

**Verlauf und Diagnostik von Levodopa-induzierten  
Dyskinesien beim Idiopathischem Parkinsonsyndrom**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

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

**vorgelegt von**

**Schäffer, Eva Carolin**

**2016**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Heutink

3. Berichterstatter: Professor Dr. C. Winkler, PhD

*Für meinen Großvater Erich Ludwig*

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1. Definition des Morbus Parkinson.....	1
1.2. Epidemiologie.....	2
1.3. Ätiologie .....	2
1.3.1. Genetik .....	3
1.3.2. Umwelteinflüsse und persönliche Risikofaktoren.....	3
1.4. Pathophysiologie.....	3
1.4.1. Physiologische Grundlagen .....	4
1.4.2. Neuropathologie .....	5
1.5. Klinisches Bild .....	7
1.5.1. Motorische Symptome .....	7
1.5.2. Nicht-motorische Symptome.....	8
1.6. Diagnostik .....	9
1.6.1. Klinische Diagnose und Anamnese .....	9
1.6.2. Bildgebende Verfahren .....	10
1.6.3. Weitere Verfahren.....	12
1.7. Therapie .....	12
1.7.1. Medikamentöse Therapie .....	13
1.7.2. Weitere Therapieoptionen .....	15
1.8. Dyskinesien bei Morbus Parkinson .....	15
1.8.1. Definition und Klinik .....	15
1.8.2. Pathophysiologie .....	17
1.8.3. Diagnostik.....	21
1.8.3.1. Klinische Skalen.....	21
1.8.3.2. Quantitative Messverfahren .....	21
1.8.4. Prävention und Therapie .....	22
1.9. Depression bei Morbus Parkinson .....	25
1.9.1. Epidemiologie und Klinik.....	25
1.9.2. Pathologie.....	26
1.9.3. Diagnose und Therapie .....	27
1.10. Ziele und Fragestellungen der Doktorarbeit.....	28

2. Studie 1.....	32
2.1. Material und Methoden.....	32
2.1.1. Studieninhalt.....	32
2.1.2. Patienten .....	32
2.1.2.1. Rekrutierung.....	32
2.1.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	33
2.1.3. Materialien und Ablauf der Untersuchung.....	33
2.1.3.1. Anamnese .....	33
2.1.3.2. Fragebögen zu Depression und Lebensqualität.....	36
2.1.3.3. Neurologische Untersuchung .....	38
2.1.3.4. Transkranieller Ultraschall (TCS) .....	41
2.1.4. Durchführung .....	46
2.1.5. Datenanalyse und Statistik .....	47
2.2. Ergebnisse .....	48
2.2.1. Charakterisierung der Kohorte.....	48
2.2.2. Gruppenvergleich bei Erstuntersuchung.....	50
2.2.2.1. Parameter mit Bezug zu IPS .....	50
2.2.2.2. Parameter mit Bezug zur Depression .....	55
2.2.3. Gruppenvergleich bei der 1. Folgeuntersuchung .....	58
2.2.3.1. Parameter mit Bezug zu IPS .....	58
2.2.3.2. Parameter mit Bezug zur Depression .....	62
2.2.4. Progressionsanalysen der beiden Untersuchungsgruppen .....	65
2.2.4.1. Progressionsanalysen der IPS-Parameter .....	65
2.2.4.2. Progressionsanalysen der Depressions-Parameter .....	70
2.3. Diskussion.....	75
2.3.1. Die Depression als protektiver Faktor für LID? .....	76
2.3.1.1. Diskussion der verwendeten Parameter .....	76
2.3.1.2. Diskussion der zugrundeliegenden Hypothesen .....	80
2.3.2. Risikofaktoren für die Entwicklung von LID.....	81
2.3.3. Sonographische Parameter und die Entwicklung von LID .....	82
2.3.3.1. Substantia nigra .....	82
2.3.3.2. Raphe .....	83

2.3.3.3. Ventrikel .....	84
2.3.4. Progression motorischer Parameter im Gruppenvergleich .....	87
2.3.5. Limitationen .....	88
2.4. Schlussfolgerungen und Ausblick .....	89
3. Studie 2.....	93
3.1. Material und Methoden.....	93
3.1.1. Studieninhalt.....	93
3.1.2. Patienten .....	93
3.1.2.1. Rekrutierung.....	93
3.1.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	94
3.1.3. Materialien und Ablauf der Untersuchung.....	95
3.1.3.1. Anamnese, klinische Untersuchung und Fragebögen.....	95
3.1.3.2. Quantitative Motor Assessment (Q-Motor).....	96
3.1.4. Durchführung.....	100
3.1.5. Datenanalyse und Statistik .....	102
3.2. Ergebnisse .....	104
3.2.1. Charakterisierung der Kohorte.....	104
3.2.2. Explorativer Studienteil .....	107
3.2.3. Diskriminativer Studienteil .....	110
3.2.4. Korrelation der Q-Motor Parameter mit LID-Skalen .....	113
3.3. Diskussion.....	114
3.3.1. Q-Motor in der Detektion von LID .....	115
3.3.2. Limitationen .....	117
3.4. Schlussfolgerungen und Ausblick .....	118
4. Zusammenfassung .....	120
5. Literaturverzeichnis.....	122
6. Erklärungen zum Eigenanteil .....	136
6.1. Studie 1 .....	136
6.2. Studie 2.....	136
7. Veröffentlichungen.....	137
7.1. Abstracts .....	137
7.2. Publikationen.....	140

8. Anhang .....	141
8.1. Abbildungsverzeichnis.....	141
8.2. Tabellenverzeichnis.....	142

## Abkürzungsverzeichnis

5-HT1	5 - Hydroxytryptamin 1
AUC	Area under the curve
BDI	Beck Depressions Inventar
CBD	Corticobasale Degeneration
CDS	Continous Dopaminergic Stimulation
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CT	Computertomographie
d	dorsal
DaTSCAN	Dopamin Transporter Szintigraphie
DLB	Lewy-Body-Demenz
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECT	Elektrokonvulsionstherapie
ED	Erstdiagnose
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EM	Erstmanifestation
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen
EU	Erstuntersuchung
f	frontal
FU	Folgeuntersuchung
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GDS	Geriatrische Depressionsskala
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases
IOI	Inter Onset Intervall
IPI	Inter Peak Intervall
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
ITI	Inter Tap Intervall
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, Levodopa
LID	Levodopa-induzierte Dyskinesien
LID-	Patienten, die keine Dyskinesien entwickelt hatten (Studie 1)
LID+	Patienten, die Dyskinesien entwickelt hatten (Studie 1)
m	männlich
M	Mesencephalon
M-AIMS	Modified Abnormal Involuntary Movement Scale
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MDS	Movement Disorder Society
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie



## Abkürzungsverzeichnis

---

MSN	Medium Spiny Neurons
MTI	Mid Tap Intervall
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NDRI	Norepinephrin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NR	Nucleus Ruber
P	Signifikanz
PD	Parkinson's Disease
PD <sup>LID-</sup>	Parkinsonpatienten ohne Dyskinesien (Studie 2)
PD <sup>LID+</sup>	Parkinsonpatienten mit leichten Dyskinesien (Studie 2)
PD <sup>LID+/++</sup>	Alle Parkinsonpatienten mit Dyskinesien (Studie 2)
PD <sup>LID++</sup>	Parkinsonpatienten mit schweren Dyskinesien (Studie 2)
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHQ-D	Patient Health Questionnaire Deutsch
PNS	Peripheres Nervensystem
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
Q-Motor	Quantitative Motor Assessment
R	Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
SN	Substantia nigra
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TCS	Transkranielle Sonographie
TD	Tap Dauer
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale
UK PDSBB	UK Parkinson's Disease Society Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

*“But as the disease proceeds, similar employments are accomplished with considerable difficulty, the hand failing to answer with exactness to the dictates of the will. Walking becomes a task which cannot be performed with considerable attention”* (Parkinson 1817). Mit diesen Worten beschrieb James Parkinson 1817 in seinem berühmten Artikel *“An essay on the shaking palsy“* eine der zentralen Herausforderungen für Parkinson-Patienten, die erfahren, dass sich ihre motorischen Handlungen in zunehmendem Maße dem Einfluss des eigenen Willens entziehen. Die dabei von Parkinson erstmals zusammengefasste klassische Symptom-Trias aus Rigor, Tremor und Akinese wurde in den letzten Jahrzehnten um eine Vielzahl weiterer, auch nicht-motorischer Symptome ergänzt. Gleichzeitig nimmt die Parkinson-Erkrankung im Rahmen des demographischen Wandels beständig an Bedeutung in der Gesellschaft zu und ist heute mit einer Inzidenz von ca. 16-19/100.000 pro Jahr (Twelves, Perkins et al. 2003) eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen.

## 1.1. Definition des Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson ist definiert als eine progrediente neurodegenerative Erkrankung mit den Kardinalsymptomen Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität (Hughes, Daniel et al. 1992). Wichtig ist hierbei die Unterscheidung der klassischen Parkinsonerkrankung von atypischen und sekundären Parkinsonsyndromen, die zwar in unterschiedlicher Ausprägung die bekannten Kardinalsymptome zeigen, jedoch vor allem in Ätiologie, Pathologie und Prognose abgegrenzt werden können (Litvan 1999; Brooks 2002). Als wichtige Vertreter der neurodegenerativen (atypischen) Erkrankungen sind hier besonders die Multisystematrophie (MSA), Corticobasale Degeneration (CBD), Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) und Lewy-Body-Demenz (DLB) zu nennen (Litvan 2007). Darüber hinaus

existieren vielfältige weitere Ursachen für sekundäre Parkinsonsyndrome, hierunter beispielsweise vaskuläre Ursachen, Medikamenteneinnahme und Umweltgifte, endokrinologische Störungen und Infektionen (Wenning, Litvan et al. 2011).

Seit der Einführung der Bezeichnung „Morbus Parkinson“ durch Jean-Marie Charcot Ende des 19. Jahrhunderts (Goetz 2011) haben sich heute im klinischen Alltag vor allem die Begriffe Parkinson's disease (PD) und, wie in dieser Arbeit verwendet, Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS) durchgesetzt.

### **1.2. Epidemiologie**

IPS ist vor allem eine Erkrankung der älteren Bevölkerung, nur etwa 5-10% der Patienten erkranken vor dem 40. Lebensjahr (Alves, Forsaa et al. 2008). Danach findet sich ein deutlicher Anstieg der Prävalenz, die insgesamt zwischen 100 und 300 pro 100.000 Einwohner liegt (Wirdefeldt, Adami et al. 2011). Einige Studien fanden eine leicht erhöhte Prävalenz bei Männern (Wooten, Currie et al. 2004; de Lau and Breteler 2006) .

### **1.3. Ätiologie**

Obwohl die Ursachensuche des IPS Gegenstand zahlreicher Studien ist, konnte bislang kein eindeutiges ätiologisches Modell gefunden werden. Da sowohl Zusammenhänge mit verschiedenen Umwelteinflüssen als auch genetische Varianten gezeigt werden konnten, liegt die Annahme einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung nahe.

### **1.3.1. Genetik**

Bisher wurden über 10 verschiedene Gene mit dem IPS in Verbindung gebracht, bei denen teilweise autosomal-dominante und -rezessive Vererbungsmodi nachgewiesen werden konnten (Wirdefeldt, Adami et al. 2011). Das weltweit bisher am häufigsten als Ursache einer monogenetischen Parkinsonerkrankung identifizierte Gen ist hierbei LRRK2 (Park 8), weitere wichtige Vertreter sind SNCA (Park 1) und Parkin (Park 2) (Braithwaite 2009). Daneben zeigten sich in zahlreichen Familienstudien genetische Zusammenhänge ohne klare autosomale Erbgänge. Insgesamt wird von einem ca. 2-3-fach erhöhten Risiko für erstgradig Verwandte von Parkinson-Erkrankten ausgegangen (Schapira 2006).

### **1.3.2. Umwelteinflüsse und persönliche Risikofaktoren**

Auch zahlreiche Umweltfaktoren konnten mit der Entwicklung eines IPS assoziiert werden. Häufig genannt werden hierbei Einflüsse aus der Landwirtschaft, beispielsweise Pestizide und Herbizide, Schwermetall-Belastung (Schapira 2006) aber auch Infektionen mit Bakterien oder Viren (Takahashi and Yamada 1999). Neben Alter und Geschlecht wurde darüber hinaus in einigen epidemiologischen Studien ein inverser Zusammenhang zwischen Rauchen, Tee- und Kaffeetrinken und der Entwicklung von IPS gezeigt (Hernan, Zhang et al. 2001; Hernan, Takkouche et al. 2002; Li, Ji et al. 2012).

## **1.4. Pathophysiologie**

Eng verknüpft mit den unterschiedlichen ätiologischen Theorien ist die Frage nach den genauen pathophysiologischen Vorgängen, die zur Entwicklung des klinischen Bildes bei IPS führen.

