives Delta-TMT	5
	Hyposmie-Ausschlusskriterien	55 (+1 Daten fehlend)
	RBD-Ausschlusskriterien	2

Die verbliebenen 936 Proband*innen waren zwischen 53 und 87 Jahre alt mit einem Median von 68 Lebensjahren und zu nahezu gleichen Anteilen Frauen (47.4%) und Männer (52.6%). Die meisten Proband*innen waren verheiratet (73.5%), die übrigen geschieden (10.9%), verwitwet (8.3%), ledig (5.2%), getrennt lebend (1.8%) oder sonstiges/ohne Angabe (0.2%). Im Median wurden 13 Bildungsjahre bei einem Minimum von neun und einem Maximum von 22 Jahren gezählt, wozu Schule, Ausbildung und Studium gehören.

Als Kovariablen wurden Alter, Geschlecht und, als Maß für aktuell depressive Verstimmung, die Punktsumme des *Beck Depression Inventory* (BDI-I)²⁰² in die Berechnungen aufgenommen. Viele gesunde Menschen haben im Alter Stimmungsveränderungen und depressive Symptome, die aber laut Diagnosekriterien (noch) keiner klinischen Depression entsprechen; der BDI

dient dazu, dies zu quantifizieren und wurde deshalb teilweise in den folgenden Analysen als Kovariable berücksichtigt. Er besteht aus 21 Fragen, in denen die Stimmung im letzten Monat und verschiedene Symptome von Depressivität in ihrem Schweregrad von der*dem Proband*in selbst eingeschätzt werden.

Tabelle 2 bietet einen Überblick über die einzelnen Untersuchungsinstrumente und beinhaltet die Anzahl der Proband*innen mit einem Testergebnis (Fallzahl), den Median aller Testergebnisse, die Spannweite, das kleinste erreichte Testergebnis (Minimum), das größte erreichte Testergebnis (Maximum) und die maximal erreichbare Punktzahl für die dieser Arbeit zugrundeliegenden Studienkohorte. Aufgrund des Fehlens einzelner Daten bzw. Testergebnisse konnten manche für die jeweilige Analyse nicht verwendet werden; hieraus ergeben sich die voneinander abweichenden Fallzahlen für die einzelnen Fragestellungen.

Tabelle 2. Untersuchungsinstrumente im Überblick

BDI: *Beck Depression Inventory*. COMPASS 31: *Composite Autonomic Symptom Score 31*. Delta-TMT: Differenz des *Trail Making Test B* und *A*. EQ-5D-5L VAS: Visuelle Analogskala des *EuroQol EQ-5D-5L*. Max.: der größte tatsächlich erreichte Wert. Max. möglich: der maximal erreichbare Wert. Min.: der kleinste tatsächlich erreichte Wert. MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*. n: Fallzahl der teilnehmenden Proband*innen. UPDRS-III: *Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, Part III*.

Testinstrument	n	Median	Spannweite	Min.	Max.	Max. möglich
COMPASS 31	935	8	75	0	75	100
EQ-5D-5L VAS	930	80	95	5	100	100
MoCA	925	26	17	13	30	30
Delta-TMT	925	43	268	0	268	-
UPRDS-III	932	0	30	0	30	90
BDI	935	4	36	0	36	63

Im Folgenden wird die aus 877 Proband*innen bestehende Kohorte für den ersten Teil der dritten Fragestellung, der Analyse des Zusammenhangs autonomer Dysfunktion mit Prodromalmarkern für IPS, beschrieben. Als Hochrisikokohorte hatten 49.9% Prozent aller Proband*innen der TREND-Studie mindestens einen der Prodromalmarker Depression, Hyposmie und RBD. Es lag bei 31.1% (273 Proband*innen) eine Lebenszeitdepression vor, 20.6% (181

Proband*innen) hatten eine Hyposmie und 8.7% (76 Proband*innen) eine RBD. Etwa die Hälfte aller Proband*innen wies keinen der genannten Prodromalmarker auf, ca. 40% einen Prodromalmarker und bei knapp 10% konnten zwei oder drei Prodromalmarker festgestellt werden.

In Abbildung 1 ist veranschaulicht, wie die Kohorte anhand der Anzahl der Prodromalmarker in zwei Gruppen geteilt wurde (Gruppe 0: kein oder ein Prodromalmarker, Gruppe 1: zwei oder drei Prodromalmarker).

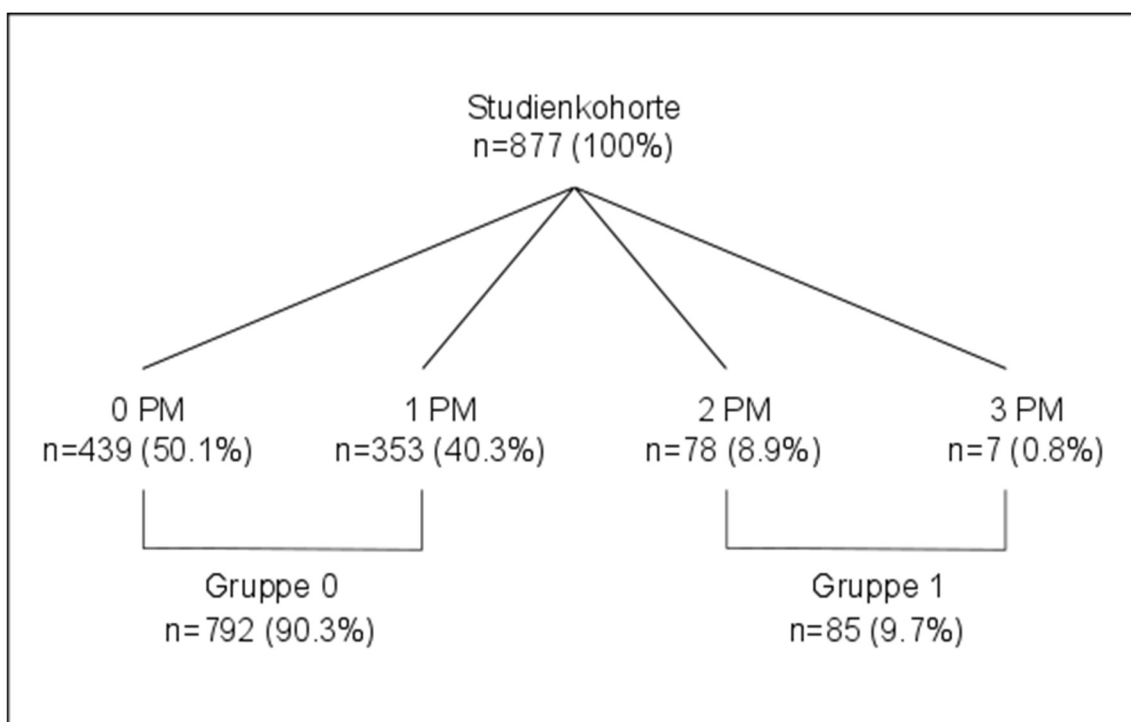


Abbildung 1. Zusammensetzung der Studienkohorte der dritten Fragestellung Teil 1 und Bildung der Gruppen nach Prodromalmarkern.

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Anzahl der Prodromalmarker in der Studienkohorte der dritten Fragestellung und die Gruppenzusammensetzung. n: Fallzahl der Proband*innen. PM: Prodromalmarker.

Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich demographischer und klinischer Daten verglichen (Tabelle 3): Berechnungen mithilfe des *Mann-Whitney-U-Tests* ergaben, dass sich die Mediane des Alters und der Ausbildung in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden, wie dies auch mit dem Chi-Quadrat-Homogenitätstest für die Verteilung der Geschlechter gezeigt wurde.

Tabelle 3. Vergleich der beiden Gruppen nach Prodromalmarkern

Für Alter und Bildungsjahre ist der Median sowie in Klammern die Spannweite angegeben. Zur Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ist für Alter und Bildungsjahre der p-Wert des *Mann-Whitney-U-Tests*, für das Geschlecht der p-Wert des Chi-Quadrat-Homogenitätstests angegeben. n: Fallzahl der Proband*innen. p: p-Wert.

Parameter	Gruppe 0	Gruppe 1	p
n	792	85	-
Alter [Jahre]	67 (34)	69 (25)	0.098
Geschlecht (weiblich) [%]	47.9	48.2	0.886
Bildungsjahre	14 (13)	13 (12)	0.212

3.2 Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität

Zum Zusammenhang autonomer Einschränkungen, die mithilfe des COMPASS 31 erfasst wurden, mit gesundheitsbezogener Lebensqualität nach der VAS des EQ-5D-5L werden zunächst die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach *Spearman* und anschließend die der multiplen linearen Regressionsanalyse erläutert. Die Analysen wurden mit den Daten von 929 Proband*innen durchgeführt. Das Streudiagramm in Abbildung 2 zeigt den monotonen Zusammenhang zwischen den beiden Parametern.

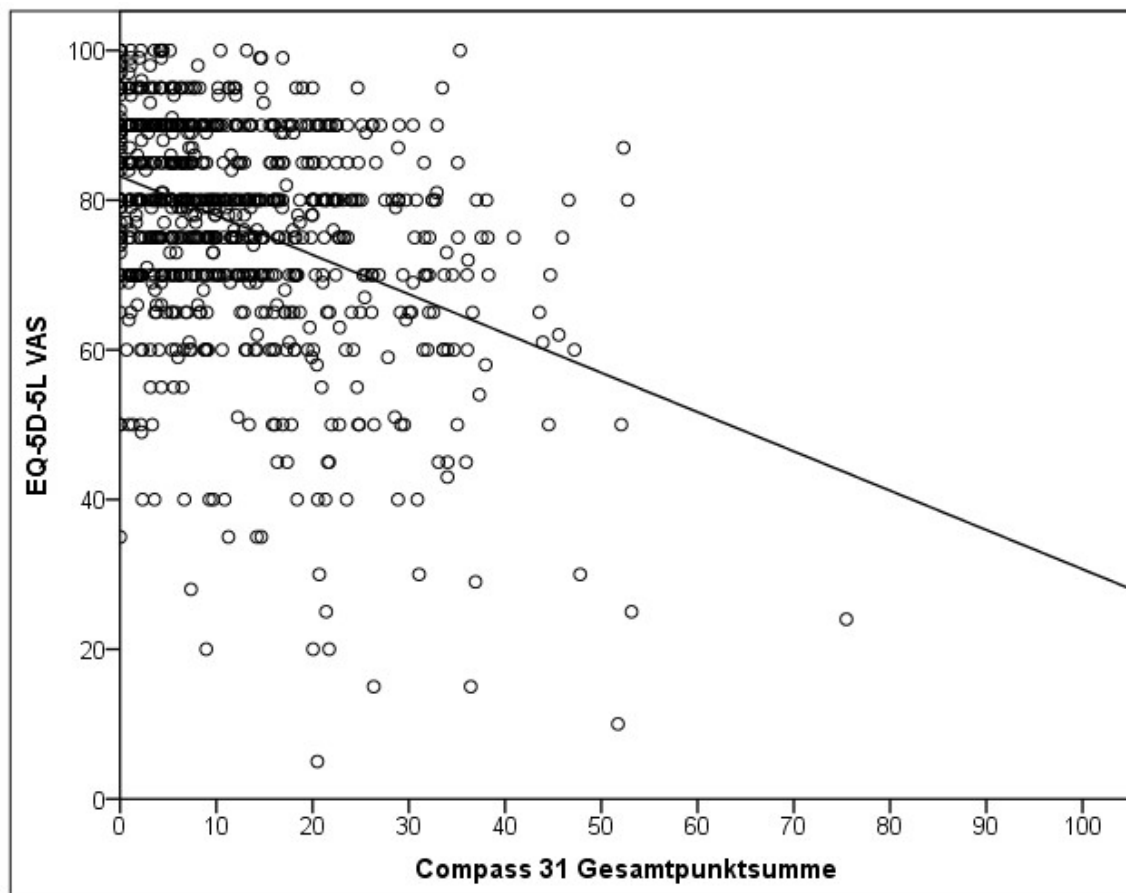


Abbildung 2. Autonome Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Streudiagramm von COMPASS 31 und EQ-5D-5L.

Auf der X-Achse ist die Gesamtpunktzahl des COMPASS 31 für die autonomen Einschränkungen aufgetragen, auf der Y-Achse der Wert der VAS des EQ-5D-5L für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Außerdem ist die Regressionsgerade eingezeichnet. COMPASS 31: *Composite Autonomic Symptom Score 31*. VAS des EQ-5D-5L: Visuelle Analogskala des *EuroQol EQ-5D-5L*.

3.2.1 Untersuchung des Zusammenhangs autonomer Einschränkungen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels Korrelationsanalyse

Um den Zusammenhang zwischen autonomer Dysfunktion bzw. einzelner Symptomkomplexe autonomer Dysfunktion und gesundheitsbezogener Lebensqualität zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse nach *Spearman* für den COMPASS 31 und die VAS des EQ-5D-5L durchgeführt. In die Analyse wurden sowohl die Punktschme des gesamten COMPASS 31 als auch die einzelnen Punktschme der sechs Domänen aufgenommen (Abbildung 3).

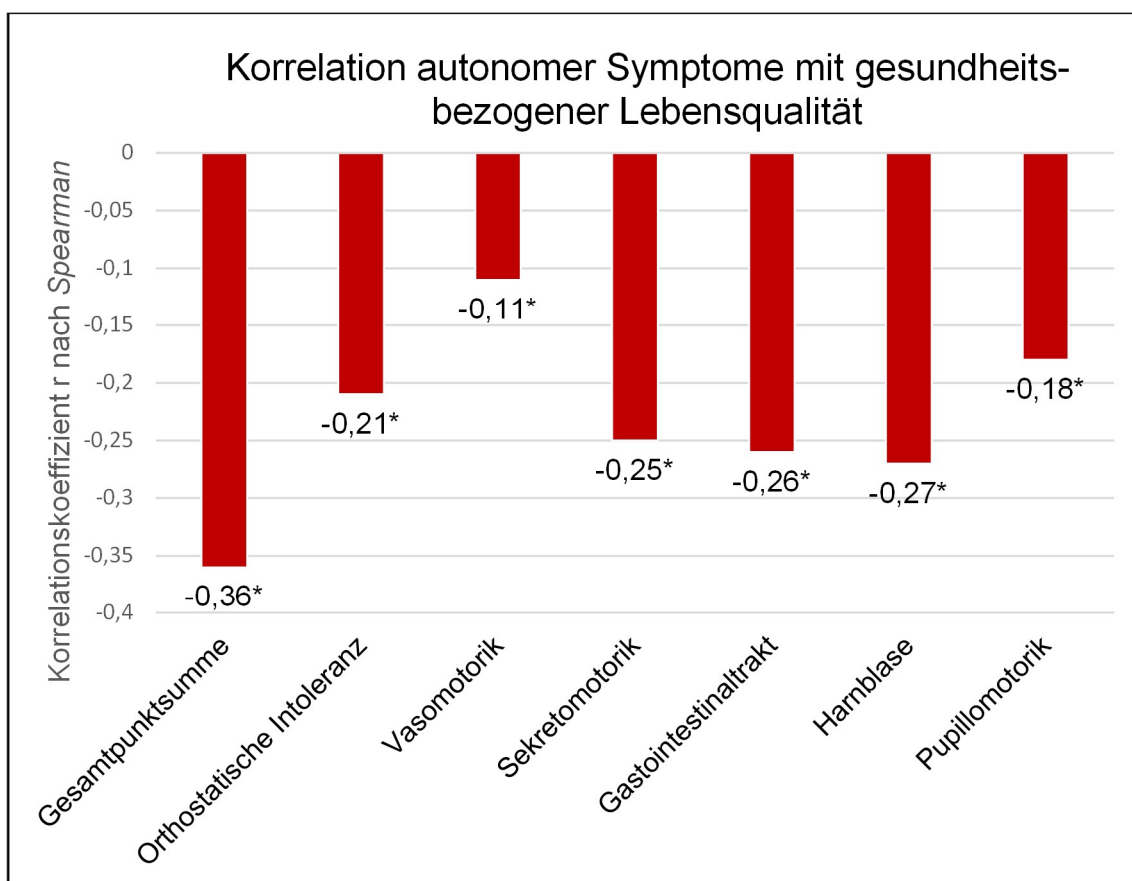


Abbildung 3. Autonome Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Korrelationsanalyse nach *Spearman* von COMPASS 31 und VAS des EQ-5D-5L.

Auf der X-Achse sind die Gesamtpunktschme und die Domänen des COMPASS 31 aufgetragen. Die Y-Achse zeigt einen Ausschnitt der Skala des Korrelationskoeffizienten r nach *Spearman*. Die einzelnen Korrelationskoeffizienten für die jeweiligen Korrelationen zwischen der Gesamtpunktschme bzw. den Domänen des COMPASS 31 und der EQ-5D-5L-VAS stehen zusätzlich als Zahl an jedem Balken. Da alle Werte < 0 , sind die Korrelationen invers. Alle Korrelationen sind auf dem 5%-Niveau signifikant, markiert durch den Asterisk *. Für die Domäne Vasomotorik ist $p = 0.001$, für alle anderen

gilt $p < 0.0005$. COMPASS 31: *Composite Autonomic Symptom Score 31*. VAS des EQ-5D-5L: Visuelle Analogskala des *EuroQol EQ-5D-5L*.

Eine monotone Beziehung zwischen der Gesamtpunktschme des COMPASS 31 und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels Auswertung des Streudiagramms (Abbildung 2) festgestellt. Die Assoziation war mit einem Korrelationskoeffizienten nach *Spearman* $r = -0.36$ ($p < 0.0005$) moderat, signifikant und invers in der Weise, dass eine höhere Gesamtpunktschme des COMPASS 31 mit einem niedrigeren Wert auf der VAS für die gesundheitsbezogene Lebensqualität assoziiert war (Abbildung 3). Die Korrelationen zwischen der VAS des EQ-5D-5L und den einzelnen Domänen des COMPASS 31 waren alle diskret, aber signifikant (Abbildung 3). Die stärksten Korrelationen bestanden in den Domänen Harnblase ($r = -0.27$, $p < 0.0005$) und Gastrointestinaltrakt ($r = -0.26$, $p < 0.0005$), die geringste Korrelation in der Domäne Vasomotorik ($r = -0.11$, $p = 0.001$).

Zusammenfassend zeigte sich, dass autonome Dysfunktion sowohl in Summe als auch in den einzelnen Domänen des COMPASS 31 mit der VAS des EQ-5D-5L negativ korrelieren, d. h. dass mehr autonome Einschränkungen mit weniger gesundheitsbezogener Lebensqualität einhergehen.