### 1.4.1. Physiologische Grundlagen

Im Zentrum der pathologischen Vorgänge bei IPS steht die Substantia nigra, die als Teil der Basalganglien des Zentralen Nervensystems (ZNS) an der Initiation willkürlicher Bewegungen beteiligt ist. Die Basalganglien setzen sich zusammen aus Nucleus caudatus und Putamen (zusammen als Striatum bezeichnet), Nucleus subthalamicus, Globus pallidus pars externa und interna, und der Substantia nigra, die in eine pars compacta und reticulata eingeteilt werden kann. Alle Teile sind über ein komplexes Transmitter-gesteuertes System aus Inhibition und Desinhibition an der Steuerung von Bewegungsimpulsen beteiligt. Darüber hinaus werden dem System über mehrere weitere Projektionen Einflüsse auf Okulomotorik, Gedächtnis, sowie Emotionen und Verhaltensweisen zugeschrieben (Alexander, DeLong et al. 1986).

Eingeteilt werden die physiologischen Vorgänge der Basalganglien in zwei parallel verlaufende Schaltkreise, die als sogenanntes direktes und indirektes System auf den Thalamus und damit auf motorische kortikale Strukturen einwirken. Die Schaltkreise werden dabei je nach System über die Neurotransmitter  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat, die Cotransmitter Substance P und Enkephalin, sowie Dopamin 1 und 2 Rezeptoren (D1, D2) gesteuert. Beide Systeme werden von der Substantia nigra pars compacta über dopaminerge Projektionen beeinflusst: der direkte (Motorik-fördernde) Weg wird dabei aktiviert, der indirekte (Motorik-hemmende) Weg wird inhibiert. Bei mangelnder oder fehlender Wirkung der Substantia nigra resultiert folglich ein Übergewicht der Motorik-hemmenden Projektionen auf Thalamus und motorischen Kortex (Bartels and Leenders 2009; Barroso-Chinea and Bezard 2010).

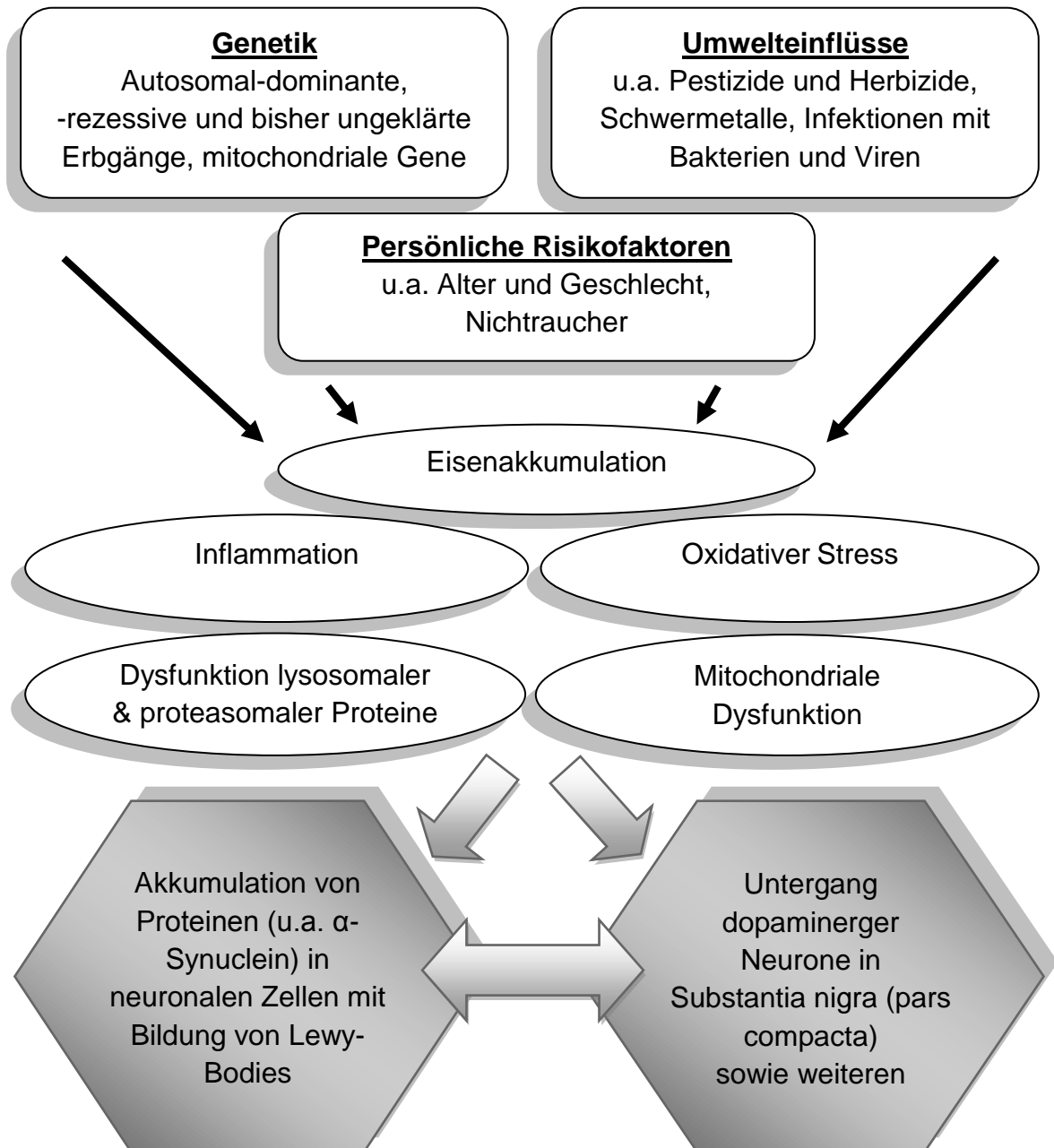
### 1.4.2. Neuropathologie

Das IPS ist gekennzeichnet durch den Untergang dopaminergener Neurone im ventrolateralen Teil der Substantia nigra pars compacta. Damit verbunden ist der Verlust dopaminergener Projektionen auf die Schaltkreise der Basalganglien. Zur Diagnose des IPS aufgrund typischer motorischer Defizite kommt es in der Regel erst, wenn bereits schon 60-70% der dopaminergen Zellen untergegangen sind (Riederer and Wuketich 1976). Histologisch konnte die Entstehung intrazellulärer Proteinaggregate, sogenannter Lewy-Bodies, nachgewiesen werden, die als Hauptbestandteil  $\alpha$ -Synuclein enthalten. Welcher genaue pathologische Vorgang zur Bildung der Lewy-Bodies führt und in welchem Maße diese wiederum zum neuronalen Zelltod führen, konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden. Diskutiert werden gestörte lysosomale und proteasomale Abbauprozesse, mitochondriale Dysfunktion, Prionen-artige Mechanismen, oxidativer Stress und Neuroinflammation, was alles den apoptischen Zelltod der dopaminergen Neurone zur Folge haben könnte. Darüber hinaus deuten erhöhte Eisenablagerungen in der Substantia nigra auf eine Fehlfunktion der Eisen-Homöostase bei IPS hin (Sian-Hulsmann, Mandel et al. 2011; Foltynie and Kahan 2013; More, Kumar et al. 2013; Sulzer and Surmeier 2013).

Von besonderer Bedeutung für das Verständnis von nicht-motorischen Symptomen des IPS ist der Umstand, dass die Lewy-Pathologien nicht nur in der Substantia nigra, sondern auch in vielen weiteren Teilen von ZNS und dem peripheren Nervensystem (PNS) gefunden werden konnten. So finden sich Aggregate im enterischen nervösen System, in Herz und Haut, im Bulbus olfactorius, vagalen und glossopharyngealen Hirnnervenkernen, Neokortex sowie weiteren Teilen des Hirnstammes wie Locus coeruleus und Raphe. Eine Vielzahl an Symptomen wie Orthostase, Hyperhidrosis, Obstipation, olfaktorische Dysfunktion, kognitive Defizite und Depression können durch die begleitende Neurodegeneration auch in diesen Teilen des Nervensystems begründet sein. Der Umstand, dass einige dieser Symptome bereits Jahre vor der typischen motorischen Manifestation des Parkinson-Syndroms auftreten,

## Einleitung

kann durch die Braak-Hypothese (Braak, Del Tredici et al. 2003) erklärt werden. Diese postuliert, dass die Degeneration dopaminerger Neurone ein in Stadien verlaufender progressiver Prozess ist, der sich, beginnend im olfaktorischen System und in vagalen Kernen, über das Mittelhirn ausbreitet und schließlich im späteren Stadium der Erkrankung auch Teile des Neokortex betrifft (Dickson, Uchikado et al. 2010; Kingsbury, Bandopadhyay et al. 2010).



**Abbildung 1:** Ätiopathologisches Konzept bei IPS

ZNS: Zentrales Nervensystem; PNS: Peripheres Nervensystem

### 1.5. Klinisches Bild

#### 1.5.1. Motorische Symptome

Das IPS ist charakterisiert durch seine vier motorischen Kardinalsymptome Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität. Typisch ist auch ein einseitiger Beginn mit einer Lateralisierung der Symptome im Verlauf der Erkrankung (Hughes, Daniel et al. 1992).

Der Begriff **Bradykinese** beschreibt eine reduzierte Motorik, die sich bei den Patienten schon früh im Alltag durch eine generelle Verlangsamung bemerkbar machen kann (Marsden 1989). Zusammen mit anderen Kardinalsymptomen führt sie zudem häufig zu reduzierter Gesichtsmimik (sogenanntes Maskengesicht), einer veränderten Sprache mit Dysarthrie und Hypophonie, Dysphagie, sowie einer in typischerweise verkleinerten Handschrift. In der klinischen Untersuchung zeigen sich unter anderem Schwierigkeiten beim Ausführen antagonistischer Bewegungen und feinmotorischer Übungen (Berardelli, Rothwell et al. 2001).

Der typische Tremor beim IPS imponiert als rhythmischer **Ruhetremor** mit einer Frequenz von ca. 4-6 Hertz, beginnend häufig an den distalen Extremitäten. Charakteristisch reibende Bewegungen von Daumen und Zeigefinger werden dabei gerne als Pillendreher-Tremor bezeichnet. Auch andere Manifestationsorte wie Bein, Lippen, Kinn oder Kiefer, sowie Kombinationsformen mit anderen Tremorarten (z.B. Haltetremor) sind möglich (Deuschl, Bain et al. 1998).

Ein erhöhter Muskeltonus, der sogenannte **Rigor**, kann bei passiver Durchbewegung der Extremitäten festgestellt werden. Häufig findet sich hierbei das sogenannte Zahnradphänomen, mit ruckartigem Nachgeben des Muskeltonus bei passiver Durchbewegung der Extremitäten. Der Rigor kann durch willkürliche Aktivierung anderer Muskelgruppen verstärkt werden und auch axial auftreten (Rodriguez-Oroz, Jahanshahi et al. 2009).

Als viertes Kardinalsymptom zeigt sich eine verminderte Stabilität der Körperhaltung, als **posturale Instabilität** bezeichnet, die mit Fallneigung und vermehrten Stürzen einhergehen kann.



An weiteren motorischen Auffälligkeiten findet man beim PD-Patienten oft eine veränderte, vornübergebeugte Körperhaltung, die bis zu stärksten thorakolumbalen Flexionen reichen kann (Kamptokormie). Darüber hinaus zeigt sich meist ein sehr typisches Gangbild, das durch (seitenbetont) verminderten Armschwung und kleine, oft schneller werdende Trippelschritte (Festinationen) gekennzeichnet ist. Im späteren Verlauf der Erkrankung kann plötzliches Erstarren (Freezing), u.a. in Phasen der schlechten Medikamentenwirkung (siehe Kapitel 1.7.1.), die Beweglichkeit des Patienten stark beeinflussen (Melamed and Djaldetti 2006; Okuma 2014).

Unabhängig von diesen, dem extrapyramidalen System zuzuordnenden, Kardinalsymptomen konnten schließlich noch weitere motorische Auffälligkeiten wie Okulomotorik-Störungen oder Primitivreflexe beobachtet werden (Jankovic 2008; Massano and Bhatia 2012).

### **1.5.2. Nicht-motorische Symptome**

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome beim IPS auftreten können, welche die Lebensqualität des Patienten oft ganz entscheidend beeinflussen (Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez et al. 2011; Hinnell, Hurt et al. 2012) und oft schon Jahre vor der Manifestation der motorischen Kardinalsymptome auftreten können. Sehr häufig sind vegetative Störungen wie Obstipation, Orthostase, Dranginkontinenz sowie Schlaf- und Riechstörungen (Barbosa 2013). In den späteren Stadien können vor allem neuropsychiatrische Auffälligkeiten wie Apathie und Depressionen, Angststörungen und eine dementielle Entwicklung eine große Belastung für Betroffene und Angehörige darstellen (Korczyn and Gurevich 2010). Insgesamt finden sich zusätzliche nicht-motorische Symptome bei über 90% der Parkinson-Patienten (Hussl, Seppi et al. 2013).

### 1.6. Diagnostik

Eine der größten Herausforderungen in der Diagnostik des IPS besteht in seiner Differenzierung von atypischen Parkinsonsyndromen, sekundärem Parkinsonismus und anderen Tremor-Erkrankungen. Darüber hinaus rücken Hinweise auf die Wirksamkeit neuroprotektiver Medikamente (siehe 1.7.) und Lebensweisen die Bedeutsamkeit der Früherkennung des IPS immer mehr in den Vordergrund.

#### 1.6.1. Klinische Diagnose und Anamnese

Trotz einer Vielzahl entwickelter technischer Methoden stellt die klinische Untersuchung immer noch die Basis der IPS-Diagnostik dar. Ergänzt werden sollte diese durch eine ausführliche Anamnese zu Familienvorgeschichte, Vorerkrankungen und nicht-motorischen Symptomen.

Zur primären Diagnose des IPS haben sich hierbei die Diagnosekriterien nach der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK PDSBB) bewährt (Hughes, Daniel et al. 1992). Sie beinhalten ein schrittweises diagnostisches Vorgehen, dass neben der Diagnose der Kardinalsymptome auch andere Verfahren, u.a. Bildgebung und die diagnostische Gabe von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (Levodopa, L-Dopa), beinhaltet (Massano and Bhatia 2012).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten zur Abschätzung von Progression und Therapiewirksamkeit vor allem klinische Skalen in den Vordergrund (siehe 2.3.). Zudem kann das IPS in verschiedene Subtypen unterteilt werden, u.a. nach Erstmanifestation der Erkrankung (early onset vs. late onset) oder nach dem dominierenden motorischen Symptom (Tremor-, akinetisch-rigider und Äquivalenz-Typ) (van Rooden, Heiser et al. 2010).

### 1.6.2. Bildgebende Verfahren

Sowohl Computertomographie (CT) als auch Magnetresonanztomographie (MRT) dienen im Rahmen des IPS vor allem der differentialdiagnostischen Abklärung, beispielsweise zum Ausschluss eines Normaldruck-Hydrocephalus oder atypischer Parkinsonsyndrome, die im späteren Verlauf u.a. mit spezifischen Zeichen der Atrophie einhergehen können (Mahlknecht, Hotter et al. 2010). Eine hohe Sensitivität besitzen darüber hinaus nuklearmedizinische Methoden wie Dopamin Transporter Szintigraphie (DaTSCAN), Positronen-Emissions-Tomographie (PET, z.B. mit Fluodopa) und Meta-Iodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie, die eine präsynaptische dopaminerge Dysfunktion des nigrostriatalen Systems und eine mögliche Störung im postganglionären sympathischen Nervensystem aufdecken können. Entscheidende Nachteile dieser Verfahren sind jedoch Strahlenbelastung, hohe Kosten und häufig mangelnde Verfügbarkeit (Tolosa, Wenning et al. 2006).

Besonders im Rahmen von Früherkennung und Differentialdiagnose konnte sich in den letzten Jahren die transkranielle Sonographie (TCS) als zuverlässige Methode zur Detektion von Pathologien der Basalganglien bei IPS durchsetzen. Zum ersten Mal beschrieben von Becker 1995 (Becker, Seufert et al. 1995), konnte in mehreren, teilweise verblindeten Studien gezeigt werden, dass sich bei ca. 90% der Patienten mit IPS eine Signalanhebung (Hyperechogenität) der Substantia nigra (SN) im transkraniellen Ultraschall zeigt (Berg, Merz et al. 2005; Mehnert, Reuter et al. 2010; van de Loo, Walter et al. 2010). Die Hyperechogenität findet sich hierbei meist bilateral, jedoch interessanterweise stärker ausgeprägt auf der Seite kontralateral zu der motorisch vorwiegend betroffenen Seite (Berg, Siefker et al. 2001). Als ursächlich für das veränderte Signalverhalten der Substantia nigra konnte ein erhöhter Eisengehalt des Gewebes und eine vermehrte Aktivierung der Mikroglia identifiziert werden (Berg, Grote et al. 1999).

Die eindeutigen Vorteile des transkraniellen Ultraschalls im Rahmen der IPS-Diagnostik ergeben sich v.a. aus der Technik der Sonographie, die

schmerzlos, nicht-invasiv, einfach zugänglich und kostengünstig ist. Sie birgt keinerlei Nebenwirkungen wie beispielsweise Strahlenbelastung, zudem können unwillkürliche Bewegungen der Patienten, wie Tremor oder Dyskinesien, durch den Untersucher ausgeglichen werden (Bartova, Skoloudik et al. 2010; Berg and Gaenslen 2010).

Auch in der Früherkennung könnte die TCS in Zukunft eine wichtige Rolle spielen (Chen, Tan et al. 2012; Izawa, Miwa et al. 2012). Besonders interessant ist dabei u.a. die Diagnostik einer Depression, da sie nicht nur Frühsymptom, sondern auch Differentialdiagnose des IPS sein kann. Im TCS konnte eine Signalmindering (Hypoechoogenität) der Hirnstamm-Raphe als Korrelat einer serotonergen Dysfunktion im Rahmen einer Depression identifiziert werden. Demnach zeigte sich bei bis zu 70% der Patienten mit einer unipolaren Depression ein vermindertes Signalverhalten der Raphe (Berg 2008; Cho, Baik et al. 2011). Hingegen ist die Substantia nigra, die beim IPS eine typische Hyperechoogenität aufweist, in der Regel beim Vorliegen einer alleinigen Depression unauffällig.

Trotz vieler Vorteile gibt es auch einige Kritikpunkte an der transkraniellen Sonographie, die ihren Einsatz noch limitiert. Ein deutlicher Nachteil ist, dass die Technik bei ca. 10% der kaukasischen Bevölkerung aufgrund eines unzureichenden Knochenfensters nicht angewandt werden kann. Zudem wird die Spezifität des TCS dadurch limitiert, dass auch 8-14% der gesunden Bevölkerung eine erhöhte Echoogenität der SN zeigen (Berg, Becker et al. 1999). Gegenstand vieler Diskussionen ist die Abhängigkeit des Ultraschalls als subjektives Verfahren vom Untersucher, wobei jedoch gezeigt werden konnte, dass u.a. unter Einhaltung standardisierter Untersuchungsprotokolle und mit erfahrenen Untersuchern eine hohe Intra- und Interobserver-Reliabilität erreicht wird (van de Loo, Walter et al. 2010). Fraglich bleibt allerdings weiterhin, ob bei den verblindeten Studien nicht doch eine Beeinflussung der Untersucher durch sichtbare Parkinson-Symptome stattfinden konnte. Schließlich zeigten sich keine Veränderungen der Befunde in Abhängigkeit von Schweregrad und Progress der Erkrankung, sodass der

transkranielle Ultraschall bisher keine Verwendung als Verlaufsparmeter hat (Ressner, Skoloudik et al. 2007).

### **1.6.3. Weitere Verfahren**

Neben Bildgebung, klinischer Untersuchung und Anamnese konnten sich eine Reihe weiterer Tests etablieren, die die Diagnose des IPS vereinfachen. Durchgesetzt hat sich hierbei vor allem die diagnostische Gabe von L-Dopa oder Apomorphin, sowie die genetische Testung bei Verdacht auf einen autosomalen Erbgang (McInerney-Leo, Hadley et al. 2005). Zur Erkennung von nicht-motorischen Symptomen werden vor allem Fragebögen, sowie die Erfassung von Riechstörungen mittels kurzer Riechtests als einfach durchführbare und effektive Methoden verwendet (Tolosa, Gaig et al. 2009; Reichmann 2010).

## **1.7. Therapie**

Bis heute stellt die medikamentöse Therapie die Basis der IPS-Versorgung dar. Daneben konnte sich eine Vielzahl weiterer Behandlungsoptionen etablieren, die je nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten in einem multimodalen Therapie-Konzept kombiniert werden sollten. Schwierig ist es hierbei eine Balance zwischen einer momentanen Verbesserung der Lebensqualität des Patienten und möglichen langfristigen Nebenwirkungen zu finden. Letztendlich bleibt die Behandlung des IPS bisher symptomatisch, ohne gesicherte Möglichkeiten die Progression der Erkrankung zu verhindern oder sie zu heilen.

### 1.7.1. Medikamentöse Therapie

Nachdem der Mangel an Dopamin als grundlegende Problematik des IPS erkannt werden konnte, lag es nahe diesen Neurotransmitter therapeutisch zu ersetzen. Bereits seit den 1960er Jahren wurde hierfür L-Dopa als natürliches Dopamin-Vorläufer-Protein, das die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, am Patienten eingesetzt. Bis heute ist es das am meisten verwendete, potenteste orale Medikament und damit Goldstandard in der Therapie des IPS geblieben (Fahn 2008). Die Anwendung erfolgt dabei typischerweise in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer (Carbidopa oder Benserazid), der die periphere Umwandlung von L-Dopa in Dopamin verhindert und damit mögliche Nebenwirkungen senkt, sowie die Verfügbarkeit von Dopamin im ZNS steigern kann (Brichta, Greengard et al. 2013).

Trotz seiner sehr guten Wirkung auf die motorischen Symptome des IPS bleibt L-Dopa aufgrund seiner Nebenwirkungen in der Kritik (Olanow, Stern et al. 2009). Neben den akuten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Psychosen (eher im Verlauf bei höherer Dosierung) stehen hierbei vor allem die motorischen Komplikationen als langfristige Folgen im Mittelpunkt. So finden sich bei über 90% der Patienten, die länger als 10 Jahre mit L-Dopa therapiert wurden, im Verlauf unwillkürliche motorische Überbeweglichkeiten, sogenannte Dyskinesien (siehe 1.8.) und/oder Wirkungsfluktuationen (Ahlskog and Muenter 2001). Letzteres dient als Überbegriff für das Nachlassen einer suffizienten, gleichmäßigen Wirkung von L-Dopa, was der Patient als ausgeprägte Verschlechterung seiner motorischen Fähigkeiten („Off-Phasen“) wahrnimmt. Unterschieden werden ein frühzeitiges („End-of-Dose“, „Wearing-Off“) und plötzliches, unvorhersehbares („On-Off-Phänomen“) Nachlassen der Wirkung, sowie ein stark verzögerter („Delayed On“) oder sogar völlig ausfallender Wirkungseintritt von L-Dopa (Goole and Amighi 2009; Ossig and Reichmann 2013).

Mit dem Ziel die langfristigen Folgen der L-Dopa Einnahme möglichst hinauszuzögern, gilt es momentan als Standard, die Therapie bei jüngeren Patienten zunächst mit medikamentösen Alternativen wie z.B. Dopamin-

Agonisten zu beginnen (Stowe, Ives et al. 2008). Ihr Vorteil ist, dass sie Dopamin-Rezeptoren direkt stimulieren und damit unabhängiger von der Degeneration dopaminerger Neurone und deren verminderter Speicherfunktion sind (Wachtel 1991; Kincses and Vecsei 2011). Sie induzieren sehr viel seltener Dyskinesien und können als zusätzliche Therapie zu L-Dopa im späteren Verlauf der Erkrankung Off-Phasen deutlich reduzieren (Olanow, Fahn et al. 1994; Rascol 2000). Eine Sonderstellung unter den Dopamin-Agonisten nimmt Apomorphin ein, das durch sein rasches Anfluten bei subkutaner Gabe besonders in plötzlichen Off-Phasen eine schnelle motorische Verbesserung bringt (Ossig and Reichmann 2013). Weitere L-Dopa-Alternativen stellen Amantadin (ein Virostatikum) und Anticholinergika (aufgrund des Nebenwirkungsprofils in Deutschland eher seltener eingesetzt) dar.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung helfen Catechol-O-Methyltransferase (COMT)- und Monoaminoxidase-B (MAO-B)- Inhibitoren durch ihre hemmende Wirkung auf Enzyme des L-Dopa-Metabolismus eine gleichmäßige L-Dopa Wirkung aufrecht zu erhalten und mögliche Wirkungsfluktuationen zu reduzieren (Olanow, Stern et al. 2009). Der MAO-B Inhibitor Rasagilin wird hierbei aufgrund eines möglichen positiven Einflusses auf den Krankheitsverlauf häufig auch bereits im Frühstadium gegeben (Olanow, Hauser et al. 2008). Eine Therapieoption im fortgeschrittenen Stadium ist zudem eine kontinuierliche intestinale Gabe von L-Dopa mittels perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) – Sonde oder in Form einer Apomorphinpumpe (Antonini, Mancini et al. 2008; Grandas 2013).