3.2.2 Quantifizierung des Einflusses autonomer Einschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels linearer Regressionsanalyse

Um festzustellen, welcher Anteil der Abweichung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch welche autonome Domäne bzw. autonomen Domänen des COMPASS 31 erklärt werden kann, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei diente der Wert auf der VAS des EQ-5D-5L als abhängige Variable und die einzelnen Domänen des COMPASS 31 für die verschiedenen Symptomkomplexe autonomer Dysfunktion als unabhängige Variablen. Zudem wurden die Kovariablen Alter und Geschlecht als unabhängige Variablen in das Modell aufgenommen. Da die Korrelation zwischen dem BDI als Maß für aktuell depressive Verstimmung und dem COMPASS 31 stark war (*Spearman's* Korrelationskoeffizient $r = 0.44$, $p < 0.0005$) und aufgrund der Möglichkeit von

anatomischen und funktionellen Zusammenhängen zwischen aktuellen autonomen Symptomen und aktuell ‚gefühlter‘ depressiver Verstimmung wurde die Analyse sowohl mit als auch ohne BDI als Kovariable durchgeführt.

Das Regressionsmodell ohne BDI (siehe Tabelle 4) war signifikant ($p < 0.0005$) und ergab ein korrigiertes $R^2 = 0.20$. Alle sechs Domänen des COMPASS 31 wurden in das Modell integriert und waren für die Assoziation mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikant (alle $p < 0.05$). Von den Kovariablen wurde das Alter in das Modell aufgenommen, während das Geschlecht keinen Einfluss hatte. Es lag keine das Ergebnis verzerrende Multikollinearität zwischen den unabhängigen Variablen vor (alle VIF < 10 und sogar < 1.2). Das Modell weist somit darauf hin, dass alle der im COMPASS 31 abgefragten Domänen sowie das Alter einen (voneinander unabhängigen) Einfluss auf die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben. Die Domänen Harnblase (Regressionskoeffizient $B = -1.90$, $p < 0.0005$), Sekretomotorik ($B = -1.18$, $p < 0.0005$) und Vasomotorik ($B = -1.18$, $p = 0.035$) zeigten die höchsten Regressionskoeffizienten.

Tabelle 4. Autonome Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lineare Regressionsanalyse mit den Kovariablen Alter und Geschlecht

B: Regressionskoeffizient B. Stand. β : Standardisiertes Beta. EQ-5D-5L: *EuroQol EQ-5D-5L*. korrigiertes R^2 : durch das Modell erklärter Anteil der Abweichung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. orthost. Intoleranz: orthostatische Intoleranz. p: p-Wert. T: t-Statistik. VIF: *variance inflation factor*.

	Korrigiertes R^2	B	Stand. β	T	p	VIF
EQ-5D-5L	0.20					
(Konstante)				22.11	<0.0005	
Harnblase		-1.90	-0.17	-5.41	<0.0005	1.13
Gastrointestinaltrakt		-0.75	-0.17	-5.32	<0.0005	1.15
Orthost. Intoleranz		-1.08	-0.15	-4.77	<0.0005	1.10
Sekretomotorik		-1.18	-0.12	-3.80	<0.0005	1.17
Alter		-0.23	-0.11	-3.52	<0.0005	1.03
Pupillomotorik		-0.45	-0.10	-3.00	0.003	1.16
Vasomotorik		-1.18	-0.06	-2.11	0.035	1.04

Mit BDI war das Regressionsmodell weiterhin signifikant ($p < 0.0005$) und hatte ein korrigiertes $R^2 = 0.32$. Es wurden der BDI, vier Domänen des COMPASS 31 (Harnblase, Gastrointestinaltrakt, orthostatische Intoleranz und Sekretomotorik) und das Alter mit signifikanten p-Werten (alle $p < 0.05$) in das Modell integriert (siehe Tabelle 5). Auch hier bestätigten die Indikatorwerte für Multikollinearität, dass die unabhängigen Variablen nicht relevant untereinander korrelierten (alle VIF < 1.3). Die Domänen Harnblase ($B = -1.42$, $p < 0.0005$) und Sekretomotorik ($B = -0.72$, $p < 0.012$) sowie der BDI ($B = -1.05$, $p < 0.0005$) zeigten die höchsten Regressionskoeffizienten.

Tabelle 5. Autonome Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lineare Regressionsanalyse mit den Kovariablen Alter, Geschlecht und aktuell depressive Verstimmung (mittels BDI)

B: Regressionskoeffizient B. BDI: *Beck Depression Inventory*. Stand. β : Standardisiertes Beta. EQ-5D-5L: *EuroQol EQ-5D-5L*. korrigiertes R^2 : durch das Modell erklärter Anteil der Abweichung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. orthost. Intoleranz: orthostatische Intoleranz. p: p-Wert. T: t-Statistik. VIF: *variance inflation factor*.

	Korrigiertes R^2	B	Stand. β	T	p	VIF
EQ-5D-5L	0.32					
(Konstante)				24.24	<0.0005	
BDI		-1.05	-0.40	-13.12	<0.0005	1.24
Harnblase		-1.42	-0.13	-4.35	<0.0005	1.13
Gastrointestinaltrakt		-0.48	-0.11	-3.71	<0.0005	1.16
Alter		-0.21	-0.09	-3.40	0.001	1.02
Orthost. Intoleranz		-0.64	-0.09	-3.02	0.003	1.12
Sekretomotorik		-0.72	-0.07	-2.52	0.012	1.15

3.3 Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit Kognition

Der Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit Kognition bei Älteren wurde in zwei Korrelationsanalysen für die globale Kognition (MoCA) sowie den Teilbereich kognitive Flexibilität (Delta-TMT) untersucht. Sowohl die Punktschritte des gesamten COMPASS 31 als auch die einzelnen Domänen des COMPASS 31 wurden in die Analyse aufgenommen. In die Korrelationsberechnung von COMPASS 31 und MoCA gingen die Daten von 891 Proband*innen ein, für die Korrelationsanalyse von COMPASS 31 und Delta-TMT wurden die Daten von 890 Proband*innen verwendet.

Weder für den MoCA noch für das Delta-TMT gab es eine signifikante Korrelation mit der Punktsumme des gesamten COMPASS 31. Für den MoCA wurde nur für die Domäne Vasomotorik eine schwache, inverse, aber signifikante Korrelation mit $r = -0.11$ ($p = 0.002$) gefunden, alle anderen Korrelationen waren nicht signifikant. Für das Delta-TMT gab es keine signifikante Korrelation mit einer der Domänen des COMPASS 31. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der beiden Korrelationsanalysen aufgeführt. Aufgrund der geringen Korrelationen wurden keine weiterführenden Regressionsanalysen durchgeführt.

Tabelle 6. Autonome Einschränkungen und Kognition: Korrelationsanalyse nach Spearman von COMPASS 31 und MoCA bzw. Delta-TMT

Berechnet wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die Gesamtpunktsumme sowie die Einzeldomänen des COMPASS 31 und die MoCA-Ergebnisse bzw. die Delta-TMT-Werte. COMPASS 31: *Composite Autonomic Symptom Score 31*. Delta-TMT: Differenz des *Trail Making Test B* und *A*. MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*. p: p-Wert. r: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

	MoCA	Delta-TMT
Gesamtpunktsumme COMPASS 31	r = -0.02 p = 0.47	r = 0.02 p = 0.56
Orthostatische Intoleranz	r = 0.00 p = 0.98	r = 0.01 p = 0.83
Vasomotorik	r = -0.11 p = <0.01	r = 0.05 p = 0.13
Sekretomotorik	r = 0.02 p = 0.61	r = -0.01 p = 0.77
Gastrointestinaltrakt	r = 0.00 p = 0.95	r = 0.01 p = 0.77
Harnblase	r = -0.04 p = 0.19	r = 0.02 p = 0.55
Pupillomotorik	r = 0.02 p = 0.65	r = 0.04 p = 0.19

3.4 Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit der Anzahl an Prodromalmarkern für das Idiopathische Parkinsonsyndrom sowie der motorischen Symptomatik

Für den Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit Prodromalmarkern für IPS bzw. der motorischen Symptomatik wurde erstens untersucht, ob der COMPASS 31 mit der vorliegenden Anzahl an Prodromalmarkern (Depression,

Hyposmie und RBD) zusammenhängt, und zweitens, ob es eine Assoziation zwischen COMPASS 31 und UPRDS-III gibt.

Die Studienkohorte bestand für den ersten Teil dieser Fragestellung – nach Ausschluss von 58 Proband*innen aufgrund der oben genannten Kriterien für die Prodromalmarker und eines Probanden wegen fehlender Daten im COMPASS 31 – aus 877 Proband*innen und wurde anhand der Anzahl der Prodromalmarker in die zwei Gruppen 0 (kein oder ein Prodromalmarker) und 1 (zwei oder drei Prodromalmarker) unterteilt. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Daten für die Gesamtpunktschritte des COMPASS 31 in den beiden Gruppen.

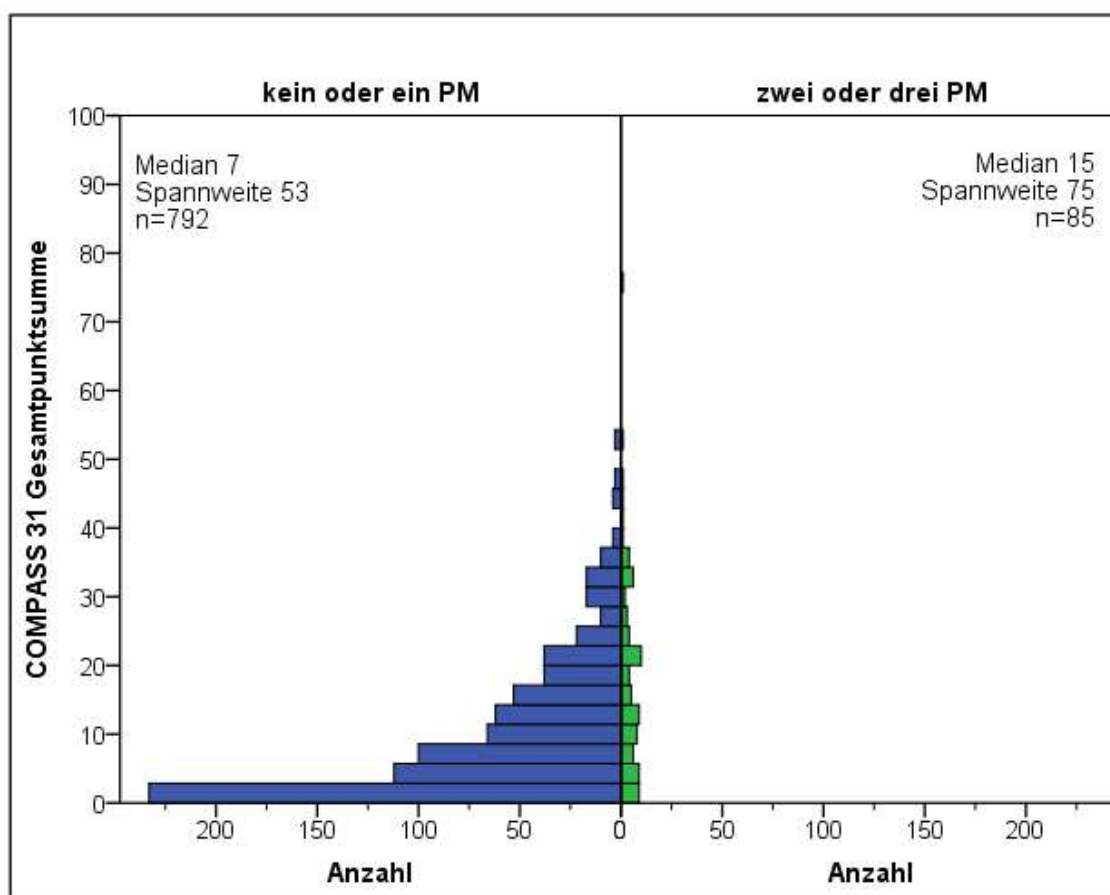


Abbildung 4. Autonome Einschränkungen: Verteilung der COMPASS 31 Gesamtpunktschritte in den beiden Gruppen nach Prodromalmarkern im Histogramm.

Gruppe 0: kein oder ein Prodromalmarker für das IPS. Gruppe 1: zwei oder drei Prodromalmarker für das IPS. COMPASS 31: *Composite Autonomic Symptom Score 31*. n: Anzahl. PM: Prodromalmarker.

Mithilfe des *Mann-Whitney-U-Tests* wurde untersucht, ob zwischen den beiden Gruppen 0 und 1 ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtpunktzahl des COMPASS 31 vorliegt. Die statistische Berechnung ergab, dass der Median der Gesamtpunktzahl der Gruppe 1 (15) signifikant höher als der Median der Gruppe 0 (7) war, $U = 46\ 109,00$, $z = 5,621$, $p < 0,0005$. Abbildung 5 veranschaulicht diesen Unterschied der COMPASS 31 Gesamtpunktzahlen in den beiden Gruppen anhand von *Boxplots*.

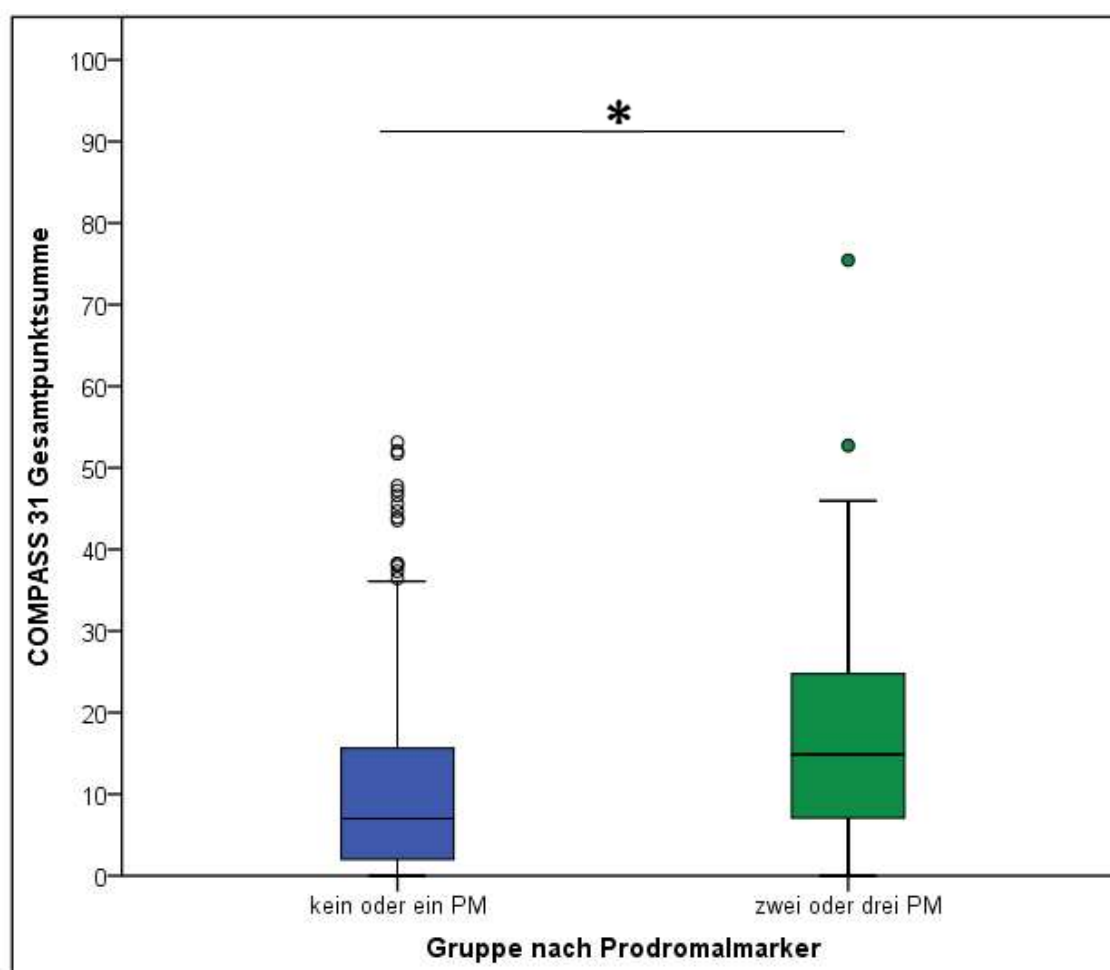


Abbildung 5. Autonome Einschränkungen: Vergleich der COMPASS 31 Gesamtpunktzahl in den beiden Gruppen nach Prodromalmarkern als *Boxplots*.

Der Unterschied der Mediane der Gesamtpunktzahl des COMPASS 31 zwischen den Gruppen nach Prodromalmarkern ist signifikant, markiert durch den Asterisk *. COMPASS 31: *Composite Autonomic Symptom Score 31*. PM: Prodromalmarker.

Auch in den verschiedenen Symptomkomplexen autonomer Dysfunktion unterschieden sich die beiden Gruppen. Zur Veranschaulichung wurden die

Mittelwerte der Punktschichten der einzelnen Domänen des COMPASS 31 in den beiden Gruppen berechnet und mit den Mittelwerten der gesamten Kohorte, die aus den Mittelwerten der beiden Gruppen nach deren jeweiligem Anteil an der gesamten Kohorte berechnet wurden, verglichen. Im Spinnendiagramm (Abbildung 6) wird sichtbar, dass sich die Mittelwerte aller untersuchten autonomen Domänen in den beiden Gruppen unterscheiden und die Gruppe 1 mit zwei oder drei Prodromalmarkern in allen Domänen des COMPASS 31 höhere Werte, also mehr bzw. schwerere Symptome, aufwies.