Häufig diskutiert ist zudem der Einsatz möglicher neuroprotektiver Medikamente/Nahrungsergänzungstoffe, die anders als die bisherigen Behandlungsmethoden die Progression der Erkrankung aufhalten sollen. Diskutiert werden hier, neben vielen anderen, Rasagilin, Coenzym Q und Kreatin (Hart, Pearce et al. 2009; Foltynie and Kahan 2013).

Schließlich darf nicht vergessen werden, mögliche medikamentöse Nebenwirkungen, beispielsweise vermehrte Müdigkeit bis zu Einschlafattacken sowie Impulskontrollstörungen unter Dopaminagonisten, und nicht-motorische

Symptome wie Übelkeit, Depression, Obstipation und Demenz in die Therapie mit einzubeziehen (Varanese, Birnbaum et al. 2011).

### **1.7.2. Weitere Therapieoptionen**

Neben der medikamentösen Therapie des IPS sollten weitere konservative Therapiemethoden wie Physio-, Ergo-, Sprach- und Psychotherapie ausgeschöpft werden, um die Lebensqualität und Selbstständigkeit des Patienten so lange wie möglich aufrecht zu erhalten (Gauthier, Dalziel et al. 1987; Herd, Tomlinson et al. 2012; Yang, Sajatovic et al. 2012; Tomlinson, Patel et al. 2013).

Als gute Alternative im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung hat sich zudem die chirurgische Intervention bei IPS bewiesen. Dabei konnte v.a. für die tiefe Hirnstimulation (Deep brain stimulation, DBS) von Nucleus subthalamicus oder Globus pallidus internus eine deutliche Verbesserung der Motorik nachgewiesen werden, mit einer Reduktion von Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien (Boucai, Cerquetti et al. 2004; Fasano, Daniele et al. 2012).

Darüber hinaus werden weiterhin Behandlungsmethoden gesucht, die über die rein symptomatische Therapie hinausgehen. Verfahren wie neuronale Zelltransplantation dopaminergischer fetaler Zellen, Stammzell- und Gentherapie werden hierbei schon seit einigen Jahren erprobt, bleiben bisher jedoch experimentell (Denyer and Douglas 2012; Ali, Stott et al. 2013; Thompson and Parish 2013).

## **1.8. Dyskinesien bei Morbus Parkinson**

### **1.8.1. Definition und Klinik**

L-Dopa induzierte Dyskinesien (LID) sind neben Wirkungsfluktuationen eine der schwerwiegendsten Komplikationen in der medikamentösen Langzeittherapie des IPS. Klinisch äußern sie sich als unwillkürliche



Bewegungen unterschiedlicher Morphologie, die v.a. Extremitäten, Rumpf und Gesicht betreffen, sich jedoch auch auf weitere Muskelgruppen wie beispielsweise Atemhilfsmuskulatur und Zwerchfell ausbreiten können. Sie manifestieren sich initial häufig auf der Körperseite, die auch am stärksten von der Parkinson-Symptomatik betroffen ist, und beginnen dabei oft an der unteren Extremität (Fabbrini, Brotchie et al. 2007; Fabbrini, Defazio et al. 2009).

Eine Einteilung der LID kann nach ihrer Erscheinungsform erfolgen, die neben selteneren Varianten vor allem choreatiforme, ballistische und dystone Bewegungen beinhaltet. Für das pathologische Verständnis und eine Therapie ausschlaggebender ist jedoch die Klassifikation nach ihrem zeitlichen Auftreten in Bezug zur L-Dopa-Plasmakonzentration. Die am häufigsten vorzufindende Manifestationsform sind „Peak-Dose“-Dyskinesien, die typischerweise beim höchsten L-Dopa-Spiegel im Blut auftreten und meist die obere Extremität betreffen. „Diphasische“ oder „On-Off“-Dyskinesien finden sich bei steigendem oder fallendem L-Dopa-Level und äußern sich häufig durch repetitive stereotype Bewegungen eher der unteren Extremität. Schließlich können in der Off-Phase eines Patienten, also zu dem Zeitpunkt an dem die Wirkung der Medikation deutlich nachgelassen hat, „Off-Dystonien“ auftreten, die sich als fixierte und dabei häufig schmerzhafte Positionen v.a. der Füße darstellen (Guridi, Gonzalez-Redondo et al. 2012; Bargiotas and Konitsiotis 2013).

Insgesamt treten nach fünf Jahren bei 30-50% der Patienten Dyskinesien unter L-Dopa-Therapie auf, sehr viel seltener auch unter einer Therapie mit Dopamin-Agonisten (Ahlskog and Muentner 2001). Als Risikofaktoren für die Entwicklung von LID wurden ein „early-onset“ des IPS, also eine Manifestation vor dem 40.-50. Lebensjahr, eine lange Erkrankungsdauer, hohe initiale und im Krankheitsverlauf kumulative L-Dopa-Dosen sowie das weibliche Geschlecht identifiziert. Darüber hinaus können Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien sich jeweils gegenseitig vorangehen und zueinander prädisponieren (Rascol, Brooks et al. 2000; Fahn, Oakes et al. 2004; Hauser, McDermott et al. 2006; Ku and Glass 2010).

Der tatsächliche Einfluss von LID auf die Lebensqualität des Patienten wird weiterhin kontrovers diskutiert. Sehr oft wurde ein deutlich negativer

Einfluss festgestellt, u.a. mit Effekten auf Depression und Mobilität des Patienten (Pechevis, Clarke et al. 2005). Darüber hinaus scheint die Entwicklung von LID mit erhöhten Kosten in der medizinischen Versorgung einherzugehen (Suh, Pahwa et al. 2012). Allerdings gab es auch Studien, die nur eine sehr geringe Einschränkung der Patienten durch LID fanden (Marras, Lang et al. 2004). Fest steht, dass die Patienten selbst v.a. die häufigen „Peak-Dose“-Dyskinesien den Off-Phasen vorziehen, da sie mit einer guten L-Dopa-Wirkung und einer damit verbesserten Beweglichkeit einhergehen (Hung, Adeli et al. 2010). Angehörige hingegen empfinden LID häufig als sehr belastend, nicht zuletzt da sie in einer sozialen Umgebung oft Aufmerksamkeit erregen (Khlebtovsky, Rigbi et al. 2012).

### 1.8.2. Pathophysiologie

Wie auch bei der Grundlagenforschung des IPS sind die genauen pathologischen Prozesse, die zur Entwicklung von LID führen, bisher noch nicht zufriedenstellend geklärt. Insgesamt konnte eine Reihe verschiedener neuronaler Mechanismen identifiziert werden, die sowohl prä- als auch postsynaptische Prozesse beinhalten und am ehesten im Zusammenspiel zu einer Dysfunktion der Basalganglien führen. Diskutiert werden hierbei nicht nur das dopaminerge System, sondern u.a. auch Veränderungen bei serotonergen, adrenergen, glutaminergen und cannabinoiden Rezeptoren und Signalwegen.

Sehr häufig wird ein pathologischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von LID und dem neuronalen Zellverlust im Rahmen der fortschreitenden IPS-Erkrankung gesehen. In mehreren Tierstudien konnte nachgewiesen werden, dass ein Verlust dopaminerger Zellen durch induzierte Läsionen in der Substantia nigra nicht nur mit dem Auftreten, sondern auch mit einem erhöhten Schweregrad von Dyskinesien assoziiert ist (Di Monte, McCormack et al. 2000; Paille, Brachet et al. 2004). Zudem konnte bei gesunden Probanden oder Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen keine Entwicklung von LID unter L-Dopa-Einnahme beobachtet werden (Chase, Holden et al. 1973; Becker, Jamieson et al. 1993). Als

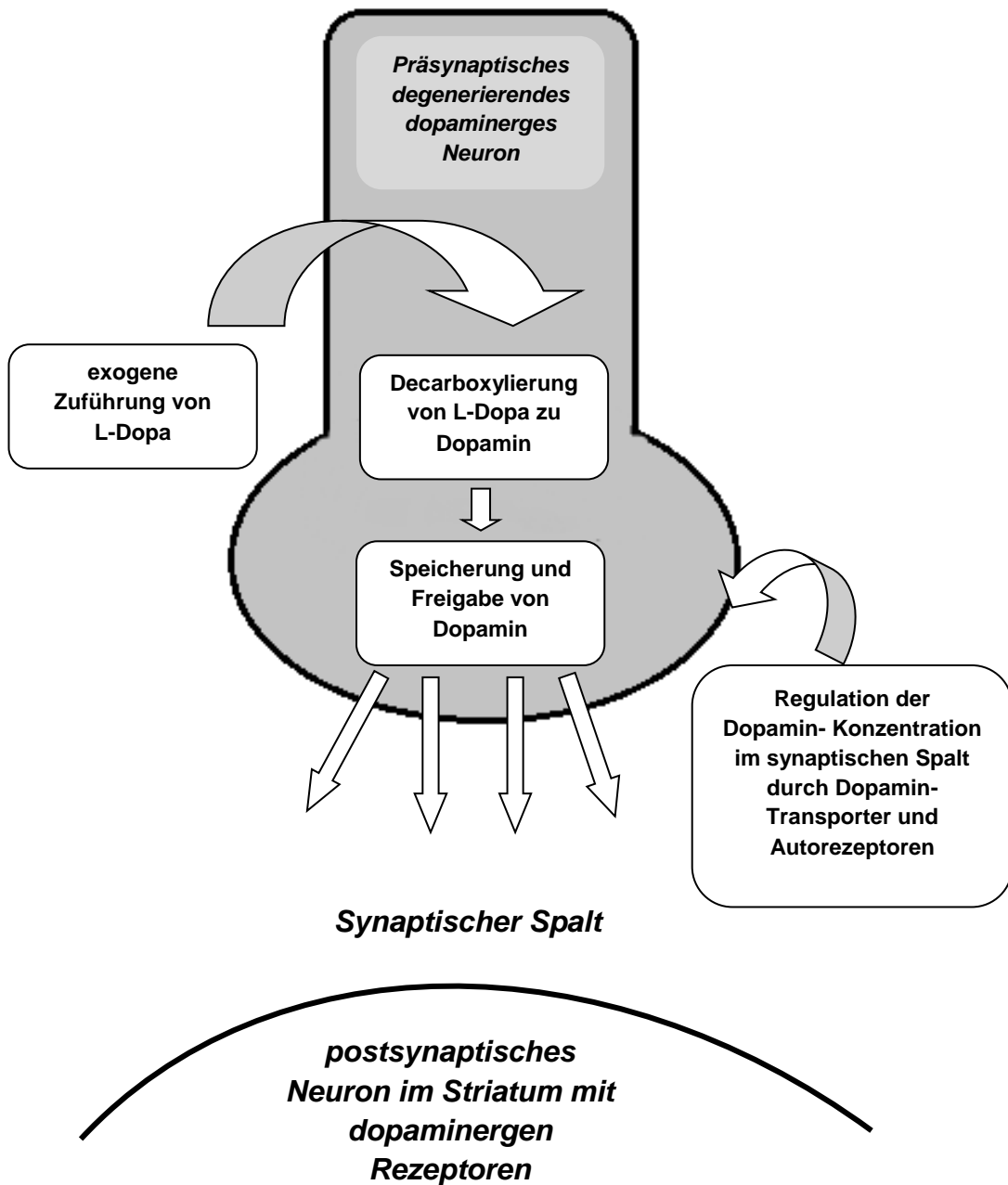
Erklärung kann eine gestörte physiologische Funktion der dopaminergen Zellen herangezogen werden: Normalerweise wird exogen zugefügtes L-Dopa in dopaminergen Neuronen in Dopamin umgewandelt und in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Mit fortschreitender Degeneration der Zellen geht diese Funktion verloren, hinzu kommt eine verminderte Autoregulation der dopaminergen Zellen. Es resultiert eine dysfunktionelle präsynaptische Transmitterspeicherung und -freisetzung mit einer ungleichmäßigen Ausschüttung von Dopamin in den synaptischen Spalt (Obeso, Grandas et al. 1989; Cenci and Lundblad 2006) (*siehe Abbildung 2*).

Eine zweite, oft ergänzend aufgeführte Hypothese führt die Entstehung von Dyskinesien auf die Pharmakokinetik von L-Dopa zurück. Physiologisch erfolgt eine gleichmäßige präsynaptische Freisetzung von Dopamin mit kontinuierlicher und gleichförmiger Erregung postsynaptischer Rezeptoren. L-Dopa als kurzwirksames Medikament hingegen führt zu einer pulsatilen und diskontinuierlichen Stimulation der Rezeptoren. Damit werden die Zielzellen der dopaminergen Innervation, die sogenannten Medium spiny neurons (MSN) im dorsalen Striatum, unphysiologisch erregt und zu Modifikationen angeregt (Olanow, Schapira et al. 2000). Diskutiert werden hier sekundäre Veränderungen von intrazellulären Messenger- und Signaltransduktions-Systemen, sowie von Genexpression und Proteinsynthese (Chase 1998; Blanchet, Calon et al. 2001; Konradi, Westin et al. 2004; Calabresi, Di Filippo et al. 2010). Vermutet wird zudem eine Art postsynaptischer Plastizität, bei der die Kombination der oben genannten Mechanismen zu einer Hypersensitivität der MSN führt und damit zu Dyskinesien prädisponiert (Santini, Valjent et al. 2008).

Neben diesen Theorien trat in den letzten Jahren die „False - Transmitter“-Hypothese immer mehr in den Vordergrund. Sie besagt, dass serotonerge Neurone im Verlauf der Erkrankung versuchen, den Verlust dopaminergener Neurone zu kompensieren, indem sie die Umwandlung von L-Dopa in Dopamin und dessen Freisetzung übernehmen (Arai, Karasawa et al. 1995; Maeda, Nagata et al. 2005). Die grundlegende Pathologie dabei scheint zu sein, dass die serotonergen Neurone nicht über die nötigen Regulationsmechanismen verfügen und es deshalb zu einer unphysiologischen

irregulären Ausschüttung von Dopamin mit einem unkoordinierten extrazellulären Dopamin-Level kommt (Carta, Carlsson et al. 2010). Untermauert werden konnte dieses Konzept mithilfe verschiedener Tierversuche: so konnte eine induzierte Schädigung serotonerger 5-Hydroxytryptamin 1 (5-HT<sub>1</sub>) - Neurone LID bei Ratten deutlich supprimieren (Tanaka, Kannari et al. 1999). Dem gegenüber gestellt induzierten transplantierte serotonerge Raphe-Zellen LID (Carlsson, Carta et al. 2007; Carta, Carlsson et al. 2007). An anderen dyskinetischen Tieren führte die Gabe von 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub> - Agonisten zur Supprimierung von LID (Munoz, Li et al. 2008). Abgesehen vom Tiermodell konnten auch bei Parkinsonpatienten sehr interessante Beobachtungen gemacht werden. Bei Patienten, die eine Transplantation fetaler mesencephalischer Zellen ins Striatum erhalten hatten, zeigten sich gehäuft starke Off - Phasen Dyskinesien. Im PET konnte daraufhin eine Hyperinnervation serotonerger Neurone festgestellt werden, auch hier war die Gabe von 5HT<sub>1</sub> - Agonisten erfolgreich (Olanow, Gracies et al. 2009; Politis, Oertel et al. 2011; Shin, Tronci et al. 2012). Eine weitere Studie konnte eine serotonerge Hyperinnervation im Striatum von IPS-Patienten darstellen, hier wurde zusätzlich postuliert, dass eine L-Dopa-Therapie möglicherweise zu einer zusätzlichen Aussprossung serotonerger Neurone führt (Rylander, Parent et al. 2010).

## Einleitung



**Abbildung 2:** Dopaminmetabolismus bei Gabe von Levodopa im Rahmen des IPS

*L-Dopa: Levodopa*

### **1.8.3. Diagnostik**

#### **1.8.3.1. Klinische Skalen**

Kommt es schließlich zum Auftreten von LID, ist eine korrekte Diagnose und Einschätzung ihres Schweregrads wichtig um die richtige Therapie zu wählen. Im klinischen Alltag kommen hierzu bisher vorwiegend standardisierte Skalen zum Einsatz. Häufig verwendet werden beispielsweise die Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS), die Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) oder auch Teil IV der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Je nach Skala erfolgt eine Einschätzung der LID anhand der klinischen Untersuchung eines Arztes und/oder anhand der anamnestischen Angaben des Patienten selbst (Colosimo, Martinez-Martin et al. 2010). Gemeinsame Problematik aller klinischen Skalen ist dabei, dass sie einer gewissen Subjektivität unterliegen. So konnte gezeigt werden, dass Patienten selbst oft eine deutlich eingeschränkte Selbstwahrnehmung ihrer LID aufweisen und damit anamnestische Skalen limitieren (Pietracupa, Fasano et al. 2013). Gleichzeitig benötigt der Untersucher eine gewisse Expertise um LID korrekt zu diagnostizieren. Vor allem der stark fluktuierende Charakter von LID kann hier zur Schwierigkeit werden, da sie abhängig von Medikamentendosis, Tageszeit und momentanem körperlichen Zustand des Patienten in ganz unterschiedlichen Schweregraden und Manifestationsformen auftreten (Goetz, Stebbins et al. 1994). Gerade frühe und leichte Manifestationsformen der LID können dabei leicht der Aufmerksamkeit entgehen.

#### **1.8.3.2. Quantitative Messverfahren**

Um die Subjektivität der bisherigen Messmethoden zu umgehen, wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl quantitativer Techniken entwickelt, die eine objektive Messung und Verlaufsbeobachtung von LID ermöglichen sollen. Vor allem triaxiale Messmethoden zeigten sich hierbei als vielversprechend, fanden jedoch bisher keinen Einzug in die tägliche klinische Routine (Manson, Brown et

al. 2000; Hoff, van den Plas et al. 2001; Keijsers, Horstink et al. 2006; Tsiouras, Tzallas et al. 2011; Griffiths, Kotschet et al. 2012).

Im Rahmen dieser Studie wurde das „Quantitative Motor Assessment“ (kurz Q-Motor) als quantitatives Verfahren zur Messung von LID bei IPS getestet. Mit einem dreidimensionalen Lagesensor ergänzt es die triaxiale Messung um eine zusätzliche Detektion bestimmter Winkelbewegungen. Darüber hinaus erfolgt eine Detektion der Kraftentwicklung über Kraftsensoren mithilfe von Hebe- und Tipp-Übungen. Die Q-Motor-Technik wurde in vorangehenden Studien bereits erfolgreich zur Detektion von Dyskinesien bei Chorea Huntington (Reilmann, Bohlen et al. 2011) und zur Quantifizierung von Tremor und Bradykinese bei IPS (Dunnewold, Jacobi et al. 1997; Taylor Tavares, Jefferis et al. 2005) eingesetzt. Sie zeichnet sich als objektives Testverfahren durch eine einfache und schnelle Anwendbarkeit aus.

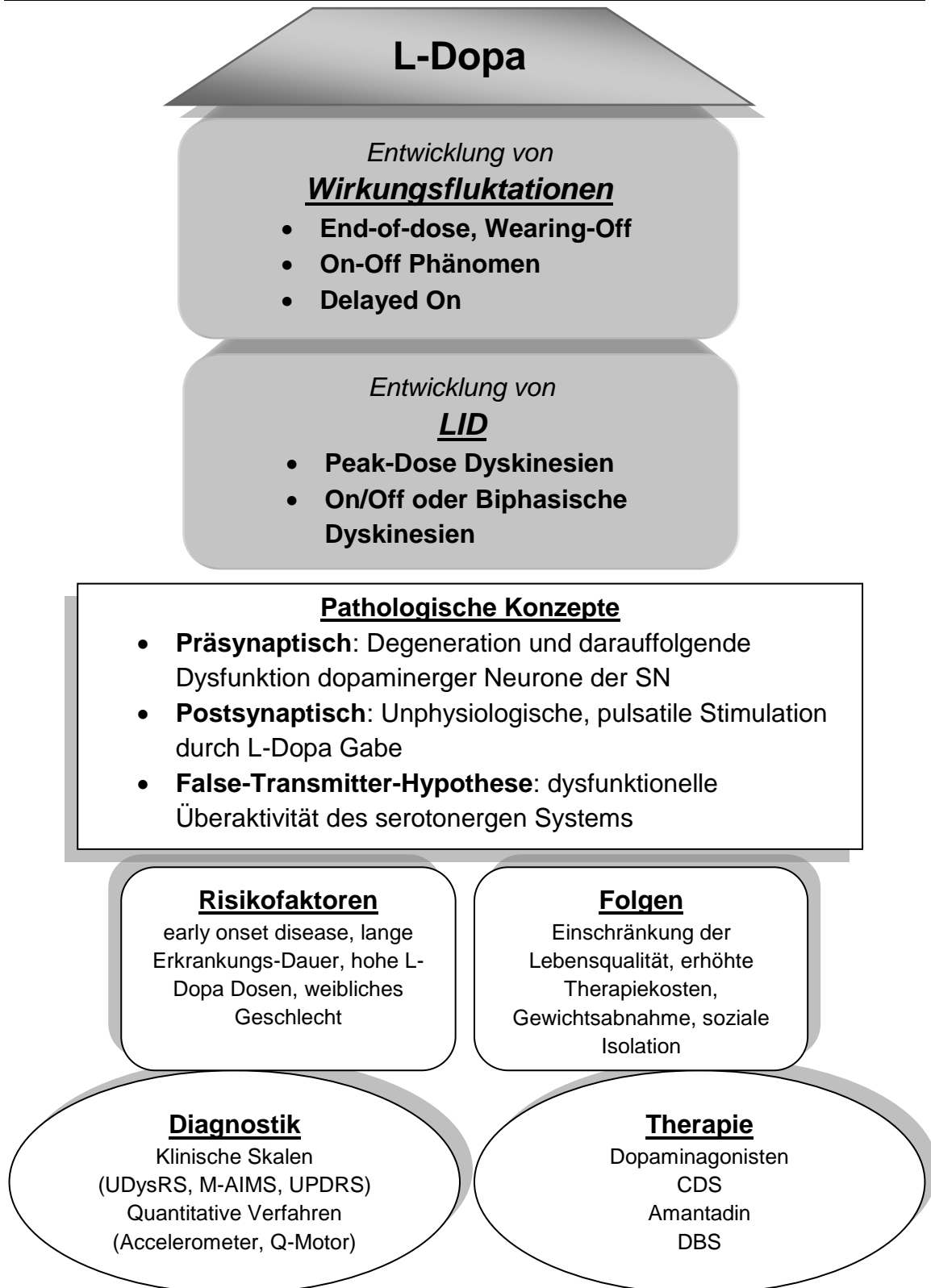
### **1.8.4. Prävention und Therapie**

Neben dem frühen Einsatz von Dopaminagonisten (Constantinescu, Romer et al. 2007) (siehe 1.7.1.) besteht ein wichtiges therapeutisches Prinzip darin, die unkontrollierte pulsatile Stimulation durch L-Dopa zu vermindern und ein kontinuierlicheres Dopamin-Level aufzubauen (CDS, continuous dopaminergic stimulation). Hilfreich sind hier u.a. langwirksame Levodopa/Carbidopa-Kombinationen, v.a. durch Hinzunahme eines COMT-Hemmers, welcher zu einer Dosisreduktion von L-Dopa und somit Verminderung der Spitzenspiegel beitragen kann, sowie Duodopa®-Pumpen, die als zusätzlichen Vorteil auch die Off - Phasen des Patienten verringern (Annic, Devos et al. 2009). Auch langwirksame Dopaminagonisten können helfen, die Spitzenspiegel-Schwankungen zu glätten. Weitere medikamentöse Therapieversuche erwiesen sich bisher leider zum größten Teil als erfolglos. Eine Ausnahme stellt hier der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) - Antagonist Amantadin dar, für den in einigen Studien ein effektiver antidyskinetischer Effekt nachgewiesen wurde (Sawada, Oeda et al. 2010). Mehrere positive

Studienergebnisse konnten darüber hinaus mit dem Neuroleptikum Clozapin erreicht werden (Durif, Debilly et al. 2004).

Sind konservative Behandlungsmethoden ausgeschöpft, bleiben schließlich chirurgische Maßnahmen. Als hocheffektiv in der Behandlung von LID, mit einer Reduktion von Schweregrad und Dauer von Dyskinesien, hat sich hierbei die tiefe Hirnstimulation erwiesen (Ostergaard, Sunde et al. 2002; Anderson, Burchiel et al. 2005; Guridi, Obeso et al. 2008).





**Abbildung 3:** Zusammenfassende Darstellung des aktuellen Verständnisses von LID  
*L-Dopa: Levodopa; LID: Levodopa-induced dyskinesia; UDysRS: Unified Dyskinesia Rating Scale; M-AIMS: Modified Abnormal Involuntary Movement Scale; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Q-Motor: Quantitative Motor Assessment; CDS: Continuous dopaminergic stimulation; DBS: Deep brain stimulation*

### 1.9. Depression bei Morbus Parkinson

#### 1.9.1. Epidemiologie und Klinik

Mit einer durchschnittlichen Prävalenz von etwa 40% ist die Depression einer der häufigsten nicht-motorischen Symptome des IPS (Slaughter, Slaughter et al. 2001). Eine Vielzahl von Studien konnte nachweisen, dass ihre Manifestation einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität hat und dabei nicht nur Patienten, sondern auch Angehörige ganz entscheidend belastet (Chagas, Sanches et al. 2011). Zudem konnte sie mit einer erhöhten Mortalität, verschlechterten kognitiven und motorischen Fähigkeiten und einer verstärkten Abhängigkeit von Betreuungspersonen in Verbindung gebracht werden (Hughes, Ross et al. 2004; Ravina, Camicioli et al. 2007). Durch die stetige Verbesserung der Therapie motorischer Symptome und die steigende Lebenserwartung bei IPS wird die Depression auch in Zukunft an Bedeutung für das Wohlergehen des Parkinson-Patienten zunehmen (Hely, Morris et al. 2005).