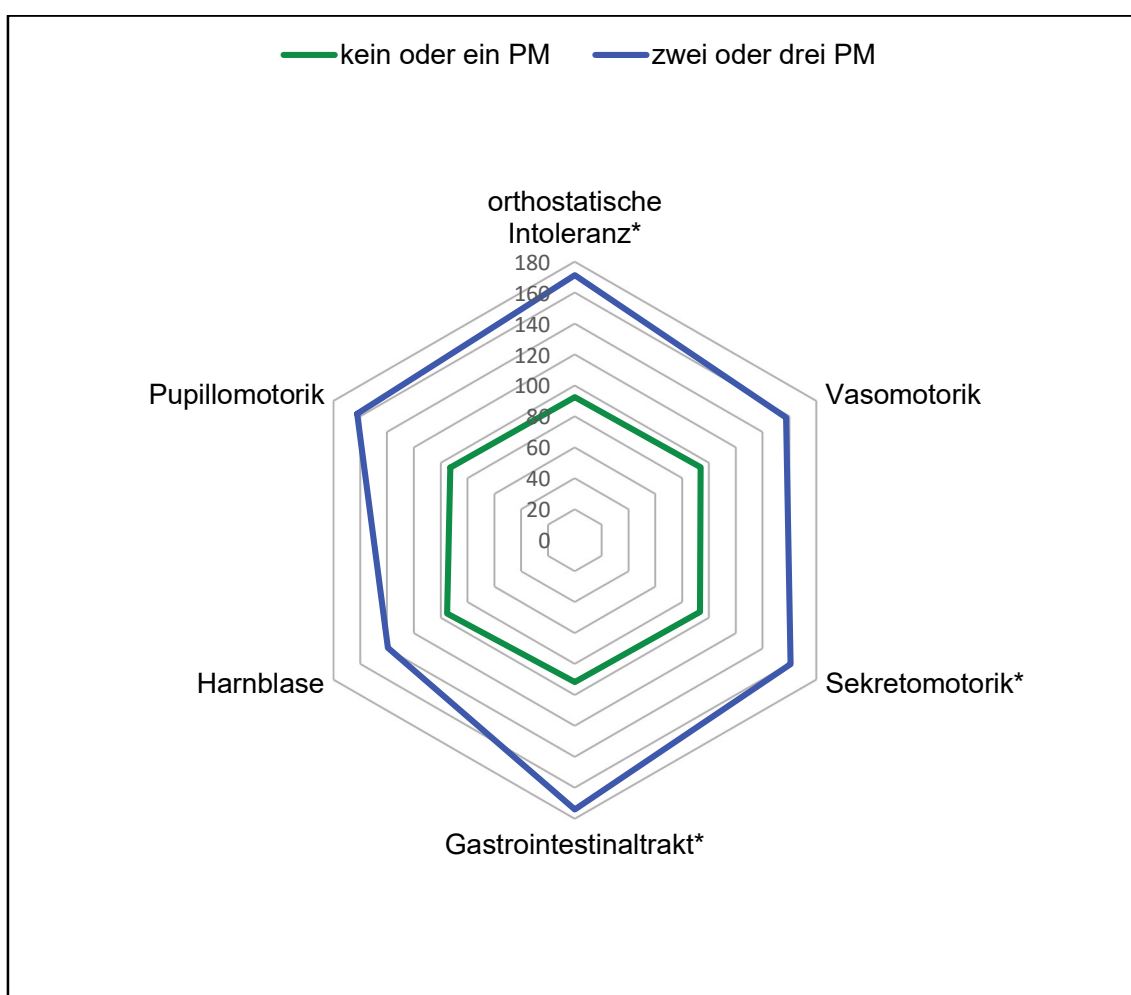


Abbildung 6. Autonome Einschränkungen: Spinnendiagramm für die Mittelwerte der COMPASS 31 Domänen in den beiden Gruppen nach Prodromalmarkern.

Das Spinnendiagramm zeigt die Mittelwerte der Domänen autonomer Dysfunktion des COMPASS 31 für die beiden Gruppen. Die einzelnen Mittelwerte sind in Prozent des nach Gruppengröße gewichteten Mittelwerts der ganzen Kohorte aufgetragen, welcher also 100% entspricht. Die drei Domänen, die im folgenden logistischen Regressionsmodell auf dem 5%-Niveau signifikant waren, sind mittels des Asterisk * markiert. COMPASS 31: *Composite Autonomic Symptom Score 31*. PM: Prodromalmarker.

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen 0 und 1 hinsichtlich der Gesamtpunktschme des COMPASS 31 wurde anschließend in einer binären logistischen Regressionsanalyse genauer untersucht. Die dichotome abhängige Variable war die Gruppenzuteilung nach Anzahl der Prodromalmarker und als unabhängige Variablen gingen die Domänen des COMPASS 31 als Symptome autonomer Dysfunktion sowie Alter und Geschlecht als Kovariablen in die Analyse ein. Durch diese Regressionsanalyse konnte herausgefunden werden, welchen Anteil der Zuordnung zu einer Gruppe autonome Dysfunktion erklären kann und welche der Domänen autonomer Dysfunktion einen statistisch signifikanten Einfluss darauf hat.

Das logistische Regressionsmodell war statistisch signifikant ($p < 0.0005$) und erklärte laut Nagelkerkes R^2 12.0 % der Gruppenzuteilung (Tabelle 7). Drei der Domänen des COMPASS 31, orthostatische Intoleranz ($p = 0.007$), Sekretomotorik ($p = 0.003$) und Gastrointestinaltrakt ($p < 0.0005$), sowie das Alter ($p = 0.004$) waren im Modell signifikant. Höhere Punktschme in diesen Domänen autonomer Dysfunktion und ein höheres Alter waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, in der Gruppe mit zwei oder drei Prodromalmarkern zu sein. Die Werte in der Spalte *Odds Ratio* (OR) in Tabelle 7 zeigen, um welchen Wert die Wahrscheinlichkeit steigt, in der Gruppe mit zwei oder drei Prodromalmarkern zu sein, wenn der Punktwert der entsprechenden Variable ein Punkt höher ist. Die höchste OR erreichte der Symptomkomplex Sekretomotorik (OR 1.26, 95% CI 1.08-1.46).

Tabelle 7. Autonome Einschränkungen und Gruppen nach Prodromalmarkern: Logistische Regressionsanalyse mit den Kovariablen Alter und Geschlecht

B: Regressionskoeffizient B. df: *degrees of freedom*. Fehler: Standardfehler. 95% CI: 95%-Konfidenzintervall mit unterem und oberem Wert. OR: *Odds Ratio*. orthost. Intoleranz: orthostatische Intoleranz. p: p-Wert. Wald: Wald-Test.

	B	Fehler	Wald	df	p	OR	95% CI
Konstante	-6.59	1.24	28.16	1	<0.0005	0.001	1.02-1.09
Orthost. Intoleranz	0.14	0.05	7.25	1	0.007	1.15	1.04-1.28
Sekretomotorik	0.23	0.08	8.98	1	0.003	1.26	1.08-1.46
Gastrointestinaltrakt	0.11	0.03	12.61	1	<0.0005	1.12	1.05-1.19
Alter	0.05	0.02	8.18	1	0.004	1.05	1.02-1.09

Um im zweiten Teil zu untersuchen, ob eine Assoziation zwischen autonomer Dysfunktion und motorischen Symptomen besteht, wurde eine Korrelationsanalyse nach *Spearman* von der Gesamtpunktsumme bzw. den Punktsummen der einzelnen Domänen des COMPASS 31 und dem dritten Teil des UPDRS durchgeführt. Für diese Berechnung wurden die Daten von 931 Proband*innen verwendet.

Sie ergab, dass eine signifikante, sehr schwache, positive Korrelation ($r = 0.07$, $p = 0.043$) zwischen der COMPASS 31 Gesamtpunktsumme und dem UPDRS-III besteht. Von den einzelnen Domänen des COMPASS 31 war nur die Korrelation zwischen der gastrointestinalen Domäne und dem UPDRS-III signifikant ($r = 0.10$, $p = 0.003$), siehe Tabelle 8. Aufgrund dieser Ausgangssituation wurde auf weiterführende Berechnungen mit Regressionsmodellen verzichtet.

Tabelle 8. Autonome Einschränkungen und motorische Symptomatik: Korrelationsanalyse nach *Spearman* von COMPASS 31 und UPDRS-III

Berechnet wurden die Korrelationskoeffizienten nach *Spearman* für die Gesamtpunktsumme sowie die Einzeldomänen des COMPASS 31 und UPDRS-III-Werte. COMPASS 31: *Composite Autonomic Symptom Score 31*. p: p-Wert. r: Korrelationskoeffizient nach *Spearman*. UPDRS-III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III*.

	UPDRS-III
Gesamtpunktsumme COMPASS 31	$r = 0.07$ $p = 0.043$
Orthostatische Intoleranz	$r = 0.04$ $p = 0.25$
Vasomotorik	$r = 0.00$ $p = 0.91$
Sekretomotorik	$r = 0.01$ $p = 0.84$
Gastrointestinaltrakt	$r = 0.10$ $p = 0.003$
Harnblase	$r = 0.04$ $p = 0.26$
Pupillomotorik	$r = 0.03$ $p = 0.30$

4. Diskussion

Diese Arbeit untersuchte im Querschnitt eine große Kohorte älterer Menschen auf Assoziationen von autonomen Einschränkungen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität, Kognition und verschiedenen Markern der Prodromalphase des IPS. Es zeigten sich dabei starke Korrelationen mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, aber kaum Zusammenhänge mit kognitiven Fähigkeiten. Ein besonderer Schwerpunkt wurde – auch aufgrund des Designs der Kohorte und Hinweisen aus der Forschung, dass autonome Störungen bei (prodromalen Stadien des) IPS gehäuft auftreten – auf die Assoziation von autonomen Störungen mit Prodromalmarkern des IPS gelegt. Dabei stellten sich aufschlussreiche Konstellationen dar, die darauf hinweisen könnten, dass das hier für die Erfassung von autonomen Störungen verwendete Messinstrument, i. e. der COMPASS 31, das Potential haben könnte, in ein Panel von Messinstrumenten für die Definition der Prodromalphase des IPS mit aufgenommen zu werden. Die hier kurz zusammengefassten Resultate werden nun im Detail beleuchtet und unter Berücksichtigung der aktuellen Forschungsliteratur diskutiert.

4.1 Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studienhypothese 1: Autonome Einschränkungen korrelieren bei Älteren mit gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Die Gesamtpunktsumme des COMPASS 31 korrelierte signifikant mit dem Wert auf der VAS des EQ-5D-5L. Das zeigt, dass die Präsenz und Stärke autonomer Einschränkungen in toto mit einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammenhängt. Auch für jede der Einzeldomänen orthostatische Intoleranz, Vasomotorik, Sekretomotorik, Gastrointestinaltrakt, Harnblase und Pupillomotorik konnte eine signifikante Korrelation mit dem VAS-Wert gezeigt werden; das bedeutet, dass auch jeder einzelne autonome Symptomkomplex für sich mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Zusammenhang steht.

Zudem wurde der Einfluss autonomer Einschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität quantifiziert: Autonome Einschränkungen erklärten je nach Berücksichtigung weiterer Kofaktoren im statistischen Modell zwischen 20 und 32% der Abweichung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die vier Domänen Harnblase, Gastrointestinaltrakt, orthostatische Intoleranz und Sekretomotorik spielten stabil in beiden Modellen mit verschiedenen Kofaktoren eine Rolle. Die Kofaktoren Alter und aktuell depressive Verstimmung (mittels BDI) wurden in das erstellte Modell aufgrund ihres jeweils eigenen signifikanten Einflusses auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität integriert, während das Geschlecht nicht signifikant war und daher offensichtlich keine relevante Bedeutung für diese Fragestellung hat.

Die oben zusammengefassten Ergebnisse stimmen mit mehreren Studien überein, in denen der Zusammenhang eines einzelnen Symptoms mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht wurde³³⁻⁴⁰. Der gleiche Zusammenhang wurde auch bereits für Patient*innen mit verschiedenen Erkrankungen und in besonderen Lebensumständen belegt⁴²⁻⁵⁰; dafür wurde u. a. auch der Fragebogen COMPASS 31 verwendet⁴⁶ (siehe Kapitel 1.2). Die hier vorgelegte Arbeit zeigt, dass auch bei gesunden Älteren autonome Einschränkungen mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität korrelieren; die Ergebnisse bestätigen somit die Studienhypothese.

Autonome Einschränkungen sind besonders bei Älteren relevant, da ein großer Anteil der älteren Menschen an einem oder mehreren Symptomen einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems leidet und die Prävalenz der meisten Symptome mit dem Alter zunimmt (siehe Kapitel 1.1). Die Ursachen sind vermutlich Veränderungen und degenerative Prozesse im Rahmen des normalen Alterns^{3,4}, aber auch im Kontext von typischerweise im Alter auftretenden, degenerativen Syndromen bzw. Erkrankungen wie Demenz oder IPS zu sehen^{1,2,105}. Weitere Faktoren sind veränderte Lebensumstände und Lebensgewohnheiten des Alters, Komorbiditäten und die Einnahme von (oft mehreren) Medikamenten, die erwünschte oder unerwünschte Wirkungen im autonomen

Nervensystem haben und Risikofaktoren bzw. mitverursachende Faktoren für autonome Einschränkungen darstellen^{15,17,25,33}.

In den letzten Jahren wurde die Relevanz der Tatsache erkannt, dass ein bestimmtes Symptom, ein Syndrom oder eine Krankheit den Menschen auf physischer, psychischer und sozialer Ebene beeinträchtigt. Deshalb hat sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Parameter, der versucht, all diese Aspekte zusammenzufassen, in zahlreichen Fragestellungen und Studien etabliert. Unseres Wissens ist dies die erste Arbeit, die den derart relevanten Zusammenhang von autonomen Einschränkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität für per se ‚gesunde‘ Ältere belegt.

Der Einfluss autonomer Einschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat Konsequenzen für die physische und psychische Gesundheit. Es ist zu vermuten, dass die Betroffenen z. B. bei Mund- oder Augentrockenheit, bei Beschwerden des Gastrointestinaltrakts oder Lichtempfindlichkeit ein körperliches Unwohlsein oder gar Schmerzen verspüren. Die Betroffenen werden sich gedanklich mit ihren Symptomen beschäftigen, könnten befürchten, sich im gesellschaftlichen und öffentlichen Kontext zu blamieren (z. B. Synkope aufgrund orthostatischer Hypotension, Inkontinenz) und sorgen sich möglicherweise, ob eine bedrohliche Krankheit die Ursache sein könnte. Es ist wahrscheinlich, dass sich die Symptome dadurch dauerhaft negativ auf die Stimmung auswirken. Denkbar ist auch, dass sich die Betroffenen in ihren alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt fühlen, weil sie z. B. bei Symptomen des unteren Harntrakts immer in der Nähe einer rasch erreichbaren Toilette sein müssen, und es ihnen nicht mehr möglich ist, ihre soziale Rolle z. B. im Ehrenamt oder als Großmutter oder Großvater auszufüllen. Tatsächlich konnte bei Frauen mit Inkontinenz gezeigt werden, dass die Symptome soziale Isolation verursachen²⁰³ und mit Depression und Angsterkrankungen assoziiert sind²⁰⁴. Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, dass autonome Dysfunktion eine Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet, indem sie den Gesundheitszustand auf psychosozialer Ebene negativ beeinflusst. Eine weitere Studie wertete Obstipation bei älteren Frauen sogar als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität²⁰⁵.

Deshalb ist es in der klinischen Praxis erforderlich, die verschiedenen Auswirkungen autonomer Dysfunktion auf mehrere Lebensbereiche verstärkt ins Bewusstsein zu rücken, bei Älteren – auch bei per se ‚gesunden‘ Älteren! – explizit zu erfragen und Hilfs- und Therapieangebote zu unterbreiten. Maßnahmen und Therapien sind wichtig und relevant für eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was sich daran zeigt, dass der Einfluss autonomer Einschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität so hoch ist. Der hier vorgestellte Zusammenhang sollte in weiteren Studien auf konkrete Auswirkungen auf die Gesundheit, z. B. auf Morbidität, Mortalität und Langzeitfolgen untersucht werden; außerdem besteht offensichtlich großer Bedarf an weiterführender Forschung für effektive Therapien.

Die Korrelationen zwischen den einzelnen Domänen des COMPASS 31 und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind unterschiedlich stark. Die stärksten Korrelationen mit $r > 0.2$ zeigten sich für die Domänen Harnblase, Gastrointestinaltrakt, Sekretomotorik und orthostatische Intoleranz – eben diese wurden auch in die beiden linearen Regressionsmodelle eingeschlossen. Die Domänen Pupillomotorik und Vasomotorik zeigten dagegen schwächere Korrelationen und wurden nur in das erste Modell aufgenommen. Daraus ist zu schließen, dass hauptsächlich die zuerst genannten Symptomkomplexe für den negativen Einfluss autonomer Dysfunktion auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität verantwortlich zeichnen.

Wie lässt sich diese Schwerpunktsetzung erklären? Die Domänen Harnblase, Gastrointestinaltrakt, Sekretomotorik und das Herzkreislaufsystem stellen große Organsysteme des Körpers dar. Symptome wie Harndrang oder orthostatische Intoleranz können vom Bewusstsein vermutlich wesentlich schlechter ‚ignoriert‘ werden als Symptome kleinerer Systeme, und so jegliche anderen Gedanken oder Aktivitäten behindern. Die körperlichen Beschwerden und die möglichen Folgen – z. B. Synkope, Inkontinenz, Schmerzen, Hyperhidrose, plötzlicher Harndrang – können schwer wiegen und besonders im gesellschaftlichen Kontext für die Betroffenen deutlich einschränkend und beschämend sein (z. B. auch Obstipation^{206–208}). Lebensgewohnheiten, -aktivitäten und -stil können den

Symptomen nicht mehr suffizient angepasst werden. Besonders für das Symptom Obstipation gibt es zahlreiche Studien, die bestätigen, dass diese Problematik einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat und welche Faktoren dafür verantwortlich sind^{33–35}. Dieser Zusammenhang wurde auch für orthostatische Hypotension³⁶, Symptome des unteren Harntraktes³⁷, Xerostomie^{39,40} und trockene Augen⁴¹ gezeigt (siehe auch Kapitel 1.2).

In der bestehenden Forschungsliteratur wurde auch beschrieben, dass Symptome der Pupillomotorik (Lichtempfindlichkeit und Fokussierungsstörung) und der Vasomotorik (Vasokonstriktion an Händen/Füßen im Sinne des Raynaud-Syndroms) mit einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität korrelieren³⁸. Diese Symptome haben in dieser Studie vermutlich auch daher einen geringeren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, da sie nicht dauerhaft, sondern nur intermittierend bzw. in bestimmten Situationen präsent sind²⁰⁹; die Frequenz des Auftretens spielt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vermutlich eine größere Rolle. Die Symptome sind dadurch leichter kontrollierbar, kompensierbar und therapierbar – z. B. können Auslösefaktoren wie Kälte für das Raynaud-Syndrom oder grelles Licht für die Lichtempfindlichkeit identifiziert und die Exposition präventiv vermieden werden. Die Betroffenen sind ihren Beschwerden nicht hilflos ausgeliefert, sondern können sie selbst bewältigen und handhaben und fühlen sich in ihrem Lebensalltag deshalb weniger eingeschränkt.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass die unterschiedlich starken Korrelationen der Domänen mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch in der Struktur des COMPASS 31 begründet sein können. Darauf wird in Kapitel 4.4 eingegangen.