Dabei scheint die Depression bei IPS eine eigene Entität und eine besondere Pathologie zu besitzen. Sie tritt nicht nur wesentlich häufiger als bei der gesunden Bevölkerung auf, sondern auch als bei Patienten mit anderen chronischen oder neurodegenerativen Erkrankungen (Ehmann, Beninger et al. 1990; Lieberman 2006). Abgesehen von gelegentlich auftretenden Anpassungsstörungen, v.a. zu Beginn der Erkrankung, kann sie damit nicht allein als eine reaktive depressive Verstimmung auf eine schwerwiegende Erkrankung aufgefasst werden (Eskow Jaunarajs, Angoa-Perez et al. 2011). Dagegen spricht auch, dass eine Depression sehr häufig als Frühsymptom des IPS, bis zu einem Jahrzehnt vor der Manifestation und Diagnose der Kardinalsymptome, auftreten kann (Leentjens, Van den Akker et al. 2003).

Die IPS-Depression ist sehr häufig mit Angststörungen und Apathie vergesellschaftet, zwei Begleitsymptomen des IPS, die einer ähnlichen Pathologie zu folgen scheinen (Richard 2007; Kano, Ikeda et al. 2011; Yamanishi, Tachibana et al. 2013). Eine Sonderstellung nehmen sogenannte

Depressionen im Rahmen der „non-motor Wearing-Offs“ ein, die, wie der Name impliziert, nur während niedrigen L-Dopa-Leveln auftreten und besonders gut auf L-Dopa und Dopaminagonisten ansprechen (Stacy, Murck et al. 2010).

### 1.9.2. Pathologie

Die oben genannten Besonderheiten liefern einige Hinweise darauf, dass die Depression bei IPS u.a. eine Folge der fortschreitenden Neurodegeneration dopaminergener Neurone sein könnte. Für diese Hypothese spricht auch die häufig gute Wirksamkeit einer dopaminergen Medikation, zudem konnte eine Korrelation zwischen Depression und Fortschreiten der Erkrankung gefunden werden (van der Hoek, Bus et al. 2011). Befunde aus funktioneller Bildgebung und post-mortem Studien fanden ebenfalls eine Korrelation mit dem Verlust dopaminergener Neurone (Frisina, Haroutunian et al. 2009).

Neben weiteren häufig diskutierten Veränderungen im cholinergen und noradrenergen Transmitter-System (Remy, Doder et al. 2005; Bohnen, Kaufer et al. 2007), scheint auch das serotonerge System betroffen zu sein (Mayeux 1990). Die serotonerge Hypothese beinhaltet verschiedene Konzepte, die zum einen eine präsynaptische Degeneration serotonerger Neurone und zum anderen postsynaptische Veränderungen der serotonergen Rezeptoren postulieren. Auch hier konnten in funktioneller Bildgebung und histopathologischen Untersuchungen morphologische Auffälligkeiten bei 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren und in den Raphe-Kernen, als zentrale Schaltstelle des serotonergen System, gefunden werden (Kish 2003; Boileau, Warsh et al. 2008). Zudem konnten bei IPS-Patienten mit Depression wiederholt erniedrigte Level serotonerger Abbauprodukte (u.a. 5-Hydroxyindolessigsäure) im Liquor nachgewiesen werden (Mayeux, Stern et al. 1984).

### 1.9.3. Diagnose und Therapie

Die Diagnosestellung einer Depression bei IPS wird erheblich erschwert durch die Überlappung mit motorischen und kognitiven Symptomen des IPS, wie Fatigue, Demenz oder auch dem typischen Maskengesicht (Starkstein, Dragovic et al. 2011). Studien zeigten das insgesamt bis zu 65% der Depressionen bei Parkinson keiner ausreichenden Therapie zugeführt werden (Weintraub, Moberg et al. 2003).

Auch einheitliche diagnostische Methoden existieren bisher nicht. Als Diagnosekriterien gelten die allgemeinen Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) zur primären Depression, bei der Detektion helfen darüber hinaus Fragebögen wie der Beck Depressions Inventar (BDI) oder die Geriatrische Depressionsskala (GDS) (Costa, Rosso et al. 2012).

Wurde schließlich eine Depression diagnostiziert, ist es wichtig frühzeitig eine psychologische und psychiatrische Beurteilung und Beratung in Erwägung zu ziehen. Eine Anpassung der dopaminergen Medikation kann hierbei hilfreich sein. Ist eine Anpassungsreaktion als Ursache der Symptomatik weitgehend ausgeschlossen, können zunächst Dopaminagonisten wie beispielsweise Pramipexol helfen (Chaudhuri and Schapira 2009; Picillo, Rocco et al. 2009). Als weitere medikamentöse Maßnahme können Trizyklische Antidepressiva (TCA) und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) versucht werden (Menza, Dobkin et al. 2009). Bei schweren Depressionen gibt es Evidenz für eine Wirksamkeit der Elektrokonvulsionstherapie (ECT) (Menza, Dobkin et al. 2006; Barone 2011; Chen and Marsh 2013).

Zusammengefasst stellen Dyskinesien und Depressionen zwei für die Lebensqualität des Patienten entscheidenden Charakteristika des IPS dar. Sowohl dopaminerge als auch serotonerge Pathomechanismen werden hierfür gleichermaßen diskutiert. Ihre Diagnostik und Therapie stellt Wissenschaft und Klinik dabei weiterhin vor Herausforderungen.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die beiden Entitäten in zwei unabhängigen Studien (Studie 1 und 2) untersucht, um sowohl für die Pathogenese als auch für die Diagnostik von Dyskinesien neue Erkenntnisse zu gewinnen.

### **1.10. Ziele und Fragestellungen der Doktorarbeit**

#### *Studie 1*

*Prospektive Studie zur Prävalenz und Inzidenz der Entwicklung von Dyskinesien bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom in Abhängigkeit von Depressionen*

LID gelten als eine der schwerwiegendsten Nebenwirkungen in der Therapie des IPS. Bis heute sind die pathologischen Mechanismen, die ihre Entstehung begünstigen, nicht vollständig geklärt. Eines der zentralen Glieder in der Kausalkette der LID-Entwicklung ist dabei für viele Autoren die progressive Degeneration dopaminerger Neurone im Rahmen des IPS (Boyce, Rupniak et al. 1990; Ulusoy, Sahin et al. 2010; Iravani and Jenner 2011). Basierend auf dem Wissen um diese Degeneration wurde u.a. die „False – Transmitter-Hypothese“ entwickelt. Sie besagt, dass auf die Degeneration nigrostriataler Neurone eine Übernahme der dopaminergen Funktion durch serotonerge Neurone folgt. Sie besitzen zwar die gleichen Transport- und Decarboxylierungssysteme um L-Dopa in Dopamin umzuwandeln (Tanaka, Kannari et al. 1999), verfügen aber nicht über die nötigen autoregulatorischen Mechanismen um eine gleichmäßige Dopamin-Freilassung in den synaptischen Spalt zu gewährleisten (Shin, Tronci et al. 2012). In vorangegangenen Studien

konnte hierzu unter anderem gezeigt werden, dass eine Schädigung des serotonergen Systems, beispielsweise durch induzierte Läsionen, die Manifestation von LID verhindern konnte (Eskow, Dupre et al. 2009). Dies erlaubt die Hypothese, dass Patienten mit einem funktionsbeeinträchtigten serotonergen System einen Schutz vor der Entwicklung von LID haben.

Bisher wurde noch nicht untersucht, ob sich diese Pathomechanismen in bestimmten klinischen Merkmalen widerspiegeln. Dies wäre jedoch von Bedeutung, da eine der größten Herausforderungen in der Therapie des IPS die Balance zwischen einer ausreichenden Symptomkontrolle und der nebenwirkungsreichen L-Dopa-Therapie darstellt (Vlaar, Hovestadt et al. 2011). Die Identifikation von individuellen Risiko- bzw. protektiven Faktoren zur LID-Entwicklung könnte daher die Therapieentscheidung wesentlich beeinflussen.

Ziel dieses ersten Abschnitts der Doktorarbeit war daher die Beantwortung der Frage, ob eine Depression im Rahmen des IPS einen protektiven Faktor für die Entwicklung von LID darstellt. Grundlegend hierfür war die Annahme, dass eine Depression bei IPS-Patienten Ausdruck eines beeinträchtigten serotonergen Systems ist (Mayeux 1990). Darüber hinaus wurden weitere klinische und sonographische Merkmale auf ihre Funktion als Risikofaktoren für LID überprüft.

Folgende Fragestellungen wurden hierfür im Rahmen der Studie 1 bearbeitet:

- 1) Stellt die Depression im Rahmen des IPS einen protektiven Faktor für die Entwicklung von LID dar?
  - a. Zeigen sich hierbei Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne LID-Entwicklung in der Erhebung von Fragebögen zu Depression und Lebensqualität?
  - b. Zeigen sich Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne LID-Entwicklung in der Darstellung der Raphe mittels TCS (als zentrale Schaltstelle der serotonergen Innervation)?

- c. Zeigen sich Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne LID-Entwicklung in der Einnahme von Antidepressiva?
- d. Zeigen sich Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne LID-Entwicklung hinsichtlich des Auftretens der beiden Charakteristika Angststörungen und Apathie?
- e. Zeigt sich eine Progression der Parameter, die bezüglich Depression, Lebensqualität, Angststörung und Apathie erhoben wurden, in Abhängigkeit von der Entwicklung von Dyskinesien?

Folgende weitere Fragestellungen wurden in diesem Zusammenhang ebenfalls untersucht:

- 2) Finden sich andere Einflussfaktoren für die Entwicklung von Dyskinesien bei IPS in dieser Studie?
  - a. Können L-Dopa-Einnahme, Geschlecht und Erkrankungsdauer als Risikofaktoren für Dyskinesien bestätigt werden?
  - b. Gibt es einen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Dyskinesien hinsichtlich motorischer Defizite und deren Progression?
  - c. Findet sich ein Zusammenhang zwischen weiteren sonographischen Parametern und der Entwicklung von Dyskinesien?

### Studie 2

#### *Untersuchung von Dyskinesien bei idiopathischem Parkinsonsyndrom mittels „Quantitative Motor Assessment“*

Für ein besseres Verständnis und eine optimale Therapie von LID ist ihre korrekte und frühe Diagnose von entscheidender Bedeutung. Auch im Rahmen klinischer Studien ist eine quantitative und objektive Messung von LID zur Einschätzung eines möglichen Therapieerfolgs sehr wünschenswert. Die bisher als Goldstandard geltenden klinischen Skalen haben dabei als gemeinsame Problematik die Subjektivität der Erhebung, mit teilweise stark abweichenden Einschätzungen von Patienten und Ärzten. Für eine ideale LID-Diagnostik wäre es daher von großem Vorteil ein objektives Messverfahren zur quantitativen Messung von LID zu etablieren (Colosimo, Martinez-Martin et al. 2010).

Das Quantitative Motor Assessment (Q-Motor), als einfach und schnell anwendbares, objektives Verfahren, konnte bisher schon erfolgreich in der Messung von Dyskinesien bei Chorea Huntington eingesetzt werden (Reilmann, Bohlen et al. 2011). Eine Beurteilung seiner Eignung bei Dyskinesien im Rahmen des IPS steht bisher noch aus.

Ziel der Studie war daher die Überprüfung des Q-Motor-Assessments als quantitative Methode zur Detektion von LID in IPS.

Folgende Fragestellungen würden hierfür bearbeitet:

- 1) Kann das Q-Motor Verfahren LID bei IPS detektieren?
- 2) Ist es in der Lage auch schwache LID zuverlässig zu detektieren?
- 3) Kann die Technik verschiedene Schweregrade der LID voneinander unterscheiden?

Im Folgenden werden Aufbau und Ergebnisse der Studien 1 und 2 getrennt voneinander dargestellt und diskutiert, sowie abschließend zusammengefasst.



## **2. Studie 1**

### **2.1. Material und Methoden**

#### **2.1.1. Studieninhalt**

Studie 1 der vorliegenden Doktorarbeit ist Bestandteil einer fünfjährigen Longitudinal-Studie mit dem Ziel einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von LID und einer depressiven Symptomatik bei Patienten mit IPS zu prüfen. Die Untersuchungen der Patienten fanden jeweils im Abstand von einem Jahr statt, hiervon sind die ersten beiden Untersuchungsjahre Grundlage dieser Arbeit.

#### **2.1.2. Patienten**

##### **2.1.2.1. Rekrutierung**

Innerhalb des ersten Untersuchungsjahres wurden Parkinson-Patienten der Neurologischen Poliklinik Tübingen nach den in **2.1.2.2.** aufgelisteten Einschlusskriterien ausgewählt und telefonisch (bei einer Vorstellung in der Neurologischen Ambulanz auch persönlich) bezüglich einer Teilnahme an der Studie angefragt. Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis wurden die Probanden in die Studie aufgenommen und untersucht. Die Auswahl der Patienten nach den gewünschten Einschlusskriterien erfolgte anhand einer vorbestehenden Datenbank von bereits bekannten Studienteilnehmern der Abteilung Neurodegeneration Tübingen.

### 2.1.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Probanden, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- 1) Einwilligungsfähigkeit und schriftliches Einverständnis
- 2) Idiopathisches Parkinsonsyndrom (nach den diagnostischen Kriterien der UK PDSBB) (Hughes, Daniel et al. 1992)
- 3) Erstmanifestation der motorischen Parkinsonsyndrome vor  $\geq 5$  Jahren
- 4) Bei Erstuntersuchung anamnestisch und klinisch keine Hinweise auf LID
- 5) Keine bisherige Tiefe Hirnstimulation

Voraussetzung für die Durchführung der Studie war das informierte Einverständnis der Probanden nach der Deklaration von Helsinki (2004) und eine Genehmigung durch die Ethikkommission Tübingen.

Insgesamt wurden nach diesen Kriterien 100 Probanden zur Erstuntersuchung ausgewählt, von denen 91 nach einem Jahr (11,8; 9-20 Monate) auch an der ersten Folgeuntersuchung teilnahmen.

### 2.1.3. Materialien und Ablauf der Untersuchung

#### 2.1.3.1. Anamnese

In einem einleitenden Gespräch wurden die Stammdaten der Patienten erfasst, sowie Erstmanifestation und –diagnose der Parkinsonerkrankung erfragt. Des Weiteren wurde eine Medikamenten- und Depressionsanamnese erstellt, wobei nicht nur eine mögliche aktuelle, sondern jede bereits aufgetretene Depression erfasst wurde (Diagnose anhand der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10; Weltgesundheitsorganisation, 1993).

Zur Anamnese von motorischen und nicht-motorischen Symptomen des IPS wurden die im Folgenden dargestellten standardisierten Anamnesebögen erhoben.

### **Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Teil I, II und IV**

Der UPDRS (Teile I-IV) ist ein sehr häufig benutztes Instrument, das sowohl im klinischen Alltag als auch bei wissenschaftlichen Studien ermöglicht, schnell und umfassend den aktuellen Schweregrad der Symptomatik der Parkinsonerkrankung und die Einschränkung im Alltag eines Patienten einzuschätzen. Dabei erfasst die Skala nicht nur motorische Störungen und die dadurch verursachten Beeinträchtigungen im Alltag, sondern auch eine Vielzahl weiterer Parkinson-assoziiertes Symptome (MovementDisorderSociety 2003). Seit 2008 gibt es von der Movement Disorder Society eine modifizierte Version des UPDRS (MDS-UPDRS), die in dieser Studie verwendet wurde (Goetz, Tilley et al. 2008).

Die Skala besteht aus 4 Teilen:

- In Teil I, II und IV werden anamnestisch motorische Leitsymptome der Parkinsonerkrankung, aber auch mögliche nicht-motorische Zusatzsymptome und Therapiekomplicationen (Fluktuationen und Dyskinesien) abgefragt.
- Mithilfe von Teil III (siehe **2.1.3.3.**) erfolgt im Rahmen einer klinischen Untersuchung eine Einschätzung der aktuellen extrapyramidalen motorischen Symptome des Patienten.

Für den Anamnese-Teil der Untersuchung kamen Teil I, II und IV zur Anwendung. Folgende Fragestellungen werden darin formuliert:

Teil I            Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung  
(Intellektuelle Einschränkung, Denkstörung, Depression, ängstliche Stimmungslage, Motivation/Initiative, dopaminerges Dysregulations-Syndrom, Sprache, Speichelsekretion, Schlucken, Handschrift, Schlafen, Tagesmüdigkeit, Schmerzen/andere sensorische Beschwerden, Miktionsbeschwerden, Obstipation, Orthostase, Fatigue)

- Teil II      Aktivitäten des täglichen Lebens  
(Sprache, Speichelsekretion, Kauen/Schlucken, Speisen schneiden, Anziehen, Hygiene, Handschrift, Hobbys, Drehen im Bett, Tremor, Aufstehen, Laufen, Erstarren beim Gehen)
- Teil IV      Motorische Komplikationen
- A: Dyskinesien
- Prozentualer Anteil von Dyskinesien am Tag
  - Einschränkung durch Dyskinesien
- B: Wirkungsfluktuationen
- Prozentualer Anteil von Off-Phasen (= Phasen der schlechten Medikamentenwirkung) am Tag
  - Einschränkung durch Off-Phasen
  - Vorhersagbarkeit von Off-Phasen
- C: Off-Dystonien
- Prozentualer Anteil von schmerzhaften Off-Dystonien am Tag

### **Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) Teil I und II**

Der UDysRS wurde 2008 entwickelt, um ein schnelles Instrument zur klinischen Einschätzung von Schweregrad und Entwicklung medikamenten-induzierter Bewegungsstörungen zur Verfügung zu haben (Goetz, Nutt et al. 2008). Der UDysRS ist in vier Teile gegliedert, Teil I und II erfassen retrospektiv eine persönliche Einschätzung des Patienten zum Auftreten von Dyskinesien und Dystonien, Teil III und IV (siehe **2.1.3.3.**) beinhalten eine klinische Einschätzung des Untersuchers.

In Teil I und II wird der Patient gebeten folgende motorischen Auffälligkeiten jeweils auf einer Skala von 0-4 einzuschätzen:

Teil I            Dyskinesien

A: Prozentualer Anteil von Dyskinesien am Tag

B: Beeinträchtigung durch das Auftreten von Dyskinesien beim Durchführen bestimmter Alltagsaktivitäten (Sprechen, Kauen/Schlucken, Essen, Anziehen, Hygiene, Handschrift, Hobbies) sowie in öffentlichen und emotional aufregenden Situationen

Teil II            Dystonien

A: Prozentualer Anteil von Dystonien am Tag

B: Beeinträchtigung durch das Auftreten von Dystonien im Alltag, durch Dystonien verursachte Schmerzen und Schweregrad der Schmerzen

### **2.1.3.2. Fragebögen zu Depression und Lebensqualität**

Der Proband wurde angeleitet selbständig einige Fragebögen auszufüllen. Hiermit sollte die aktuelle Stimmungslage des Probanden, mögliche depressive Symptome und eine allgemeine Bewertung der Lebensqualität eingeschätzt werden. Darüber hinaus wurden mögliche Beeinträchtigungen, die speziell durch das IPS und dessen Therapie verursacht werden, erfasst.

### **Beck Depressions Inventar (BDI)**

Mit dem BDI kann anhand von 21 Elementen der Schweregrad einer möglichen Depression eingeschätzt werden. Die Skala orientiert sich dabei an den Diagnosekriterien der vierten Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (Frances, First et al. 1990; Zimmerman, McGlinchey et al. 2006). Dabei werden durch Selbsteinschätzung wichtige Symptome wie beispielsweise Antriebsmangel, Schlaflosigkeit und Gewichtsverlust erfasst, wobei jeder dieser Aspekte vom Probanden auf einer Punkteskala von 0-3 eingeschätzt werden soll (3 entspricht dabei jeweils der höchsten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines depressiven Symptoms). Insgesamt können 0 bis maximal 63 Punkte erreicht werden, die dann eine Einordnung in eine dreistufige Skala zur Einteilung der depressiven Verstimmung erlaubt (0–12 Punkte = keine Depression; 13-18 Punkte = Verdachtsdiagnose Depression, bzw. leichte depressive Verstimmung; >18 Punkte = Vorliegen einer Depression).

Der BDI zeichnet sich durch eine einfache Sprache, einen geringen Zeitaufwand, sowie eine hohe Validität in der Differenzierung von depressiven und nicht depressiven Probanden aus (Richter, Werner et al. 1998). Er ist daher ein international anerkanntes und in Klinik und Forschung weitverbreitetes Instrument zur schnellen Einschätzung einer depressiven Symptomatik.

### **Gesundheitsfragebogen für Patienten (Patient Health Questionnaire Deutsch, PHQ-D)**

Die deutsche Version des Patient Health Questionnaire, dem Gesundheitsfragebogen für Patienten, ist ein weit verbreitetes und anerkanntes Instrument um die häufigsten psychischen Störungen zu erkennen, im Verlauf zu beurteilen und ihren Schweregrad einzuschätzen. Er besteht aus acht Elementen, wobei im Rahmen dieser Studie nur die Abschnitte für Major Depression aufgenommen wurden. Der PHQ-D orientiert sich direkt an den Diagnosekriterien des DSM-IV und zeichnet sich dabei durch eine hohe Validität aus (Gräfe, Zipfel et al. 2004).

### **EuroQol 5 Dimensionen (EQ-5D)**

Der EQ-5D ist ein präferenzbasierter standardisierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Moock 2008). Der erste Teil besteht aus fünf Dimensionen, in denen mit jeweils einer Frage vom Probanden eine Aussage über Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit getroffen wird. Für jede der Fragen gibt es drei Antwortmöglichkeiten (0 = keine Probleme bis 2 = große Probleme). Zusätzlich wird der Proband gebeten eine Aussage darüber zu treffen, inwiefern sich sein Gesundheitszustand im Vergleich zum letzten Jahr verändert hat.

### **Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)**

Mit der deutschen Version des PDQ-39 kann in 39 krankheitsspezifischen Fragen die Lebensqualität des Patienten eingeschätzt werden. Dabei werden alle vom Patienten selbstständig beantworteten Fragen zu acht Subskalen (Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation, körperliches Unbehagen) addiert. Um die einzelnen Subskalen untereinander vergleichen zu können, besteht die Möglichkeit ihre Rohwerte zusätzlich jeweils in eine vergleichbare Skala von 0 (bester) bis 100 (schlechtester Wert) zu transformieren. Für eine Mittelwertberechnung aller Skalen kann schließlich aus allen Werten der PDQ-39-Summenscore (PDQ-39 SI) berechnet werden (Peto, Jenkinson et al. 1998).

#### **2.1.3.3. Neurologische Untersuchung**

##### **MDS-UPDRS Teil III**

Wie bereits in Kapitel 2.1.3.1. beschrieben, gehört der UPDRS zu den am weitesten verbreiteten Beurteilungsskalen für das IPS und zeichnet sich durch eine hohe Reliabilität und Validität aus (Martinez-Martin, Gil-Nagel et al. 1994).

Teil III beinhaltet die klinische Untersuchung des Patienten, womit eine umfassende Beurteilung der wichtigsten motorischen Auffälligkeiten bei IPS erreicht werden kann (MovementDisorderSociety 2003). Durch Durchführung verschiedener Bewegungsübungen schätzt der Untersucher den Patienten hinsichtlich der Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität ein. Darüber hinaus beurteilt er Haltung, Mimik und Sprache des Patienten, sowie dessen Gangbild und das Aufstehen vom Stuhl.

### **Schweregradeinteilung nach Hoehn & Yahr**

Mithilfe der Hoehn & Yahr Skala (Hoehn and Yahr 1967) erfolgt eine schnelle und übersichtliche Schweregradeinteilung des IPS. Obwohl diese Skala durch ihre starke Fixierung auf den Aspekt der posturalen Instabilität nicht alle wichtigen Symptome des IPS ausreichend abbildet, ist sie doch ein weit verbreitetes und international anerkanntes Instrument (Goetz, Poewe et al. 2004), das gerade im klinischen Alltag eine schnelle und für jeden nachvollziehbare Einschätzung des Krankheitsstadiums erlaubt.