Das Alter hatte, nicht überraschend, ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Damit entspricht das Ergebnis anderen Studien, in denen gezeigt wurde, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Alter abnimmt²¹⁰ und dafür vor allem die physische Komponente

ausschlaggebend ist, während die mentale Komponente keine oder nur eine geringe Bedeutung hat²¹¹.

Ursachen für den Zusammenhang von Alter und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind sicherlich in den altersassoziierten bzw. altersbedingten körperlichen Veränderungen vieler Organsysteme zu finden. Beispiele dafür sind eine langsamere Wundheilungsfunktion der Haut und im muskuloskelettalen System der Verlust von Muskelmasse, die Zunahme des Körperfetts, die Verminderung der Knochendichte und degenerative Gelenksveränderungen, welche alle zu genereller Kraftverminderung und schnellerer Ermüdung führen²¹². Die Schlafarchitektur zeichnet sich bei Älteren durch insgesamt weniger REM-Schlafphasen und eine verminderte Schlafeffizienz aus²¹³. Auch im Bereich der Sensorik und Sensibilität gibt es zahlreiche Veränderungen wie Presbyopie, Katarakt, Presbyakusis, reduziertes Riechvermögen, reduzierter Geschmackssinn und eine verminderte Oberflächensensibilität und Propriozeption²¹⁴. Die meisten Veränderungen sind zunächst durch das Altern des Körpers bedingt und im Wesentlichen physiologisch, abhängig von der Ausprägung können sie mit fließenden Übergängen aber auch pathologische Ausmaße annehmen. Die körperlichen Veränderungen implizieren Einschränkungen im Alltag und Abhängigkeiten von Hilfsmitteln und anderen Menschen.

Auch die soziale Lebenssituation verändert sich im Alter noch einmal stark, z. B. wenn die erwachsenen Kinder wegziehen, der Berufsalltag endet oder Freund*innen, Verwandte oder die*der Partner*in sterben.

Bei Älteren ist die „maximale potenzielle Leistung“ niedriger; die „1%-Regel“ schätzt, dass die funktionelle Reservekapazität eines Organsystems mit jedem Jahr um etwa 1% abnimmt²¹². Das bedeutet, dass Ältere deutlich vulnerabler gegenüber Stress, Verletzungen, Unfällen und Krankheiten sind²¹² und sich davon langsamer erholen.

Das Geschlecht hatte dagegen keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der Forschungsliteratur wurde ein bestehender Zusammenhang in dem Sinne, dass Frauen eine schlechtere

gesundheitsbezogene Lebensqualität haben als Männer, zwar durchaus beschrieben^{210,211}. Diese Studien stammen aber aus Brasilien und China, wo die gesellschaftlichen Strukturen und das Verhältnis zwischen den Geschlechtern von den aktuell in Deutschland herrschenden Verhältnissen deutlich abweichen und deshalb nicht miteinander zu vergleichen sind. Die fehlende Relevanz des Faktors Geschlecht für die Variabilität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Älteren entspricht dem Eindruck, dass Mann und Frau unter den gesunden Älteren in unserer Gesellschaft relativ gleichgestellt sind.

Das Modell mit dem Kofaktor BDI erklärte im Vergleich zum Modell ohne BDI 12% mehr Variabilität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Anteil des BDI an der durch autonome Dysfunktion erklärten Abweichung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist also relativ groß, was darauf hindeutet, dass die aktuelle Stimmung der Proband*innen einen großen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität – oder das Ausfüllen des Fragebogens – hat. Die Beziehung zwischen Depressivität, autonomer Dysfunktion und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist allerdings komplexer und mehrschichtiger als die Modelle vermuten lassen.

Zuerst ist zu erwähnen, dass Personen, die einen hohen Punktwert im BDI erreichen – also beim Ausfüllen des Fragebogens sehr wahrscheinlich an einer depressiven oder ‚schlechten‘ Stimmung leiden –, vermutlich auch dazu neigen, autonome Symptome wahrzunehmen. Weiter ist aber durchaus auch anzunehmen, dass es Zusammenhänge zwischen stimmungsassoziierten Aspekten und autonomen Domänen gibt.

Prinzipiell werden endogene und exogene Depressionen bzw. Einflussfaktoren für Depressivität unterschieden. Endogene Einflussfaktoren sind beispielsweise individuelle Resilienz und die genetische Konstellation; exogene Faktoren sind u. a. schwierige Lebensumstände, traumatisierende Lebensereignisse und gesundheitliche Beschwerden bzw. Krankheiten, worunter auch autonome Einschränkungen fallen. Eine Schwäche des BDI, eines sehr sensitiven, aber wenig spezifischen Testinstruments für Depressivität, ist, dass er nur das ‚Ergebnis‘ Depressivität erfasst, sodass endogene und exogene Einflussfaktoren

statistisch nicht voneinander separiert gemessen werden können. Es liegt nahe, dass sowohl endogene als auch exogene Faktoren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Auf die vorliegenden Ergebnisse angewandt bedeutet das, dass zum einen zu vermuten ist, dass sich die Präsenz autonomer Einschränkungen direkt negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt (z. B. durch Einschränkungen sozialer und gesellschaftlicher Art, körperliches Unwohlsein und Beschwerden etc.); zudem aber ist es möglich, dass es (auch) funktionelle und/oder anatomische Zusammenhänge zwischen dem autonomen Nervensystem und der Stimmungslage gibt.

Einen häufig beschriebenen funktionellen Zusammenhang stellt die Assoziation von Depression mit einer erniedrigten Herzratenvariabilität dar; dabei korrelieren Depressionsschwere und Herzratenvariabilität negativ²¹⁵. Das ist vermutlich Ausdruck dafür, dass die Depression mit erheblichen Veränderungen der Aktivität und des Gleichgewichts der beiden Anteile des autonomen Nervensystems assoziiert ist. Der Sympathikus, der die Leistungsfähigkeit des Körpers z. B. bei einer Stressantwort erhöht, ist aktiver, während die Aktivität des Parasympathikus vermindert ist²¹⁶. Physiologischerweise ist der Parasympathikus für die Regeneration des Körpers zuständig und seine Aktivität kann den Herausforderungen der Umwelt sehr rasch adäquat angepasst werden; er sorgt also im gesunden Zustand durch eine hohe Flexibilität für eine gute physische und psychische Funktionalität²¹⁷.

Im Folgenden werden zwei Theorien erläutert, die neuroanatomische und neurophysiologische Zusammenhänge zwischen dem autonomen Nervensystem und der Psychopathologie der Depression aufzeigen.

Die ‚Polyvagale Theorie‘ von Porges fußt darauf, dass der N. vagus aus zwei phylogenetisch verschiedenen Anteilen besteht²¹⁸. Während der Anteil aus dem Ncl. dorsalis n. vagi reflektorisch viszerale Funktionen reguliert, ist der Anteil des Ncl. ambiguus aktiv an Aufmerksamkeits-, Emotions- und Kommunikationsprozessen beteiligt. Porges schreibt, dass viszerale Efferenzen aus dem Ncl. ambiguus zu Herz, Bronchien, Ösophagus, Pharynx, weichem Gaumen und Larynx ziehen und mit den Kerngebieten des N. facialis und

N. trigeminus interagieren²¹⁸. Ein solcher sogenannter „ventraler vagaler Komplex“ aus Kernen der drei genannten Hirnnerven ist u. a. für die Funktionen Vokalisierung, Mimik, Kauen, Schlucken, Kopfdrehung und die kardiale Kontrolle zuständig; diese Funktionen sind wesentliche Bestandteile von Emotion, Kommunikation und im weitesten Sinne auch Sozialverhalten²¹⁸. Das vagale System gehört zum Parasympathikus, dessen generelle Aktivität bei der Depression vermindert ist²¹⁶ (siehe oben). Eine eingeschränkte parasympathische Funktion bedeutet also, dass die Anpassung an und die Reaktion auf eine neue Situation verlangsamt ist und dass vor dem Hintergrund der ‚Polyvagalen Theorie‘ von Porges davon nicht nur autonome Mechanismen wie die Herzfrequenz, sondern auch die komplexen Systeme Emotion, Kommunikation und Sozialverhalten betroffen sind (und zwar vermindert, verlangsamt und unflexibel)²¹⁷. Zur Symptomatik der Depression können Antriebsmangel, ein verarmter oder abgeflachter Affekt und eine verminderte Schwingungsfähigkeit gehören; oft ist auch eine hypomotorische Mimik und Okulomotorik sowie ein verändertes Sozialverhalten zu beobachten. Diese Symptome passen zu den erwarteten Veränderungen bei einer „vagalen Dysfunktion“²¹⁷ und lassen über das vagale System einen Zusammenhang zwischen autonomen Veränderungen und Depression herstellen. Einen bestätigenden Hinweis stellt die heute therapeutisch angewandte Stimulation des N. vagus bei depressiven Menschen dar²¹⁹.

Die ‚Theorie der neuroviszeralen Integration‘ von Thayer widerspricht der ‚Polyvagalen Theorie‘ keineswegs, sondern integriert diese in einen größeren Rahmen. Thayer beschreibt ein dynamisches, funktionelles und strukturelles Netzwerk, das die regulativen Systeme von Aufmerksamkeit und Emotion sowie das autonome System vereint²²⁰. Dieses Netzwerk ermöglicht durch reziproke Interaktionen verschiedener kortikaler und subkortikaler Gehirnregionen (u. a. Cortex präfrontalis, anteriorer Gyrus cinguli, Inselrinde, Amygdala, Hypothalamus, periaquäduktales Grau, Ncl. ambiguus) mit dem vagalen System und den Antworten des emotionalen, autonomen und endokrinen Systems die Initiierung eines angemessenen „zielgerichteten Verhaltens“ auf einen Stimulus^{52,220}. Dabei sind Inhibitionsmechanismen wichtig, die die Unterbrechung

des aktuellen Verhaltens und die flexible und rasche Anpassung an die aktuelle Situation ermöglichen. Sind diese Mechanismen bei affektiven Erkrankungen wie der Depression geschädigt („Disinhibition“), ist die Anpassungsfähigkeit und Flexibilität verringert²²⁰.

Diese beiden Modelle zeigen, dass das autonome Nervensystem und die Aufmerksamkeits- und Emotionsregulation keineswegs zwei vollständig getrennte Systeme darstellen, sondern miteinander verflochten sind, sich gegenseitig beeinflussen und interagieren. Bis jetzt werden die komplexen Zusammenhänge nur im Ansatz verstanden und es sind weitere Untersuchungen nötig, um vollkommen zu verstehen, wie eine aktuell depressive Verstimmung auf den Zusammenhang von autonomen Einschränkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität wirkt.

4.2 Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit Kognition

Studienhypothese 2: Autonome Einschränkungen korrelieren bei Älteren mit globaler Kognition und kognitiver Flexibilität.

Zwischen der Gesamtpunktschnee des COMPASS 31 und dem MoCA konnte kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden. Von den einzelnen Domänen korrelierte nur die Vasomotorik-Domäne mit $r = -0.11$ ($p = 0.002$) zwar signifikant, aber sehr schwach mit dem MoCA. Eine (patho-)physiologische Rationale für den Zusammenhang von Vasomotorik und globaler Kognition ließ sich in einer aktuellen Literaturrecherche nicht finden. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in dieser Kohorte autonome Einschränkungen nicht mit der global-kognitiven Leistung korrelierten.

Auch der Zusammenhang zwischen der Gesamtpunktschnee des COMPASS 31 und dem Delta-TMT-Wert sowie die Zusammenhänge zwischen den COMPASS 31 Einzeldomänen und dem Delta-TMT-Wert waren nicht signifikant. Damit korrelierten in unserer Kohorte autonome Einschränkungen auch nicht mit exekutiven Funktionen.

In der TREND-Studienkohorte von gesunden Älteren wurde also kein Zusammenhang zwischen autonomen Einschränkungen und Kognition beobachtet und die zweite Studienhypothese kann nicht bestätigt werden.

Ergebnisse früherer Studien⁵³⁻⁵⁹ (siehe auch Kapitel 1.3) hätten diesen Zusammenhang aber durchaus erwarten lassen. Dass der Zusammenhang autonomer Dysfunktion mit Kognition in dieser Arbeit nicht bestätigt werden kann, könnte daran liegen, dass der COMPASS 31 ein Fragebogen ist, der das Erleben der Proband*innen und deren subjektive Einschätzungen erhebt. In anderen Studien dagegen wurden autonome Funktionen teilweise auch apparativ untersucht und so objektiviert z. B. mittels des Parameters Herzratenvariabilität⁵³⁻⁵⁶. Zudem könnte sich eine mögliche eingeschränkte kognitive Leistung auf das Erleben der autonomen Symptome auswirken und das Ergebnis zusätzlich beeinflussen.

Kürzlich konnten wir in der TREND-Studie feststellen, dass die Priorisierungsstrategie für *dual tasking* bei Älteren u. a. von der kognitiven Flexibilitätsleistung (Delta-TMT als Maß dafür) abhängt²²¹; es ist möglich, dass die kognitive Flexibilität auch auf die Priorisierung des Erlebens Einfluss hat. Es könnte also gut sein, dass auch die Proband*innen der TREND-Studie mit schlechter kognitiver Leistung autonome Symptome haben, diese aber nicht bemerken.

Möglicherweise war aber auch die Schwankung von Kognition und autonomen Störungen in der eher gesunden Kohorte nicht hoch genug. Es ist davon auszugehen, dass der Zusammenhang desto stärker ausgeprägt ist, je schwerer die autonome Dysfunktion bzw. die kognitive Leistungsverminderung ist. In der TREND-Studienkohorte gibt es verhältnismäßig wenige Proband*innen mit schweren autonomen Symptomen und/oder schlechter Kognition, sodass das Ergebnis möglicherweise nicht repräsentativ ist. Es lässt sich jedoch festhalten, dass bei ‚relativ gesunden Älteren‘ eine relevante Assoziation zwischen der Kognition und dem autonomen System eher unwahrscheinlich ist.

4.3 Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit der Anzahl an Prodromalmarkern für das Idiopathische Parkinsonsyndrom sowie der motorischen Symptomatik

Studienhypothese 3: Autonome Einschränkungen korrelieren bei Älteren mit der Anzahl an Prodromalmarkern für das IPS sowie der motorischen Symptomatik.

Die beiden aus der Gesamtkohorte gebildeten Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Gesamtpunktzahl des COMPASS 31 signifikant; die Gruppe 1 mit zwei oder drei Prodromalmarkern hatte im Median eine deutlich höhere Punktzahl als die Gruppe 0 mit keinem oder einem Prodromalmarker. Auch die Mittelwerte aller Einzeldomänen des COMPASS 31 waren in Gruppe 1 höher als in Gruppe 0. Das bedeutet, dass es einen Zusammenhang zwischen autonomer Dysfunktion und der vorliegenden Anzahl an Prodromalmarkern gibt und dass die Proband*innen mit zwei oder drei Prodromalmarkern im statistischen Mittel mehr bzw. schwerere autonome Einschränkungen erleben als die mit keinem oder einem Prodromalmarker.

Mithilfe der binären logistischen Regressionsanalyse konnten die Stärke des Zusammenhangs autonomer Einschränkungen mit Prodromalmarkern quantifiziert und die signifikanten Einflussfaktoren identifiziert werden: Autonome Dysfunktion erklärte im Regressionsmodell 12% der Zuteilung zu einer Gruppe. Die drei Domänen orthostatische Intoleranz, Sekretomotorik und Gastrointestinaltrakt sowie der Kofaktor Alter hatten einen signifikanten Einfluss auf die Gruppenzuteilung und wurden in das Modell integriert, während die anderen Domänen (Harnblase, Pupillomotorik, Vasomotorik) und der Kofaktor Geschlecht keine signifikante Bedeutung hatten. Mehr bzw. stärkere Symptome in den Bereichen Orthostase, Sekretomotorik und Gastrointestinaltrakt sowie ein höheres Alter sind in dieser Studie daher mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, in der Gruppe 1 (i. e. die Gruppe mit mehr Prodromalmarkern, einhergehend mit einem erhöhten Risiko für ein zukünftiges IPS¹⁹⁵) zu sein.

Es könnte sein, dass das Auftreten autonomer Dysfunktion mit dem gehäuften Vorhandensein von Prodromalmarkern für das IPS tatsächlich in krankheitsrelevantem Zusammenhang steht.

Das IPS ist eine Multisystemkrankheit, die sich u. a. auch im peripheren autonomen und im enterischen Nervensystem primär mit Symptomen^{1,105}, aber auch mit den für das IPS charakteristischen α -Syn-Ablagerungen manifestiert^{136–148}. Tatsächlich wurden histopathologische Befunde von α -Syn schon bei

retrospektiv in der Prodromalphase des IPS befindlichen Proband*innen gefunden^{140,147,155,156}.

Dem entsprechen einige Studien, die zeigen, dass bereits in dieser frühen Phase autonome Symptome bei zukünftigen Kranken häufiger als bei gesund Bleibenden festzustellen sind^{88,151,153,154}. Schrag et al. untersuchten eine große Kohorte von IPS-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen in Großbritannien und verglichen die beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens verschiedener Symptome zwei, fünf und zehn Jahre vor der Diagnosestellung⁸⁸. Dabei stellten sie fest, dass neben neuropsychiatrischen Störungen und leichten motorischen Symptomen auch einige autonome Symptome – Obstipation, Schwindel, Hypotension, erektile Dysfunktion und Symptome des unteren Harntrakts – in der Gruppe der Patient*innen, bei denen zwei bzw. fünf Jahre (und für Obstipation sogar zehn Jahre) später ein IPS diagnostiziert wurde, häufiger auftraten⁸⁸. Patient*innen mit idiopathischer RBD haben ein hohes Risiko, in den nächsten zehn Jahren eine Synukleinopathie zu entwickeln und eignen sich deshalb als Hochrisikokohorte gut, um die Entwicklung des IPS (und der Demenz mit Lewy-Körpern) zu beobachten und Prodromalmarker zu identifizieren. Ferini-Strambi et al. zeigen, dass Patient*innen mit idiopathischer RBD mehr autonome Symptome als gesunde Kontrollproband*innen haben; signifikante Unterschiede gibt es für gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptome sowie für Symptome des unteren Harntrakts²²². Postuma et al. fanden heraus, dass Patient*innen mit RBD, die dann im Verlauf einen Parkinsonismus oder eine Demenz entwickelten, in den fünf Jahren vor Diagnosestellung einen höheren systolischen Blutdruckabfall bei Orthostase, häufiger Symptome des unteren Harntrakts, erektile Dysfunktion und Obstipation hatten¹⁵¹. Mit einer linearen Regressionsanalyse schätzen sie, dass die genannten autonomen Symptome eine Prodromalphase zwischen zehn und 20 Jahren haben¹⁵¹. Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis kommt eine Studie, in der IPS-Patient*innen und gesunde Kontrollproband*innen retrospektiv zum Vorhandensein mehrerer nicht-motorischer Symptome befragt wurden und diese ein erstes Auftreten der Symptome im Mittel zwischen zehn und 20 Jahren vor Diagnosestellung angaben¹⁵⁴. Die Ergebnisse dieser früheren Studien lassen vermuten, dass

autonome Dysfunktion in der Prodromalphase des IPS eine wichtige Rolle spielt und sehr früh im Verlauf auftritt.

Prodromalmarker wie Depression, Hyposmie und RBD sind Symptome oder Marker, die Ausdruck eines neurodegenerativen Prozesses sein können und die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines IPS erhöhen. Besonders die Kombination von zwei oder mehr Markern erhöht das Risiko, an IPS zu erkranken, deutlich¹⁹⁵ (siehe auch Kapitel 2.5). Das Ergebnis der hier diskutierten Arbeit zeigt, dass in der Gruppe mit zwei oder drei Prodromalmarkern autonome Einschränkungen im statistischen Mittel signifikant stärker auftraten. Vor dem Hintergrund der bestehenden Studien bestätigen die Ergebnisse, dass auch autonome Dysfunktion für das Erkrankungsrisiko und den Erkrankungsverlauf des IPS von Bedeutung sein kann, und deuten darauf hin, dass autonome Dysfunktion als eigenständiger Prodromalmarker für das IPS Potenzial in der Früherkennung hat.

In den MDS-Forschungskriterien für die Prodromalphase des IPS von 2015 sind bereits vier konkrete autonome Symptome enthalten: Obstipation, symptomatische Hypotension, schwere erektile Dysfunktion und urologische Dysfunktion¹⁴⁹. Es ist also weitgehend anerkannt, dass autonome Einschränkungen als Marker für die Prodromalphase des IPS großes Potenzial aufweisen. Autonome Dysfunktion, wie sie die Gesamtpunktzahl des COMPASS 31 ausdrückt, umfasst das autonome Nervensystem mehrerer Organsysteme und Funktionen als Ganzes. Es wurden aber auch die sechs Einzeldomänen des COMPASS 31 betrachtet, welche die Symptome jeweils eines einzelnen Systems zusammenfassen und von denen Sekretomotorik, Gastrointestinaltrakt und orthostatische Intoleranz mit signifikantem Einfluss auf die Gruppenzuteilung in das Regressionsmodell eingeschlossen wurden.

Im Unterschied dazu sind in den MDS-Forschungskriterien statt Systemen einzelne Symptome benannt: Das Kriterium der symptomatischen Hypotension kann der COMPASS-31-Domäne orthostatische Intoleranz, das Kriterium Obstipation der Domäne Gastrointestinaltrakt und das Kriterium urologische Dysfunktion der Domäne Harnblase zugeordnet werden. Es fällt auf, dass die

beiden zuerst genannten Symptome zu Domänen gehören, die in den hier durchgeführten Analysen einen signifikanten Einfluss zeigten, während die Domäne Harnblase nicht in das Modell integriert wurde. Schwere erektile Dysfunktion wird im COMPASS 31 nicht abgefragt. In den MDS-Kriterien dagegen ist kein Symptom enthalten, das die Sekretomotorik-Domäne vertreten würde, die sich in unserem Modell als ‚am signifikantesten‘ zeigte.

Dieser Vergleich der einzelnen Symptome bzw. Domänen ist nur bedingt aussagekräftig, denn im COMPASS 31 setzt sich fast jede Domäne aus der Erhebung mehrerer Symptome zusammen (z. B. für die Domäne Gastrointestinaltrakt Völlegefühl, Vomitus, Schmerzen, Durchfall und Obstipation) und die Punktzahl spiegelt lediglich die Summe der Symptome wider (Anzahl bzw. Schwere), nennt aber nicht das Symptom bzw. die Symptome. Zudem werden oft gegensätzliche Ausprägungen einer Fehlfunktion abgefragt (z. B. zu viel oder zu wenig schwitzen). Aus diesem Grund kann nicht sicher gesagt werden, dass eine hohe Punktzahl in der Domäne Gastrointestinaltrakt das häufige Auftreten des Symptoms Obstipation bedeutet. Das Ziel des Fragebogens COMPASS 31 ist es aber nicht, explizit einzelne Symptome herauszufiltern, sondern breit und unvoreingenommen Einschränkungen unterschiedlicher Art verschiedener Organ- und Funktionssysteme, die aus einer ‚Fehlfunktion‘ des autonomen Nervensystems resultieren, zu erheben und zu quantifizieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen insgesamt deutlich, dass mehrere Organsysteme von symptomatischen Veränderungen betroffen sind und in der Tendenz sind dies auch vorwiegend diejenigen, für die bereits Hinweise bestehen. Es ist möglich, dass die Symptome des Gastrointestinaltrakts und der orthostatischen Intoleranz, die ja sowohl im hier vorgestellten Modell als auch in den MDS-Forschungskriterien enthalten sind, den Proband*innen subjektiv am meisten auffallen und sie am stärksten beeinträchtigen. Möglicherweise sind diese aber auch tatsächlich besonders ausgeprägt und für die Prodromalphase des IPS bedeutender als andere.

Die Wichtigkeit des gastrointestinalen und des kardiovaskulären Systems bestätigen die Ergebnisse einer Studie, die Hochrisiko-Proband*innen für das IPS (Kriterien: Hyperechogenität der Substantia nigra plus ein motorisches

Kardinalsymptom oder zwei der folgenden Prodromalmarker: Hyposmie, Lebenszeit-Depression, einseitiger reduzierter Armschwung, positive Familienanamnese) mit gesunden Kontrollproband*innen verglichen. Kumulativ hatten die Hochrisiko-Proband*innen mehr autonome Dysfunktion; konkret wurden für Darmfunktionsstörungen, Blasenfunktionsstörungen und einen diastolischen Blutdruckabfall signifikant höhere Werte gefunden, zudem, wenn auch nicht signifikant, mehr orthostatische Symptome²²³.

In die Regressionsanalyse der vorliegenden Arbeit wurde der Kofaktor Alter eingeschlossen. Das bedeutet, dass neben den drei Domänen des COMPASS 31 auch das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Zuteilung zu einer der beiden Gruppen hat. Dieser Befund ist plausibel zu erklären und passt zu den Ergebnissen von Prävalenzstudien, denn das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung und hat als solche eine mit dem Alter steigende Prävalenz⁶⁵.

Dagegen spielte das Geschlecht keine signifikante Rolle im Regressionsmodell. Die MDS-Forschungskriterien für die Prodromalphase des IPS von 2015 zählen ein männliches Geschlecht durchaus zu den Risikofaktoren (1.5-fach erhöht)¹⁴⁹ und eine französische Prävalenzstudie fand höhere Prävalenzen für Männer als für Frauen⁶⁷. Eine Metaanalyse von Pringsheim zeigte dagegen lediglich für die Altersgruppe 50-59 Jahre einen signifikanten Unterschied in der Prävalenz zwischen den Geschlechtern, für die anderen Altersgruppen hingegen keinen⁶⁵. Dass das Geschlecht in dieser Arbeit keine signifikante Rolle spielte, könnte darauf hindeuten, dass dieser Unterschied in der Prodromalphase noch nicht existiert, die Prodromalphase bei Frauen länger als bei Männern dauert oder bei Frauen seltener zu einem klinisch manifesten IPS führt. Es könnte auch sein, dass die Gruppe mit zwei oder drei Prodromalmarkern – also die Gruppe mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein IPS – zu klein war, um einen entsprechenden Unterschied feststellen zu können.

Ein weiterer Prodromalmarker der MDS-Forschungskriterien ist eine subtile motorische Symptomatik. Die deshalb ebenfalls durchgeführte Korrelationsanalyse ergab, dass in der TREND-Kohorte die Gesamtpunktzahl des COMPASS 31 mit dem UPDRS-III schwach, aber signifikant korrelierte. Von den Einzeldomänen zeigte sich nur für die gastrointestinale Domäne eine signifikante Korrelation mit dem UPDRS-III. Daraus lassen sich zwei Überlegungen ableiten: Die Symptome des Gastrointestinaltrakts könnten die hier relevantesten autonomen Einschränkungen darstellen. Dafür spricht, dass Obstipation sehr früh im Verlauf der Prodromalphase – nämlich vermutlich zehn bis 20 Jahre vor Diagnosestellung – auftritt und damit eines der ersten autonomen Symptome ist^{88,151,154}. Der Zusammenhang könnte auch darauf hindeuten, dass die gastrointestinalen Symptome den motorischen bzw. den prodromalen motorischen Symptomen am nächsten sind. Eine ältere Studie aus dem Jahr 2001 untersuchte den Zusammenhang zwischen der Defäkationsfrequenz und der Erkrankungswahrscheinlichkeit für IPS: Probanden mit einer Defäkationsfrequenz weniger als ein Mal täglich hatten im Vergleich zu Probanden mit einer Defäkationsfrequenz von mindestens einmal täglich in den ersten zwölf Jahren ein 2.9-faches Risiko am IPS zu erkranken²²⁴. Zudem wurde gezeigt, dass die Präsenz von Obstipation auch mehr als 20 Jahre vor Diagnosestellung mit einem erhöhten Risiko für ein IPS assoziiert ist²²⁵. Schrag et al. beobachteten ebenfalls den Zusammenhang von Gastrointestinaltrakt und Motorik; die ersten Symptome zehn Jahre vor der Diagnose, die bei zukünftigen IPS-Patient*innen häufiger als bei gesunden Kontrollproband*innen auftraten, waren Tremor und Obstipation⁸⁸. Diese Befunde zeigen, dass gastrointestinale Symptome mit motorischen Symptomen und der klinischen Präsentation des IPS zusammenhängen und assoziiert sind. Sie deuten darauf hin, dass Obstipation eine Manifestation des Parkinson'schen neurodegenerativen Prozesses ist.

Die Ergebnisse könnten aber auch so interpretiert werden, dass der Zusammenhang autonomer Dysfunktion mit Prodromalmarkern für das IPS konstitutionell ist, also anlagebedingt, d. h. quasi von Geburt an besteht und die Variablen nicht voneinander unabhängig sind. Solch ein konstitutioneller

Zusammenhang würde unabhängig von der Entwicklung eines IPS bestehen und die Ergebnisse hätten keine Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese und des (prä-)klinischen Verlaufs – insbesondere der Prodromalphase – des IPS. In diesem Kontext könnten die in dieser Arbeit sogenannten Prodromalmarker Depression, Hyposmie und RBD nicht mehr als Prodromalmarker für das IPS betrachtet werden, sondern müssten isoliert und unabhängig als eigenständige Krankheiten bzw. Dysfunktionen gelten. Wenn die Ergebnisse tatsächlich Ausdruck eines konstitutionellen Zusammenhangs wären, so müsste der Zusammenhang über die Zeit stabil bleiben. Um diese Möglichkeit zu überprüfen, zu bestätigen oder zu widerlegen, müsste der beobachtete Zusammenhang über einen längeren Zeitraum z. B. in einem Längsschnittstudiendesign beobachtet werden.

4.4 Methodische Kritik und Limitationen

Einige Limitationen dieser Arbeit liegen in der Natur des verwendeten Fragebogens COMPASS 31. Zunächst ist zu betonen, dass der COMPASS 31 anamnestisch verschiedene Symptome abfragt und damit das subjektive Empfinden und Erleben der*des Proband*in widerspiegelt. Der Fragebogen kann keine Ursachen oder Störfaktoren identifizieren wie beispielsweise medikamentenbedingte Nebenwirkungen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten (spielt v. a. für gastrointestinale Symptome eine Rolle), Klimakterium, Erkrankungen wie benigne Prostata-Hyperplasie, Sjögren-Syndrom, Tumore und weitere Augen- und Autoimmunerkrankungen. Eine Differenzierung von oder ein Zusammenhang mit Symptomen einer möglichen Prodromalphase eines IPS ist also weder gesichert auszuschließen noch zu belegen.

Eine weitere intrinsische Schwäche des COMPASS 31 für die Verwendung in dieser Arbeit ist, dass für jede Domäne verschiedene, teilweise ‚gegensätzliche‘ Symptome abgefragt und unter einer Domäne subsummiert werden. Er eignet sich durchaus dafür, kumulative autonome Dysfunktion einzuschätzen sowie festzustellen, welche autonomen Systeme betroffen sind; er ist aber nicht mit dem Ziel konzipiert worden, konkrete Symptome zu benennen. Außerdem wurde der COMPASS 31 unseres Wissens noch nicht für die Erforschung

neurodegenerativer Erkrankungen eingesetzt. Es ist nicht gesichert, ob die einzelnen Domänen des COMPASS 31 die Symptomkomplexe für neurodegenerative Erkrankungen miteinander vergleichbar repräsentieren. Es sind weitere Untersuchungen von Patient*innen und Risiko-Proband*innen mit bzw. für das IPS und Demenz mit dem COMPASS 31 erforderlich, um darüber zuverlässige Aussagen treffen zu können.

Es wäre interessant, nun in einem zweiten Schritt die aufgezeigten Zusammenhänge mit apparativen Messungen der autonomen Dysfunktion zu untersuchen. Das könnte die Frage beantworten, ob es sich hier im Wesentlichen um subjektive Einschränkungen oder auch um objektivierbare Defizite handelt.

Weitere Limitationen liegen in der TREND-Studie begründet. So ist die Studienpopulation der TREND-Studie sehr heterogen, was den Gesundheitszustand betrifft, und umfasst eine große Altersspanne von 34 Jahren. Diese Heterogenität beschränkt sicherlich die Aussagekraft der Ergebnisse für eine bestimmte Altersgruppe oder ein anders definiertes Kollektiv. Beide Faktoren bieten aber auch die Chance, ‚die Älteren‘ einer globalen Gesamtpopulation zu untersuchen und eine Tendenz aufzuzeigen, was in dieser Arbeit auch entsprechend abgebildet werden konnte.

Limitierend ist zudem, dass die Daten als Querschnittsdesign analysiert wurden. Bei längerer Beobachtung der Proband*innen könnte man herausfinden, wie sich die Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch autonome Einschränkungen im Verlauf gestaltet und entwickelt. Außerdem könnte die dritte Studienhypothese eindeutiger bestätigt oder widerlegt werden, wenn man im Verlauf untersuchen würde, ob in der Gruppe mit zwei oder drei Prodromalmarkern und mehr autonomer Dysfunktion im Vergleich mit der anderen Gruppe tatsächlich mehr Proband*innen ein IPS entwickeln. Bemerkenswert ist aber, dass die Proband*innen auch eine andere neurodegenerative Erkrankung als das IPS, z. B. eine Demenz oder ein atypisches Parkinson-Syndrom, entwickeln könnten.

4.5 Fazit und Ausblick

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass autonome Einschränkungen für das Leben älterer Menschen von großer Relevanz sind und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ungünstig beeinflussen. Da Symptome autonomer Dysfunktion aber paradoxerweise gerade heutzutage in unserer aufgeklärten, leistungsorientierten Gesellschaft immer noch schambesetzt sind, ist die Thematisierung möglicher Beschwerden von ärztlicher Seite als erstem Schritt unbedingt notwendig. Denn therapiert werden kann nur, was auch bekannt ist. Für einige der autonomen Einschränkungen gibt es einfache, günstige und unkomplizierte Hilfsmittel und Therapiemöglichkeiten, die aber – so lässt sich aus den Ergebnissen schlussfolgern – eine wesentliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten würden.

Sehr interessant und mit bereits veröffentlichten Theorien^{218,220} übereinstimmend ist die in diesen Zusammenhang verflochtene Rolle der aktuellen Stimmung. Von weiteren Untersuchungen zu den (patho-)physiologischen und anatomischen Gegebenheiten werden aufschlussreiche Ergebnisse erwartet. Praktische Relevanz hat diese Beobachtung schon jetzt beispielsweise im Kontext der Depressionstherapie, welche häufig bei älteren Menschen eingesetzt wird.

Der Zusammenhang von autonomen Einschränkungen und Kognition konnte für unsere Kohorte nicht gezeigt werden. Da in der Literatur aber einige Hinweise dafür bestehen, sollten in einer Kohorte mit ‚kränkeren‘ Menschen und/oder mit objektiven Messmethoden für autonome Dysfunktion weitere Untersuchungen stattfinden, um dazu allgemeingültige Aussagen treffen zu können.

Je mehr wir über die Prodromalphase neurodegenerativer Erkrankungen wie das IPS wissen, desto besser können wir die Entstehung, die pathologischen Mechanismen und den Verlauf der Erkrankung nachvollziehen und verstehen. Dann wird es vielleicht eines Tages möglich sein, die Erkrankung zu heilen – oder zumindest wirkungsvollere, nebenwirkungsärmere und besser verträglichere Therapien zu entwickeln.

Inzwischen ist praktisch uneingeschränkt anerkannt, dass das IPS als Multisystemerkrankung zahlreiche Körperfunktionen betreffen kann. Schon in der Prodromalphase wird die Beteiligung verschiedener Systeme durch die sogenannten Prodromalmarker repräsentiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass autonome Einschränkungen sehr frühe Symptome der Prodromalphase des IPS sind und das Potential für relevante Prodromalmarker, z. B. innerhalb eines Panels, haben.

Betrachtet man autonome Dysfunktion als Prodromalmarker des IPS, so müssen in Bezug auf die klinisch-wissenschaftliche Anwendung günstige und ungünstige Charakteristika beachtet werden: Autonome Einschränkungen sind in der Prodromalphase des IPS sehr häufig, haben aber auch unter per se ‚gesunden‘ Älteren eine hohe Prävalenz. Des Weiteren kann autonome Dysfunktion alle Organe betreffen, die durch das autonome Nervensystem versorgt werden und sich dergestalt sehr vielfältig und in unterschiedlichen Ausprägungen manifestieren. Das bedeutet, dass autonome Einschränkungen sehr unspezifisch sind und es zahlreiche Differenzialdiagnosen gibt. Deshalb eignet sich autonome Dysfunktion ausschließlich für die Früherkennung nicht – vielmehr gilt es in Zukunft herauszufinden, welche Konstellation aus mehreren Prodromalmarkern valide ist, um tatsächlich die Patient*innen zu identifizieren, die sich in der Prodromalphase des IPS befinden und ein solches entwickeln.

Solange es aber noch keine neuroprotektiven Therapien für das IPS gibt, ist die Diagnosestellung eines Prodromal-IPS basierend auf Vermutungen und Wahrscheinlichkeiten aus ethischen Gesichtspunkten immer auch kritisch zu hinterfragen¹⁴⁹. Die Patientenautonomie könnte verletzt werden und der Nutzen einer Diagnose in Anbetracht der fehlenden therapeutischen Interventionsmöglichkeiten gering oder nicht vorhanden sein¹⁴⁹.

Die Ergebnisse zur besonderen Bedeutung der gastrointestinalen Symptome, die als einzige der autonomen Domänen mit der subtilen motorischen Symptomatik signifikant korrelierten, deuten darauf hin, dass ebendiese im neurodegenerativen Prozess eine wichtige Rolle spielen. Diesem Hinweis sollte vor dem Hintergrund der unterstützenden Beobachtung, dass gastrointestinale

Symptome sehr früh im Verlauf der Prodromalphase auftreten^{88,151,154}, in zukünftigen Arbeiten nachgegangen werden.

Im Hinblick auf die Ergebnisse zum negativen Einfluss autonomer Einschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist abschließend zu bemerken, dass auch bei der Therapie des klinischen IPS autonome Einschränkungen vermehrt in den Blick genommen werden sollten und eine Möglichkeit zur einfachen und günstigen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellen.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Autonome Einschränkungen wie orthostatische Dysfunktion, Obstipation und Symptome des unteren Harntrakts treten bei Älteren häufig auf. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob bei gesunden Älteren ein Zusammenhang mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht.

Aufgrund bekannter Hinweise auf funktionelle Zusammenhänge von Kognition und autonomen Funktionen über ein komplexes Netzwerk wurde ein möglicher Zusammenhang autonomer Dysfunktion mit verminderter Globalkognition bzw. exekutiven Funktionen bei gesunden Älteren untersucht.

Das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) betrifft auch das autonome Nervensystem – Symptomatik und Histopathologie bestehen vermutlich bereits in der Prodromalphase. Deshalb überprüften wir einen möglichen Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit der Anzahl an Prodromalmarkern sowie der motorischen Symptomatik bei gesunden Älteren.

Material und Methoden: Die Daten für diese Arbeit stammen aus dem dritten *Follow-up* (2015/2016) der TREND-Studie am Universitätsklinikum Tübingen. Zur Erhebung autonomer Einschränkungen wurde der *Composite Autonomic Symptom Score 31* (COMPASS 31) genutzt. Außerdem wurden die Visuelle Analogskala des *EuroQol EQ-5D-5L* (gesundheitsbezogene Lebensqualität), die neuropsychologischen *Screening-Tests Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) und *Trail Making Test* (TMT) sowie die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPRDS), Teil III (motorische Symptomatik) verwendet.

Ergebnisse und Diskussion: Es konnten die Daten von insgesamt 936 Proband*innen verwendet werden (im Median 68 Jahre alt, 47.4% Frauen).

Mehr autonome Einschränkungen gehen mit einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (Korrelationskoeffizient nach *Spearman* $r = -0.36$, $p < 0.0005$); dieser Zusammenhang gilt auch für alle einzelnen Symptomkomplexe autonomer Dysfunktion. Autonome Dysfunktion erklärte in den beiden linearen Regressionsmodellen ohne und mit dem Kofaktor *Beck Depression Inventory* (BDI, Maß für aktuell depressive Verstimmung) zwischen 20% und 32% (korrigiertes R^2 , $p < 0.0005$) der Abweichung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die bedeutende Rolle der aktuell depressiven Verstimmung weist auf anatomische und funktionelle Zusammenhänge zwischen Stimmung, gesundheitsbezogener Lebensqualität und autonomen Einschränkungen hin.

Entgegen bestehender Hinweise aus der Literatur ergab die Untersuchung des Zusammenhangs autonomer Einschränkungen mit Kognition in dieser großen Kohorte von Älteren, dass es weder für die globale Kognition (MoCA) noch für die Exekutivfunktionen (Delta-TMT) eine signifikante Korrelation mit der Gesamtpunktschumme oder den einzelnen Domänen des COMPASS 31 gab.

Zum Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit Prodromalmarkern für IPS wurde die Kohorte in zwei Gruppen 0 (kein/ein Marker) und 1 (zwei/drei Marker) unterteilt. Gruppe 1 erlebte mehr autonome Einschränkungen als Gruppe 0 (*Mann-Whitney-U-Test*, $p < 0.0005$), was zeigt, dass autonome Dysfunktion mit der vorliegenden Anzahl an Prodromalmarkern zusammenhängt. Laut binärer logistischer Regressionsanalyse erklärte autonome Dysfunktion 12% der Gruppenzuteilung (Nagelkerkes R^2 , $p < 0.0005$), signifikante Faktoren im Modell waren die drei autonomen Domänen orthostatische Intoleranz, Sekretomotorik und Gastrointestinaltrakt sowie das Alter. Autonome Dysfunktion korrelierte schwach mit der motorischen Symptomatik, einem weiteren Prodromalmarker des IPS; von den Domänen gab es nur eine signifikante Korrelation zwischen der gastrointestinalen Domäne und dem UPDRS-III (Korrelationskoeffizient nach *Spearman* $r = 0.10$, $p = 0.003$). Diese Ergebnisse deuten vor dem Hintergrund der bestehenden Studien darauf hin, dass autonome Dysfunktion für das Erkrankungsrisiko und den Verlauf des IPS bedeutend ist und als eigenständiger Prodromalmarker gelten kann. Zudem lassen die Befunde vermuten, dass gastrointestinale Symptome eine frühe und relevante Manifestation des Parkinson'schen neurodegenerativen Prozesses sind.

Fazit: In dieser Arbeit konnte erstmals der relevante Zusammenhang autonomer Einschränkungen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität bei gesunden Älteren gezeigt werden. Die wichtige Rolle autonomer Dysfunktion in der Prodromalphase des IPS als weiteren Prodromalmarker konnten wir bestätigen und die besondere Bedeutung der gastrointestinalen Domäne feststellen.

6. Literaturverzeichnis

1. Asahina M, Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, Mathias CJ. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):674-680. doi:10.1136/jnnp-2012-303135.
2. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson disease. *Compr Physiol*. 2014;4(2):805-826. doi:10.1002/cphy.c130026.
3. Ranson RN, Saffrey MJ. Neurogenic mechanisms in bladder and bowel ageing. *Biogerontology*. 2015;16(2):265-284. doi:10.1007/s10522-015-9554-3.
4. Saffrey MJ1. Cellular changes in the enteric nervous system during ageing. *Dev Biol*. 2013;382(1):344-355. doi:10.1016/j.ydbio.2013.03.015.
5. Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ. Plasma noradrenaline increases with age. *Nature*. 1976;261(5558):333-335. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1272412>. Accessed July 8, 2016.
6. Seals DR, Esler MD. Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol*. 2000;528(Pt 3):407-417. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060120>. Accessed July 8, 2016.
7. Brodde OE1 LK. Autonomic receptor systems in the failing and aging human heart: similarities and differences. *Eur J Pharmacol* . 2004;1.
8. Ndayisaba J-P, Fanciulli A, Granata R, et al. Sex and age effects on cardiovascular autonomic function in healthy adults. *Clin Auton Res*. 2015;25(5):317-326. doi:10.1007/s10286-015-0310-1.
9. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46(5):1470. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8628505>. Accessed May 20, 2016.
10. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69-72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5.
11. Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA, et al. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men. *Circulation*. 2001;104(20):2424-2429. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705819>. Accessed July 7, 2016.
12. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol*. 2006;13(9):930-936. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01512.x.
13. Longstreth GF1, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F SR. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-1491.

- doi:10.1053/j.gastro.2005.11.061.
14. Mugie SM1, Benninga MA DLC. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pr Res Clin Gastroenterol*. 2011.
 15. Werth BL1, Williams KA2 PL. A longitudinal study of constipation and laxative use in a community-dwelling elderly population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(3):418-424. doi:10.1016/j.archger.2015.02.004.
 16. Kinnunen O. Study of constipation in a geriatric hospital, day hospital, old people's home and at home. *Aging (Milano)*. 1991;3(2):161-170. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1911905>. Accessed July 11, 2016.
 17. De Giorgio R, Ruggeri E, Stanghellini V, Eusebi LH, Bazzoli F, Chiarioni G. Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:130. doi:10.1186/s12876-015-0366-3.
 18. Irwin DE1, Milsom I, Hunskar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W AP. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-1314. doi:10.1016/j.eururo.2006.09.019.
 19. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857671>. Accessed July 12, 2016.
 20. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. *BJU Int*. 2003;92(4):409-414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930430>. Accessed July 12, 2016.
 21. Wehrberger C, Madersbacher S, Jungwirth S, Fischer P, Tragl K-H. Lower urinary tract symptoms and urinary incontinence in a geriatric cohort - a population-based analysis. *BJU Int*. 2012;110(10):1516-1521. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11022.x.
 22. Kang SY, Lee JA, Sunwoo S, et al. Prevalence of Sexual Dysfunction and Associated Risk Factors in Middle-Aged and Elderly Korean Men in Primary Care. *J Sex Res*. May 2016:1-14. doi:10.1080/00224499.2016.1174657.
 23. Wilk B. [Sexuality in the elderly]. *Pol Merkur Lekarski*. 2015;38(225):131-134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815611>. Accessed July 12, 2016.
 24. Greaney JL, Alexander LM, Kenney WL. Sympathetic control of reflex cutaneous vasoconstriction in human aging. *J Appl Physiol*. 2015;119(7):771-782. doi:10.1152/jappphysiol.00527.2015.
 25. Desoutter A, Soudain-Pineau M, Munsch F, Mauprivez C, Dufour T, Coeuriot JL. Xerostomia and medication: A cross-sectional study in long-term geriatric wards. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(6):575-579. doi:10.1007/s12603-012-0007-2.

26. Murray Thomson W, Chalmers JM, John Spencer A, Slade GD, Carter KD. A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology*. 2006;23(4):205-213. doi:10.1111/j.1741-2358.2006.00135.x.
27. Närhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res*. 1994;73(1):20-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8294614>. Accessed July 14, 2016.
28. Olaniyan SI1, Fasina O2, Bekibele CO3 OA. Dry eye disease in an adult population in South-West Nigeria. *Cont Lens Anterior Eye* . 2016. doi:10.1016/j.clae.2016.06.008.
29. Bakkar MM1, Shihadeh WA2, Haddad MF3 KY. Epidemiology of symptoms of dry eye disease (DED) in Jordan: A cross-sectional non-clinical population-based study. *Cont Lens Anterior Eye*. 2016;39(3):197-202. doi:10.1016/j.clae.2016.01.003.
30. Amelung PDVE, Mühlbacher PDA, Krauth PDC. Stichwort gesundheitsbezogene Lebensqualität. Gabler Wirtschaftslexikon.
31. Wood-Dauphinee S. Assessing Quality of Life in Clinical Research. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(4):355-363. doi:10.1016/S0895-4356(98)00179-6.
32. World Health Organization. *The International Classification of Functioning, Disability and Health.*; 2001.
33. Norton C. Constipation in older patients: effects on quality of life. *Br J Nurs*. 2006;15(4):188-192. doi:10.12968/bjon.2006.15.4.20542.
34. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. February 2010. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04273.x.
35. Tvistholm N, Munch L, Danielsen AK. Constipation is casting a shadow over everyday life - a systematic review on older people's experience of living with constipation. *J Clin Nurs*. June 2016. doi:10.1111/jocn.13422.
36. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol*. 2008;7(5):451-458. doi:10.1016/S1474-4422(08)70088-7.
37. Arslantas D, Gokler ME, Unsal A, Başeskioğlu B. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Among Individuals Aged 50 Years and Over and Its Effect on the Quality of Life in a Semi-Rural Area of Western Turkey. *LUTS Low Urin Tract Symptoms*. 2017;9(1):5-9. doi:10.1111/luts.12100.
38. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Health-Related Quality of Life In Primary Raynaud Phenomenon. *JCR J Clin Rheumatol*. 2008;14(4):206-210. doi:10.1097/RHU.0b013e31817a2485.
39. Niklander S, Veas L, Barrera C, Fuentes F, Chiappini G, Marshall M. Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res*. 2017;31:e14. doi:10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0014.
40. Gerdin EW, Einarson S, Jonsson M, Aronsson K, Johansson I. Impact of

- dry mouth conditions on oral health-related quality of life in older people. *Gerodontology*. 2005;22(4):219-226.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16329230>. Accessed July 4, 2017.
41. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):409-415.e2. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.060.
 42. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause*. 2011;18(7):778-785. doi:10.1097/gme.0b013e318207851d.
 43. Kumari M, Stafford M, Marmot M. The menopausal transition was associated in a prospective study with decreased health functioning in women who report menopausal symptoms. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(7):719-727. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.09.016.
 44. Kisić Tepavčević D, Pekmezović T, Dujmović Basuroski I, Mesaros S, Drulović J. Bladder dysfunction in multiple sclerosis: a 6-year follow-up study. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(1):83-90. doi:10.1007/s13760-016-0741-z.
 45. Nortvedt MW, Riise T, Myhr K-M, Landtblom A-M, Bakke A, Nyland HI. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Mult Scler J*. 2001;7(4):231-235. doi:10.1177/135245850100700404.
 46. Cortez MM, Nagi Reddy SK, Goodman B, Carter JL, Wingerchuk DM. Autonomic symptom burden is associated with MS-related fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(3):258-263. doi:10.1016/j.msard.2015.03.007.
 47. Chyun DA, Melkus GD, Katten DM, et al. The Association of Psychological Factors, Physical Activity, Neuropathy, and Quality of Life in Type 2 Diabetes. *Biol Res Nurs*. 2006;7(4):279-288. doi:10.1177/1099800405285748.
 48. Allan L, McKeith I, Ballard C, Kenny RA. The Prevalence of Autonomic Symptoms in Dementia and Their Association with Physical Activity, Activities of Daily Living and Quality of Life. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(3):230-237. doi:10.1159/000094971.
 49. van Uem JMT, Marinus J, Canning C, et al. Health-Related Quality of Life in patients with Parkinson's disease—A systematic review based on the ICF model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;61:26-34. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.11.014.
 50. Tomic S, Rajkovića I, Pekić V, Salha T, Misević S. Impact of autonomic dysfunctions on the quality of life in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(1):207-211. doi:10.1007/s13760-016-0739-6.
 51. Darwin CR. *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Harper Collins, London.
 52. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart–brain connection:

- Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(2):81-88. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.08.004.
53. Kim DH, Lipsitz LA, Ferrucci L, et al. Association Between Reduced Heart Rate Variability and Cognitive Impairment in Older Disabled Women in the Community: Women's Health and Aging Study I. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(11):1751-1757. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00940.x.
 54. Frewen J, Finucane C, Savva GM, Boyle G, Coen RF, Kenny RA. Cognitive function is associated with impaired heart rate variability in ageing adults: the Irish longitudinal study on ageing wave one results. *Clin Auton Res.* 2013;23(6):313-323. doi:10.1007/s10286-013-0214-x.
 55. Ottaviani C, Shahabi L, Tarvainen M, Cook I, Abrams M, Shapiro D. Cognitive, behavioral, and autonomic correlates of mind wandering and perseverative cognition in major depression. *Front Neurosci.* 2015;8:433. doi:10.3389/fnins.2014.00433.
 56. Hansen AL, Johnsen BH, Thayer JF. Vagal influence on working memory and attention. *Int J Psychophysiol.* 2003;48(3):263-274. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798986>. Accessed March 21, 2017.
 57. Perlmutter LC, Greenberg JJ. Do you mind standing?: Cognitive changes in orthostasis. *Exp Aging Res.* 1996;22(4):325-341. doi:10.1080/03610739608254015.
 58. Czajkowska J, Ozhog S, Smith E, Perlmutter LC. Cognition and Hopelessness in Association With Subsyndromal Orthostatic Hypotension. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2010;65A(8):873-879. doi:10.1093/gerona/gdq068.
 59. Chiang C-H, Wu M-P, Ho C-H, et al. Lower Urinary Tract Symptoms Are Associated with Increased Risk of Dementia among the Elderly: A Nationwide Study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:187819. doi:10.1155/2015/187819.
 60. Collins O, Dillon S, Finucane C, Lawlor B, Kenny RA. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2012;33(10):2324-2333. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.017.
 61. Hayakawa T, McGarrigle CA, Coen RF, et al. Orthostatic Blood Pressure Behavior in People with Mild Cognitive Impairment Predicts Conversion to Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1868-1873. doi:10.1111/jgs.13596.
 62. Wolters FJ, Mattace-Raso FUS, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Manning W. Orthostatic Hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. Rahimi K, ed. *PLOS Med.* 2016;13(10):e1002143. doi:10.1371/journal.pmed.1002143.
 63. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-36; discussion 222. doi:10.1176/jnp.14.2.223.
 64. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*

- Neurol.* 2006;5(6):525-535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
65. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-1590. doi:10.1002/mds.25945.
 66. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S21-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10854357>. Accessed May 7, 2016.
 67. Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol.* 2015;22(3):464-471. doi:10.1111/ene.12592.
 68. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology.* 2008;70(13):1017-1022. doi:10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24.
 69. Staat & Gesellschaft - Sterbefälle - Lebenserwartung in Deutschland - Statistisches Bundesamt (Destatis). <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/LebenserwartungDeutschland.html>. Accessed May 11, 2016.
 70. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(11):1258-1264. doi:10.1136/jnnp-2013-305277.
 71. Soh S-E, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(1):1-9. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.08.012.
 72. Den Oudsten BL, Van Heck GL, De Vries J. Quality of life and related concepts in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2007;22(11):1528-1537. doi:10.1002/mds.21567.
 73. Dowding CH, Shenton CL, Salek SS. A review of the health-related quality of life and economic impact of Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2006;23(9):693-721. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17020395>. Accessed June 8, 2016.
 74. Karlsen KH, Tandberg E, Arslan D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(5):584-589. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032608>. Accessed June 9, 2016.
 75. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(10):1420-1427. doi:10.1002/mds.22121.
 76. Jellinger KA. The pathomechanisms underlying Parkinson's disease.

- Expert Rev Neurother.* 2014;14(2):199-215.
doi:10.1586/14737175.2014.877842.
77. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician.* 2013;87(4):267-273.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23418798>. Accessed May 7, 2016.
 78. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet.* 2004;363(9423):1783-1793. doi:10.1016/S0140-6736(04)16305-8.
 79. Williams DR, Litvan I. Parkinsonian syndromes. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2013;19(5 Movement Disorders):1189-1212.
doi:10.1212/01.CON.0000436152.24038.e0.
 80. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):368-376.
doi:10.1136/jnnp.2007.131045.
 81. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601.
doi:10.1002/mds.26424.
 82. Hoshiyama M, Kaneoke Y, Koike Y, Takahashi A, Watanabe S. Hypokinesia of associated movement in Parkinson's disease: a symptom in early stages of the disease. *J Neurol.* 1994;241(9):517-521.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7798998>. Accessed May 12, 2016.
 83. Wu T, Hallett M, Chan P. Motor automaticity in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2015;82:226-234. doi:10.1016/j.nbd.2015.06.014.
 84. Inzelberg R, Plotnik M, Harpaz NK, Flash T. Micrographia, much beyond the writer's hand. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;26:1-9.
doi:10.1016/j.parkreldis.2016.03.003.
 85. Agostino R, Berardelli A, Currà A, Accornero N, Manfredi M. Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13(3):418-421. doi:10.1002/mds.870130308.
 86. Williams DR, Lees AJ. How do patients with parkinsonism present? A clinicopathological study. *Intern Med J.* 2009;39(1):7-12.
doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01635.x.
 87. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(1):33-39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923759>. Accessed March 10, 2016.
 88. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):57-64. doi:10.1016/S1474-4422(14)70287-X.
 89. Maetzler W, Mancini M, Liepelt-Scarfone I, et al. Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. *PLoS One.* 2012;7(3):e32240. doi:10.1371/journal.pone.0032240.
 90. Mancini M, Carlson-Kuhta P, Zampieri C, Nutt JG, Chiari L, Horak FB. Postural sway as a marker of progression in Parkinson's disease: a pilot

- longitudinal study. *Gait Posture*. 2012;36(3):471-476.
doi:10.1016/j.gaitpost.2012.04.010.
91. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):468-473. doi:10.1136/jnnp.2005.074070.
 92. Cheng H-C, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol*. 2010;67(6):715-725. doi:10.1002/ana.21995.
 93. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(9):378. doi:10.1007/s11910-013-0378-8.
 94. Cummings JL, Henchcliffe C, Schaier S, Simuni T, Waxman A, Kemp P. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain*. 2011;134(Pt 11):3146-3166. doi:10.1093/brain/awr177.
 95. Ba F, Martin WRW. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(2):87-94. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.11.007.
 96. Giros B, Caron MG. Molecular characterization of the dopamine transporter. *Trends Pharmacol Sci*. 1993;14(2):43-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8480373>. Accessed June 7, 2016.
 97. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1158-1171. doi:10.1016/S1474-4422(09)70291-1.
 98. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20(2):190-199. doi:10.1002/mds.20324.
 99. Ravina B, Camicioli R, Como PG, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(4):342-347. doi:10.1212/01.wnl.0000268695.63392.10.
 100. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(12):1811-1822. doi:10.1586/14737175.6.12.1811.
 101. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4(2):134-139. doi:10.1176/jnp.4.2.134.
 102. Chen H, Zhao EJ, Zhang W, et al. Meta-analyses on prevalence of selected Parkinson's nonmotor symptoms before and after diagnosis. *Transl Neurodegener*. 2015;4(1):1. doi:10.1186/2047-9158-4-1.
 103. Stacy M. Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging*. 2002;19(10):733-739.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390050>. Accessed May 13, 2016.

104. Gagnon J-F, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*. 2006;5(5):424-432. doi:10.1016/S1474-4422(06)70441-0.
105. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(4):333-341. doi:10.1212/01.wnl.0000266593.50534.e8.
106. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RMA. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(10):724-729. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.04.016.
107. Goldstein DS, Tack C. Noninvasive detection of sympathetic neurocirculatory failure. *Clin Auton Res*. 2000;10(5):285-291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11198484>. Accessed June 7, 2016.
108. Goldstein DS. Cardiovascular Autonomic Dysfunction. In: *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005:149-157. doi:10.1385/1-59259-859-5:149.
109. Delgado G, Estañol B, Rodríguez-Violante M, Martínez-Memije R, Infante-Vázquez Ó, Bertado-Ramírez N. Cardiovascular variability in Mexican patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(10):762-767. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337727>. Accessed June 7, 2016.
110. Mesec A, Segal S, Trost M, Pogacnik T. The deterioration of cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1999;100(5):296-299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10536915>. Accessed June 7, 2016.
111. Guieu JD, Libersa C, Destee A, et al. Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *J Neural Transm*. 2003;110(9):997-1011. doi:10.1007/s00702-003-0016-8.
112. Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9205):725-726. doi:10.1016/S0140-6736(99)05320-9.
113. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2003;42(2):136-142. doi:10.1161/01.HYP.0000081216.11623.C3.
114. Treglia G, Cason E, Stefanelli A, et al. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2012;22(1):43-55. doi:10.1007/s10286-011-0135-5.
115. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Terada H, Inaoka T. MIBG myocardial scintigraphy in pre-motor Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(3):267-273. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.11.001.

116. Takahashi M, Ikemura M, Oka T, et al. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):939-944. doi:10.1136/jnnp-2015-310686.
117. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sympathetic Cardioneuropathy in Dysautonomias. *N Engl J Med*. 1997;336(10):696-702. doi:10.1056/NEJM199703063361004.
118. Shindo K, Kobayashi F, Miwa M, Nagasaka T, Takiyama Y, Shiozawa Z. Temporal prolongation of decreased skin blood flow causes cold limbs in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2013;120(3):445-451. doi:10.1007/s00702-012-0884-x.
119. Martinez-Martin P, Schapira AH V, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord*. 2007;22(11):1623-1629. doi:10.1002/mds.21586.
120. Tumilasci OR, Cersósimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(5):660-667. doi:10.1002/mds.20784.
121. Bagheri H, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 22(4):213-215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10442250>. Accessed May 24, 2016.
122. Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, et al. Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(2):268-272. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531969>. Accessed June 8, 2016.
123. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci*. 2001;92(1-2):76-85. doi:10.1016/S1566-0702(01)00295-8.
124. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(5):600-606. doi:10.1136/jnnp.71.5.600.
125. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(4):356-360. doi:10.1002/nau.20224.
126. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(12):1459-1463. doi:10.1002/mds.10586.
127. Akaogi Y, Asahina M, Yamanaka Y, Koyama Y, Hattori T. Sudomotor, skin vasomotor, and cardiovascular reflexes in 3 clinical forms of Lewy body disease. *Neurology*. 2009;73(1):59-65. doi:10.1212/WNL.0b013e3181aae83c.
128. Dabby R, Djaldetti R, Shahmurov M, et al. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease. *J Neural Transm*.

- 2006;113(9):1169-1176. doi:10.1007/s00702-005-0431-0.
129. Micieli G, Tassorelli C, Martignoni E, et al. Disordered pupil reactivity in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*. 1991;1(1):55-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1821667>. Accessed May 25, 2016.
 130. Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2015;122(10):1429-1440. doi:10.1007/s00702-015-1405-5.
 131. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-840. doi:10.1038/42166.
 132. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 24(2):197-211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12498954>. Accessed January 27, 2015.
 133. Kanazawa T, Adachi E, Orimo S, Nakamura A, Mizusawa H, Uchihara T. Pale neurites, premature α -synuclein aggregates with centripetal extension from axon collaterals. *Brain Pathol*. 2012;22(1):67-78. doi:10.1111/j.1750-3639.2011.00509.x.
 134. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol*. 2010;120(2):131-143. doi:10.1007/s00401-010-0711-0.
 135. Lundblad M, Decressac M, Mattsson B, Björklund A. Impaired neurotransmission caused by overexpression of α -synuclein in nigral dopamine neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(9):3213-3219. doi:10.1073/pnas.1200575109.
 136. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1997;38 Suppl 2:2-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9387796>. Accessed June 24, 2016.
 137. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131(Pt 3):642-650. doi:10.1093/brain/awm302.
 138. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, et al. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007;66(5):354-362. doi:10.1097/nen.0b013e3180517454.
 139. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):703-713. doi:10.1007/s00401-010-0665-2.
 140. Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord*.

- 2012;27(6):709-715. doi:10.1002/mds.23838.
141. Lebouvier T, Chaumette T, Damier P, et al. Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut*. 2008;57(12):1741-1743. doi:10.1136/gut.2008.162503.
 142. Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P. Lewy pathology in gastric and duodenal biopsies in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2012;27(6):708. doi:10.1002/mds.24993.
 143. Cersósimo MG, Perandones C, Micheli FE, et al. Alpha-synuclein immunoreactivity in minor salivary gland biopsies of Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 2011;26(1):188-190. doi:10.1002/mds.23344.
 144. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):689-702. doi:10.1007/s00401-010-0664-3.
 145. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67(10):945-953. doi:10.1097/NEN.0b013e318186de48.
 146. Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ. Presynaptic α -Synuclein Aggregates, Not Lewy Bodies, Cause Neurodegeneration in Dementia with Lewy Bodies. *J Neurosci*. 2007;27(6):1405-1410. doi:10.1523/JNEUROSCI.4564-06.2007.
 147. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P. Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):940-949. doi:10.1002/ana.24648.
 148. Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, et al. Colonic Biopsies to Assess the Neuropathology of Parkinson's Disease and Its Relationship with Symptoms. Cookson MR, ed. *PLoS One*. 2010;5(9):e12728. doi:10.1371/journal.pone.0012728.
 149. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-1611. doi:10.1002/mds.26431.
 150. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*. 2013;14(8):744-748. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.009.
 151. Postuma RB, Gagnon J-F, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2013;28(5):597-604. doi:10.1002/mds.25445.
 152. Przuntek H, Müller T, Riederer P. Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *J Neural Transm*. 2004;111(2):201-216. doi:10.1007/s00702-003-0102-y.

153. Plouvier AOA, Hameleers RJMG, van den Heuvel EAJ, et al. Prodromal symptoms and early detection of Parkinson's disease in general practice: a nested case-control study. *Fam Pract*. 2014;31(4):373-378. doi:10.1093/fampra/cmu025.
154. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(4):653-658. doi:10.1002/mds.23499.
155. Hilton D, Stephens M, Kirk L, et al. Accumulation of α -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):235-241. doi:10.1007/s00401-013-1214-6.
156. Ito S, Takao M, Hatsuta H, et al. Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(4):1714-1723. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24817969>. Accessed July 6, 2016.
157. Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, et al. Alpha-synuclein pathology in the spinal cords of neurologically asymptomatic aged individuals. *Neurology*. 2006;66(7):1100-1102. doi:10.1212/01.wnl.0000204179.88955.fa.
158. Jellinger KA. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. *J Neural Transm*. 2004;111(10-11):1219-1235. doi:10.1007/s00702-004-0138-7.
159. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006;32(3):284-295. doi:10.1111/j.1365-2990.2006.00727.x.
160. Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):454-462. doi:10.1002/mds.25844.
161. DelleDonne A, Klos KJ, Fujishiro H, et al. Incidental Lewy Body Disease and Preclinical Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2008;65(8):820-827. doi:10.1001/archneur.65.8.1074.
162. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*. 2003;110(5):517-536. doi:10.1007/s00702-002-0808-2.
163. Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci Rep*. 2012;2:898. doi:10.1038/srep00898.
164. Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology*. 1999;52(3):523-528. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10025781>. Accessed April 26, 2016.
165. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(8):748-752.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8392653>. Accessed May 31, 2016.
166. Benrud-Larson LM, Sandroni P, Schrag A, Low PA. Depressive symptoms and life satisfaction in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2005;20(8):951-957. doi:10.1002/mds.20450.
 167. Schrag A, Geser F, Stampfer-Kountchev M, et al. Health-related quality of life in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2006;21(6):809-815. doi:10.1002/mds.20808.
 168. Benrud-Larson LM, Dewar MS, Sandroni P, Rummans TA, Haythornthwaite JA, Low PA. Quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(6):531-537. doi:10.4065/77.6.531.
 169. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2942-2947. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562211>. Accessed May 31, 2016.
 170. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1196-1201. doi:10.1016/j.mayocp.2012.10.013.
 171. Singer W, Sletten D, Mandrekar J, Low P. Validation of a Refined and Abbreviated Composite Autonomic Symptom Score (S37.001). *Neurology*. 2013;80(7_Supplement):S37.001-. http://www.neurology.org/content/80/7_Supplement/S37.001. Accessed June 6, 2016.
 172. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2015;22(7):1124-1130. doi:10.1111/ene.12717.
 173. Kang JH, Kim JK, Hong SH, Lee CH, Choi BY. Heart Rate Variability for Quantification of Autonomic Dysfunction in Fibromyalgia. *Ann Rehabil Med*. 2016;40(2):301-309. doi:10.5535/arm.2016.40.2.301.
 174. Rizzi M, Atzeni F, Airoldi A, et al. Impaired lung transfer factor in fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 34(2 Suppl 96):114-119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157396>. Accessed June 2, 2016.
 175. Martínez-Lavín M, Martínez-Martínez L-A, Reyes-Loyola P. HPV vaccination syndrome. A questionnaire-based study. *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1981-1983. doi:10.1007/s10067-015-3070-3.
 176. Bergner M, Bobitt RA, al. et, et al. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York)*. 1990;16(3):199-208. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9.
 177. Brooks R, Group E, Badia X, et al. EuroQol: the current state of play. *Health Policy (New York)*. 1996;37(1):53-72. doi:10.1016/0168-8510(96)00822-6.
 178. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and

- comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res.* 1993;2(3):169-180. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8401453>. Accessed June 13, 2016.
179. Dorman PJ, Waddell F, Slattery J, Dennis M, Sandercock P. Is the EuroQol a Valid Measure of Health-Related Quality of Life After Stroke? *Stroke.* 1997;28(10):1876-1882. doi:10.1161/01.STR.28.10.1876.
 180. Hurst NP, Jobanputra P, Hunter M, Lambert M, Lochhead A, Brown H. Validity of Euroqol--a generic health status instrument--in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1994;33(7):655-662. doi:10.1093/rheumatology/33.7.655.
 181. Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D--a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(1):67-73. doi:10.1136/jnnp.69.1.67.
 182. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
 183. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(7):1043-1046. doi:10.1002/mds.22017.
 184. Hobert MA, Niebler R, Meyer SI, et al. Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline results from the TREND study. *PLoS One.* 2011;6(11):e27831. doi:10.1371/journal.pone.0027831.
 185. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004;19(2):203-214. doi:10.1016/S0887-6177(03)00039-8.
 186. Corrigan JD, Hinkeldey NS. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1987;43(4):402-409. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3611374>. Accessed June 14, 2016.
 187. Muriel Deutsch Lezak, Diane B. Howieson, Erin D. Bigler and DT. *Neuropsychological Assessment, 5e.*; 2012. <http://global.oup.com/us/companion.websites/9780195395525/>.
 188. Ble A, Volpato S, Zuliani G, et al. Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(3):410-415. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53157.x.
 189. Drane DL, Yuspeh RL, Huthwaite JS KL. Demographic characteristics and normative observations for derived-trail making test indices. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2002:39-43.
 190. Bech P, Rasmussen NA, Olsen LR, Noerholm V, Abildgaard W. The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity. *J Affect Disord.* 2001;66(2-3):159-164.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578668>. Accessed June 20, 2016.
191. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*. 1996;34(4):222-226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050101>. Accessed June 20, 2016.
 192. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. "Sniffin" sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9056084>. Accessed June 20, 2016.
 193. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(3):237-243. doi:10.1007/s00405-006-0173-0.
 194. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire - a new diagnostic instrument. *Mov Disord*. 2007;22(16):2386-2393. doi:10.1002/mds.21740.
 195. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, White LR. Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18 Suppl 1:S199-202. doi:10.1016/S1353-8020(11)70062-1.
 196. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17(5):867-876. doi:10.1002/mds.10248.
 197. Fahn S, Elton RL UPM. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent Dev Park Dis*. 1987;2:153-163, 293-304.
 198. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-2170. doi:10.1002/mds.22340.
 199. SPSS Statistics Tutorials and Statistical Guides | Laerd Statistics. <https://statistics.laerd.com/index.php>. Accessed June 20, 2017.
 200. Yoo W, Mayberry R, Bae S, Singh K, Peter He Q, Lillard JW. A Study of Effects of MultiCollinearity in the Multivariable Analysis. *Int J Appl Sci Technol*. 2014;4(5):9-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664257>. Accessed July 7, 2016.
 201. Slinker BK, Glantz SA. Multiple regression for physiological data analysis: the problem of multicollinearity. *Am J Physiol*. 1985;249(1 Pt 2):R1-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4014489>. Accessed July 14, 2016.
 202. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13688369>. Accessed March 15,

- 2017.
203. Yip SO, Dick MA, McPencow AM, Martin DK, Ciarleglio MM, Erekson EA. The association between urinary and fecal incontinence and social isolation in older women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):146.e1-146.e7. doi:10.1016/j.ajog.2012.11.010.
204. Coyne KS, Kvasz M, Ireland AM, Milsom I, Kopp ZS, Chapple CR. Urinary Incontinence and its Relationship to Mental Health and Health-Related Quality of Life in Men and Women in Sweden, the United Kingdom, and the United States. *Eur Urol.* 2012;61(1):88-95. doi:10.1016/j.eururo.2011.07.049.
205. Koloski NA, Jones M, Wai R, Gill RS, Byles J, Talley NJ. Impact of Persistent Constipation on Health-Related Quality of Life and Mortality in Older Community-Dwelling Women. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1152-1158. doi:10.1038/ajg.2013.137.
206. Koch T, Hudson S. Older people and laxative use: literature review and pilot study report. *J Clin Nurs.* 2000;9(4):516-525. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11261131>. Accessed August 29, 2017.
207. Annells M, Koch T. Older people seeking solutions to constipation: the laxative mire. *J Clin Nurs.* 2002;11(5):603-612. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12201887>. Accessed August 29, 2017.
208. Mihaylov S, Stark C, McColl E, et al. Stepped treatment of older adults on laxatives. The STOOL trial. *Health Technol Assess.* 2008;12(13):iii-iv, ix-139. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462572>. Accessed August 29, 2017.
209. Hughes M, Snapir A, Wilkinson J, Snapir D, Wigley FM, Herrick AL. Prediction and impact of attacks of Raynaud's phenomenon, as judged by patient perception. *Rheumatology.* 2015;54(8):1443-1447. doi:10.1093/rheumatology/kev002.
210. Li L, Wang HM, Shen Y. Chinese SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation, validation, and normalisation. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(4):259-263. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646540>. Accessed July 5, 2017.
211. Lima MG, Barros MB de A, César CLG, Goldbaum M, Carandina L, Ciconelli RM. Health related quality of life among the elderly: a population-based study using SF-36 survey. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(10):2159-2167. doi:10.1590/S0102-311X2009001000007.
212. King M, Lipsky MS. Clinical implications of aging. *Disease-a-Month.* 2015;61(11):467-474. doi:10.1016/j.disamonth.2015.09.006.
213. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello M V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004;27(7):1255-1273.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15586779>. Accessed July 5, 2017.
214. Iwamoto T, Hanyu H, Umahara T. [Age-related changes of sensory system]. *Nihon Rinsho*. 2013;71(10):1720-1725. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24261198>. Accessed July 5, 2017.
215. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1067-1074. doi:10.1016/j.biopsych.2009.12.012.
216. Udupa K, Sathyaprabha TN, Thirthalli J, et al. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: A study using heart rate variability measures. *J Affect Disord*. 2007;100(1):137-141. doi:10.1016/j.jad.2006.10.007.
217. Rottenberg J. Cardiac vagal control in depression: A critical analysis. *Biol Psychol*. 2007;74(2):200-211. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.08.010.
218. Porges SW. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. *Psychophysiology*. 1995;32(4):301-318. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7652107>. Accessed June 23, 2017.
219. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(9):1097-1104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16187765>. Accessed June 25, 2017.
220. Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*. 2000;61(3):201-216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163422>. Accessed June 25, 2017.
221. Salkovic D, Hobert MA, Bellut C, Renno S, et al. Evidence for a Selectively Regulated Prioritization Shift Depending on Walking Situations in Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:75. doi:10.3389/fnagi.2017.00075.
222. Ferini-Strambi L, Oertel W, Dauvilliers Y, et al. Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *J Neurol*. 2014;261(6):1112-1118. doi:10.1007/s00415-014-7317-8.
223. Liepelt-Scarfone I, Pilotto A, Müller K, et al. Autonomic dysfunction in subjects at high risk for Parkinson's disease. *J Neurol*. 2015;262(12):2643-2652. doi:10.1007/s00415-015-7888-z.
224. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(3):456-462. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502913>. Accessed July 11, 2017.
225. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology*. 2009;73(21):1752-1758. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34af5.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Neurologie in Tübingen in der Abteilung mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Walter Maetzler erstellt.

Im Zeitraum von Juni 2015 bis Oktober 2016 arbeitete die Promovendin in einem Stundenumfang von insgesamt 450 Stunden beim dritten *Follow-up* der TREND-Studie mit. Die TREND-Studie findet seit 2009 als longitudinale Kohortenstudie unter der Leitung des Lenkungsausschusses (Prof. Dr. med. Daniela Berg, Prof. Dr. med. Gerhard Eschweiler, Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter, Prof. Dr. med. Walter Maetzler, Dr. med. Kathrin Brockmann, Dr. med. Florian Metzger) in Kooperation mit der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und dem Geriatrischen Zentrum in Tübingen statt. Die Promovendin führte die Untersuchungen von 327 Proband*innen an Station 5 nach einer Einarbeitungsphase durch Mitglieder des Organisationsteams eigenständig durch, i. e. Anamneseerhebung zu RBD und vegetativen Symptomen (u. a. COMPASS 31), Anleitung zur Archimedes-Spirale (Test der Feinmotorik) und Durchführung mehrerer kognitiver Tests (u. a. MoCA und TMT), und wertete zudem einen Teil der Tests direkt aus. Zudem beteiligte sie sich in einem Umfang von ca. 280 Datensätzen an der Dateneingabe in die Studiendatenbank.

Die Hypothesenentwicklung und Literaturrecherche für diese Arbeit erfolgte nach kurzer Einführung und unter Supervision von Prof. Dr. med. Walter Maetzler eigenständig. Die Daten für die vorliegende Arbeit wurden aus der Studiendatenbank von Ulrike Sünkel aus dem TREND-Organisationsteam extrahiert und der Promovendin für die Analysen zur Verfügung gestellt. Unter Anleitung und Supervision von Janet van Uem führte die Promovendin selbstständig und alleine die statistische Auswertung der Daten durch. Die Beurteilung, Interpretation und Diskussion der Ergebnisse geschah eigenständig bei regelmäßiger Rücksprache mit Prof. Dr. med. Walter Maetzler und einer Diskussion in der TREND-Ideenwerkstatt.

Für die Hypothesengenerierung der Publikation *Evidence for a Selectively Regulated Prioritization Shift Depending on Walking Situations in Older Adults*,

deren Co-Autorin die Promovendin ist, wurden von ihr erhobene Daten verwendet.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig unter Supervision von Prof. Dr. med. Walter Maetzler verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ort, Datum

Sarah Renno-Busch

8. Veröffentlichungen

Salkovic D, Hobert MA, Bellut C, Funer F, **Renno S**, Haertner L, Hasmann SE, Staebler J, Geritz J, Suenkel U, Fallgatter AJ, Eschweiler GW, Berg D, Maetzler W. - Evidence for a Selectively Regulated Prioritization Shift Depending on Walking Situations in Older Adults.

Front Aging Neurosci. 2017;9:75. doi:10.3389/fnagi.2017.00075.

Renno-Busch S, Hildesheim H, van Uem JMT, Sünkel U, Röben B, Brockmann K, Mychajliw C, Eschweiler GW, Berg D, Maetzler W. - Autonomic Symptoms in Older Adults Are Common and Associated With Health-Related Quality of Life.

Front. Neurol. 2021. doi: 10.3389/fneur.2021.757748

9. Anhang

9.1 Flussdiagramm der Studienkohorte

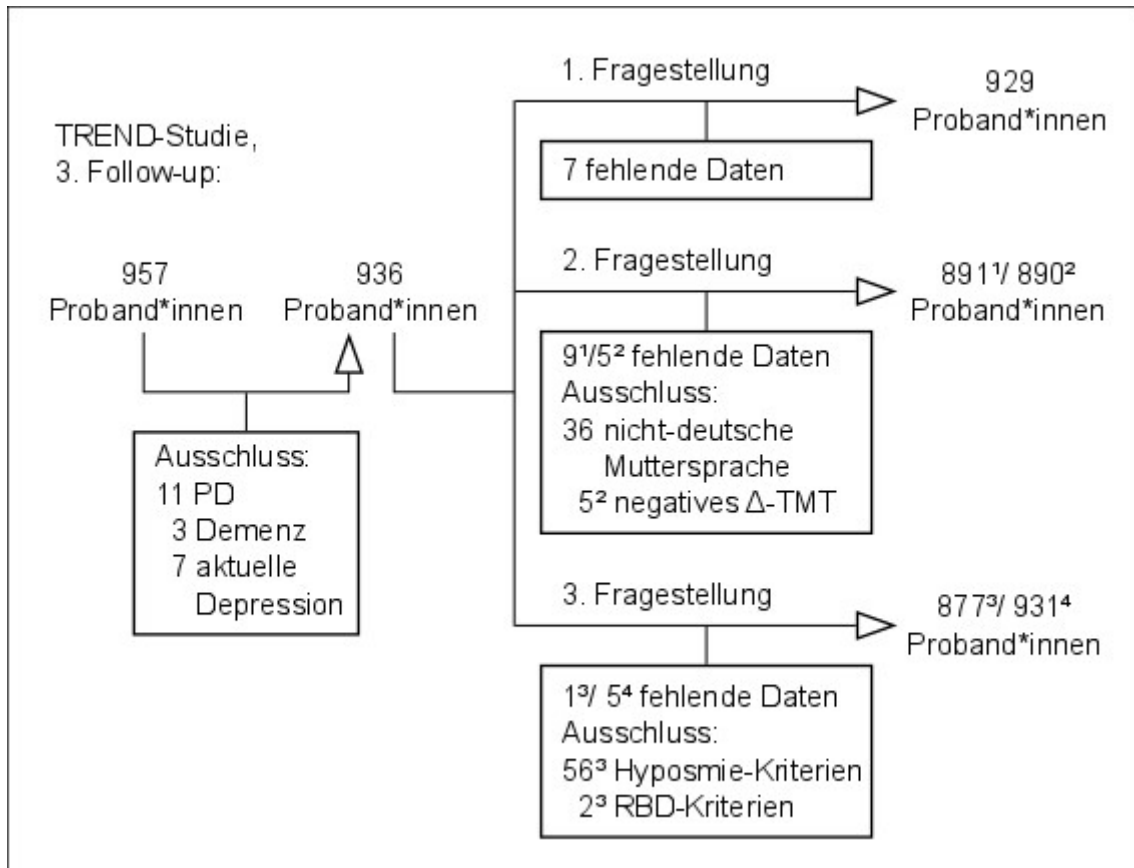


Abbildung 7. Flussdiagramm der Studienkohorte.

Das Flussdiagramm zeigt die gesamte Studienkohorte des dritten *Follow-up* der TREND-Studie sowie die Studienkohorten für die einzelnen Fragestellungen mit den jeweiligen Ausschlusskriterien und Proband*innenzahlen. ¹ für die Analyse mit MoCA. ² für die Analyse mit TMT. ³ für die Analysen mit Prodromalmarkeranzahl. ⁴ für die Analyse mit UPDRS-III. RBD: *Rapid Eye Movement sleep behavior disorder*. MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*. negatives Δ -TMT: Differenz des *Trail Making Test B* und *A*. PD: *Parkinson Disease*. TMT: *Trail Making Test*. UPDRS-III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, Teil III.

9.2 Fragebogen: Composite Autonomic Symptom Score 31

COMPASS 31

1. Haben Sie innerhalb des letzten Jahres direkt nach dem Aufstehen aus sitzender oder liegender Position jemals das Gefühl gehabt ohnmächtig zu werden, sich schwindelig oder komisch benommen gefühlt, oder Schwierigkeiten zu Denken gehabt?	
1	Ja <i>(falls Sie die Frage mit Ja beantwortet haben, gehen Sie bitte zu Frage 2 über)</i>
2	Nein <i>(falls Sie die Frage mit Nein beantwortet haben, gehen Sie bitte zu Frage 5 über)</i>
2. Wie häufig haben Sie diese Gefühle oder Symptome wenn Sie aufstehen?	
1	selten
2	gelegentlich
3	häufig
4	fast immer
3. Wie würden Sie den Schweregrad dieser Gefühle oder Symptome bewerten?	
1	leicht
2	mäßig
3	schwer
4. Haben sich diese Gefühle oder Symptome innerhalb des letzten Jahres:	
1	stark verschlimmert
2	etwas verschlimmert
3	nicht wesentlich verändert
4	etwas verbessert
5	deutlich verbessert
6	vollständig gegeben
5. Haben Sie innerhalb des letzten Jahres jemals Veränderungen Ihrer Hautfarbe bemerkt, z.B. rot, weiß, oder violett?	
1	Ja <i>(falls Sie die Frage mit Ja beantwortet haben, gehen Sie bitte zu Frage 6 über)</i>
2	Nein <i>(falls Sie die Frage mit Nein beantwortet haben, gehen Sie bitte zu Frage 8 über)</i>
6. Welche Körperregionen sind von diesen Farbveränderungen betroffen? (Bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen)	
1	meine Hände
2	meine Füße
7. Die Veränderungen Ihrer Hautfarbe:	
1	werden deutlich schlimmer
2	werden etwas schlimmer
3	bleiben etwa gleich
4	werden etwas besser
5	werden viel besser
6	sind völlig verschwunden

8. Kam es bei Ihnen innerhalb der letzten 5 Jahre zu Veränderung des Schwitzens Ihres Körpers im Allgemeinen und falls ja, wie würden Sie diese Veränderungen beschreiben?	
1	Ich schwitze viel mehr als früher
2	Ich schwitze etwas mehr als früher
3	Ich habe keine Veränderungen im Schwitzen bemerkt
4	Ich schwitze etwas weniger als früher
5	Ich schwitze viel weniger als früher
9. Fühlen sich Ihre Augen übermäßig trocken an?	
1	Ja
2	Nein
10. Fühlt sich Ihr Mund übermäßig trocken an?	
1	Ja
2	Nein
11. Wenn Sie den längsten Zeitraum betrachten, über den Sie trockene Augen oder einen trockenen Mund hatten, wie würden Sie die Symptome bewerten?	
1	Ich hatte keines dieser Symptome
2	Es wird deutlich schlimmer
3	Es wird etwas schlimmer
4	Es bleibt ungefähr gleich
5	Es wird etwas besser
6	Es wird viel besser
7	Es ist vollständig verschwunden
12. Haben Sie im letzten Jahr irgendwelche Veränderungen darin bemerkt, wie schnell Sie bei einer Mahlzeit ein Völlegefühl entwickeln?	
1	Ich habe jetzt sehr viel schneller als früher üblich ein Völlegefühl
2	Ich habe jetzt schneller als früher üblich ein Völlegefühl
3	Ich habe keine Veränderungen bemerkt
4	Ich habe jetzt später als früher üblich ein Völlegefühl
5	Ich habe jetzt sehr viel später als früher üblich ein Völlegefühl
13. Haben Sie innerhalb des letzten Jahres nach einer Mahlzeit ein übermäßiges Völlegefühl oder anhaltendes Völlegefühl (Gefühl, aufgebläht zu sein) empfunden?	
1	Niemals
2	Manchmal
3	Häufig

14. Haben Sie sich innerhalb des letzten Jahres nach einer Mahlzeit übergeben/erbrochen?	
1	Niemals
2	Manchmal
3	Häufig
15. Hatten Sie innerhalb des letzten Jahres krampf- oder kolikartige Bauchschmerzen?	
1	Niemals
2	Manchmal
3	Häufig
16. Kam es bei Ihnen innerhalb des letzten Jahres zu Durchfällen?	
1	Ja <i>(falls Sie die Frage mit Ja beantwortet haben, gehen Sie bitte zu Frage 17 über)</i>
2	Nein <i>(falls Sie die Frage mit Nein beantwortet haben, gehen Sie bitte zu Frage 20 über)</i>
17. Wie oft passiert das?	
1	selten
2	gelegentlich
3	häufig, _____ mal pro Monat
4	ständig
18. Wie schlimm sind diese Durchfälle?	
1	leicht
2	mäßig
3	schwer
19. Diese Durchfälle:	
1	werden deutlich schlimmer
2	werden etwas schlimmer
3	bleiben ungefähr gleich
4	werden etwas besser
5	werden deutlich besser
6	sind völlig verschwunden
20. Kam es bei Ihnen innerhalb des letzten Jahres zu Verstopfung?	
1	Ja <i>(falls Sie die Frage mit Ja beantwortet haben, gehen Sie bitte zu Frage 21 über)</i>
2	Nein <i>(falls Sie die Frage mit Nein beantwortet haben, gehen Sie bitte zu Frage 24 über)</i>
21. Wie oft leiden Sie an Verstopfung?	
1	selten
2	gelegentlich
3	häufig, _____ mal pro Monat
4	ständig

22. Wie schwer sind diese Verstopfungen?	
1	leicht
2	mäßig
3	schwer
23. Ihre Verstopfung:	
1	wird deutlich schlimmer
2	wird etwas schlimmer
3	bleibt ungefähr gleich
4	wird etwas besser
5	wird viel besser
6	ist völlig verschwunden
24. Hatten Sie innerhalb des letzten Jahres jemals Urin-Verlust oder haben Sie die Kontrolle über Ihre Harnblasenfunktion verloren?	
1	nie
2	gelegentlich
3	häufig, _____ mal pro Monat
4	ständig
25. Hatten Sie innerhalb des letzten Jahres Probleme, Wasser zu lassen?	
1	nie
2	gelegentlich
3	häufig, _____ mal pro Monat
4	ständig
26. Hatten Sie innerhalb des letzten Jahres Probleme, Ihre Harnblase vollständig zu entleeren?	
1	nie
2	gelegentlich
3	häufig, _____ mal pro Monat
4	ständig
27. Sind Sie innerhalb des letzten Jahres empfindlich gegenüber hellem Licht gewesen, wenn Sie keine Sonnenbrille oder getönte Brille trugen?	
1	nie (falls Sie die Frage mit Nie beantwortet haben, gehen Sie bitte zu Frage 29 über)
2	gelegentlich
3	häufig, _____ mal pro Monat
4	ständig
28. Wie ausgeprägt ist diese Empfindlichkeit gegenüber hellem Licht?	
1	leicht
2	mittel
3	schwer

29. Hatten Sie innerhalb des letzten Jahres Probleme beim Fokussieren Ihres Blickes, d.h. beim Betrachten etwas scharf und deutlich einzustellen?	
1	nie (falls Sie die Frage mit Nie beantwortet haben, gehen Sie bitte zu Frage 31 über)
2	gelegentlich
3	häufig, _____ mal pro Monat
4	ständig
30. Wie ausgeprägt ist dieses Problem, etwas scharf zu fokussieren?	
1	leicht
2	mittel
3	schwer
31. Das Symptom im Bereich der Augen, das Ihnen die meisten Probleme bereitet (z.B. Empfindlichkeit gegenüber hellem Licht oder Probleme beim Fokussieren des Blickes):	
1	Ich habe keines dieser Augen-Probleme
2	wird deutlich schlimmer
3	wird etwas schlimmer
4	bleibt ungefähr gleich
5	wird etwas besser
6	wird viel besser
7	ist vollständig verschwunden

Danksagung

Für die freundliche Begleitung und vielfältige Unterstützung bei dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Die TREND-Studie lebt von ihren offenen, interessierten und motivierten Proband*innen. Die abwechslungsreiche Arbeit hat mir große Freude gemacht, mich manches Mal inspiriert, herausgefordert und fachlich sowie persönlich enorm bereichert. Ich danke allen TREND-Proband*innen für ihre freundliche, mal wohlwollende, mal kritisch hinterfragende Teilnahme, für die Bereitstellung ihrer Daten für die Wissenschaft und für das Teilen ihrer ganz persönlichen Lebensgeschichten mit mir.

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Walter Maetzler für die stets freundliche, zuverlässige und inspirierende Betreuung. Durch seine sehr wertschätzende und motivierende Begleitung meines Projekts, seine konstruktive Kritik und seine Begeisterung für die Wissenschaft und Forschung hat er wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Janet van Uem hat mich in die statistische Auswertung der Daten geduldig, sorgfältig und fachkundig eingeführt und begleitet. Ich möchte mich sehr herzlich dafür bedanken, dass sie mir die Geheimnisse und Möglichkeiten der Statistik nähergebracht, meine zahlreichen Fragen beantwortet und mich bei meiner Arbeit immer unterstützt hat.

Dem Organisations-Team der TREND-Studie Anne-Katharina von Thaler, Ulrike Sünkel, Susanne Nußbaum und Corina Maetzler möchte ich für die geduldige Einarbeitung in die Untersuchungen, die Beratung bei der Auswahl der für diese Arbeit verwendeten Daten, die Extraktion und Aufbereitung der Daten aus der Datenbank und die freundliche, interessierte, wertschätzende und unterstützende Begleitung meiner praktischen Arbeit Dank sagen.

Ich danke meinen Freund*innen für den hilfreichen Austausch und das wohlthuende Teilen vieler Erfahrungen und meiner Familie für die liebevolle und interessierte Unterstützung während der Zeit der Promotion.