Stadium 0	Keine Krankheitssymptome
Stadium 1	Einseitige Symptome
Stadium 1,5	Einseitige Symptome plus Stamm- (Achsen-) Symptome
Stadium 2	Beidseitige Symptome ohne Gleichgewichtsstörungen
Stadium 2,5	Leichte beidseitige Symptomatik, Patient kann beim Stoßtest das Gleichgewicht wieder herstellen
Stadium 3	Leichte bis mäßige beidseitige Symptomatik, leichte Standunsicherheit, Selbständigkeit erhalten
Stadium 4	Schwere Symptomatik, Patient ist noch allein steh- und gehfähig
Stadium 5	Patient ist ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig



### **Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) Part III und IV**

Mithilfe der Teile III und IV des UDysRS (siehe 2.3.1.2.) erfolgt eine klinische Einschätzung möglicher LID des Patienten durch den Untersucher. In Teil III beobachtet der Untersucher getrennt voneinander einzelne Körperregionen (obere und untere Extremitäten, Gesicht und Rumpf) während der Patient verschiedene alltägliche Aktivitäten (Unterhaltung, Trinken, Anziehen, Laufen) nachstellt. Mit Teil IV erfolgt danach eine Einteilung inwiefern die beobachteten LID die verrichteten Tätigkeiten einschränken. Zusätzlich wird erhoben, was für eine Form der Bewegungsstörung beobachtet wurde (choreatisch oder dyston) und in welchem Zustand der Medikamenten-Wirksamkeit sich der Patient befindet (On- oder Off-Phase).

### **Modified Abnormal Involuntary Movement Scale (M-AIMS)**

Die AIMS Skala wurde ursprünglich zur Beurteilung von tardiven Dyskinesien nach Neuroleptika-Gabe entwickelt (Guy et al. 1976) und in den letzten Jahren mehrfach modifiziert (M-AIMS). Obwohl sie die genaue Phänomenologie der Dyskinesien nicht erfasst, wird sie aufgrund ihrer schnellen und einfachen Anwendbarkeit heute auch zur Erfassung von LID bei IPS genutzt (Goetz, Damier et al. 2007; Colosimo, Martinez-Martin et al. 2010). Während der Untersuchung wird der Patient gebeten im Sitzen in 7er-Schritten rückwärts zu zählen. Zeitgleich zu dieser Ablenkung beobachtet der Untersucher Gesicht, Hals und Rumpf sowie getrennt voneinander alle vier Extremitäten des Patienten. Dabei aufgetretene Dyskinesien können für jedes der genannten Körperteile einzeln auf einer Skala von 0 (keine Dyskinesien) bis 4 (schwere Dyskinesien) eingeschätzt werden, insgesamt ist eine maximale Punktzahl von 24 möglich.

### 2.1.3.4. Transkranieller Ultraschall (TCS)

Für die im Rahmen dieser Studie durchgeführte transkranielle Sonographie im B-Mode wurden, je nach Verfügbarkeit, zwei vergleichbare High-end Ultraschallgeräte der Firma Siemens (Erlangen) verwendet:

1) Elegra:

2,5 MHz Schallkopf, Penetrationstiefe 16 cm, Messempfindlichkeit 45 dB

2) Antares:

2,5 MHz Schallkopf, Penetrationstiefe 16 cm, Messempfindlichkeit 55 dB

Beide Ultraschallsysteme wurden in vorangegangenen Arbeiten für die transkranielle Ultraschallmessung empfohlen (Berg 2008) und als vergleichbar eingestuft (Walter 2013).

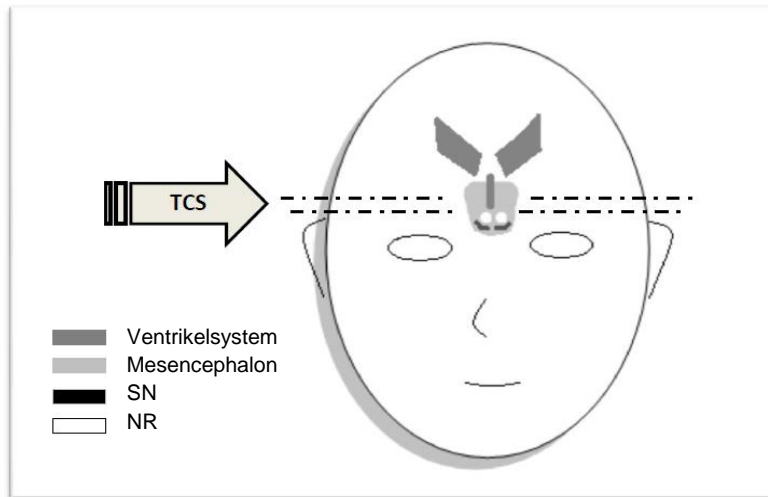
Zur optimalen Einstellung der gesuchten Strukturen wird die Ultraschallsonde präaurikulär an die pars squamosa des Temporalknochens parallel zur Orbito-Meatal-Linie angesetzt, der Kopf des Patienten wird hierfür etwas hochgelagert. Durch leichte Kippung und Verschiebung des Schallkopfes können bestimmte Hirnareale jeweils von beiden Seiten des Kopfes dargestellt und hinsichtlich ihrer Größe und/oder Echogenität im Vergleich zu anderen Bereichen beurteilt werden.

Für jede gewählte Einstellung wurden zunächst die Schallbedingungen anhand der Durchlässigkeit des Knochenfensters bestimmt und in einer Skala von 1 (gutes Schallfenster) bis 4 (nicht schallbar) eingeschätzt.

Die sonographische Darstellung der für Bewegungsstörungen bedeutsamen Strukturen erfolgt in der Regel nacheinander durch die Einstellung von zwei verschiedenen Messebenen.

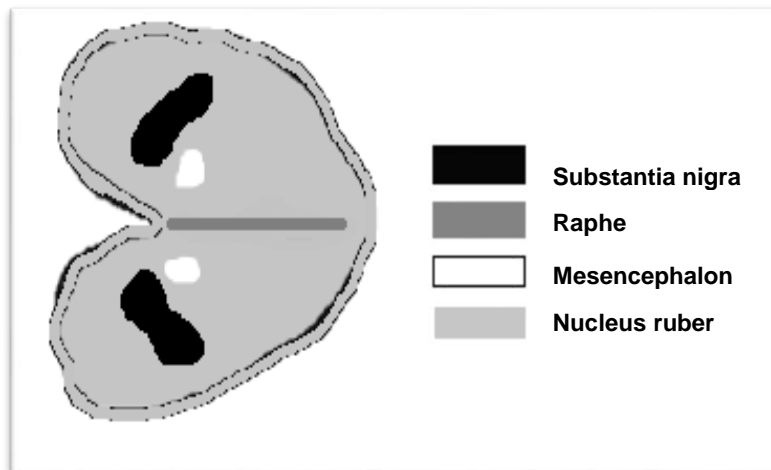
## Mesencephale Ebene

In der mesencephalen Ebene stellt sich, umgeben von den hyperechogenen basalen Zisternen, der Hirnstamm als schmetterlingsförmige hypoechogene Struktur dar. Innerhalb dessen lassen sich Aquädukt, Substantia nigra, mediane Hirnstamm-Raphe und Nucleus ruber als hyperechogen abgrenzen (Berg 2008).



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der mesencephalen Schallebene

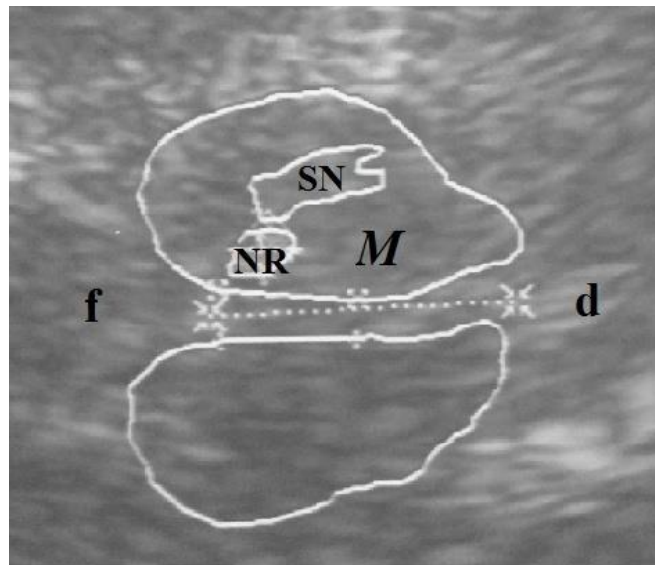
*TCS: Transkranielle Sonographie; SN: Substantia nigra; NR: Nucleus ruber*



**Abbildung 5:** Darstellung der im mesencephalen Hirnstamm sichtbaren Strukturen

### *Darstellung und Beurteilung der Substantia nigra*

Zunächst erfolgt in dieser Ebene eine quantitative Beurteilung der zur Ultraschallsonde ipsilateralen SN in einer drei- bis vierfachen Vergrößerung. Hierfür wird die SN in ihrer größtmöglichen Ausdehnung in der mesencephalen Messebene dargestellt. Das Bild wird eingefroren, die Fläche der Substantia nigra mit dem Cursor umfahren und dabei planimetrisch durch das Ultraschallgerät berechnet (Walter, Wittstock et al. 2002). Daraufhin wird mit den so erhaltenen Werten die Substantia nigra (anhand von in vorangegangenen Studien erarbeiteten cut-off-Werten) hinsichtlich ihrer Echogenität eingeschätzt. Werte  $\geq 0,20 \text{ cm}^2$  gelten bei den hier verwendeten Geräten als hyperechogen und damit als vereinbar mit einer Veranlagung für ein Idiopathisches Parkinsonsyndrom (Berg 2008).

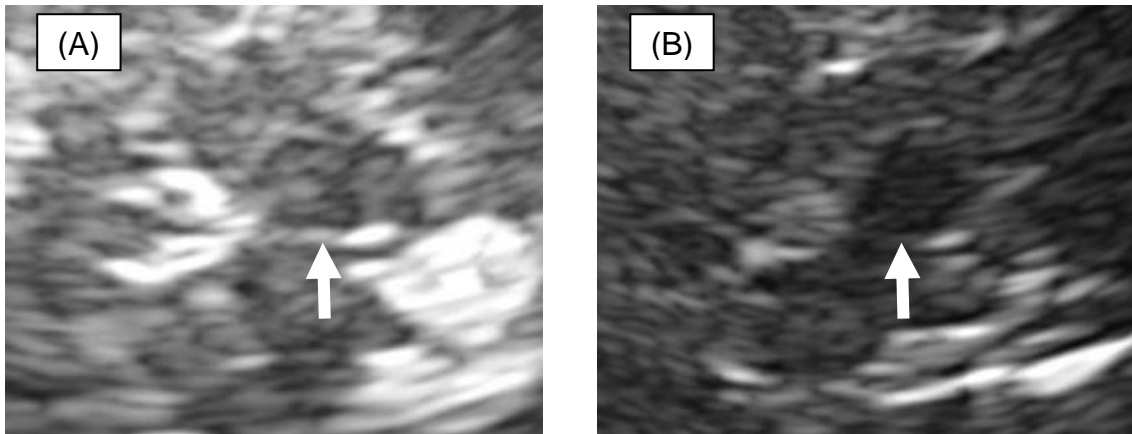


**Abbildung 6:** TCS-Bild mit Darstellung von Mesencephalon, Substantia nigra und Nucleus ruber

*M: Mesencephalon; SN: Substantia nigra, hier deutlich auffällig mit 0.36cm<sup>2</sup>; NR: Nucleus ruber; d: dorsal; f: frontal*

### Darstellung und Beurteilung der Hirnstamm - Raphe

In einem weiteren Schritt kann nun die Hirnstamm-Raphe in einem semiquantitativen Verfahren beurteilt werden. Hierbei erfolgt eine Einschätzung hinsichtlich ihrer Durchgängigkeit (1 = nicht durchgängig und 2 = durchgängig) (Becker 2008).

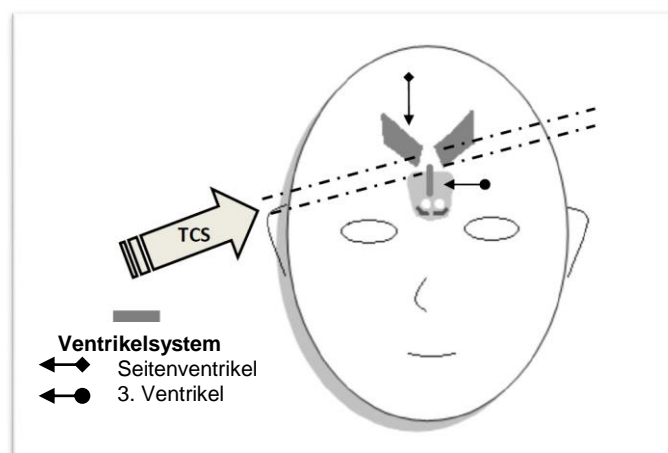


**Abbildung 7:** TCS- Bilder mit Darstellung der Raphe

(A) Durchgängige Raphe- Linie; (B) Unterbrochene Raphe- Linie; Pfeil zeigt auf die Raphe-Linie

### Ebene des dritten Ventrikels

Kippt man nun den Schallkopf um 10-20° nach kranial, kann man die Strukturen auf Höhe des dritten Ventrikels darstellen, wobei hier besonders auf das Ventrikelsystem geachtet wird.

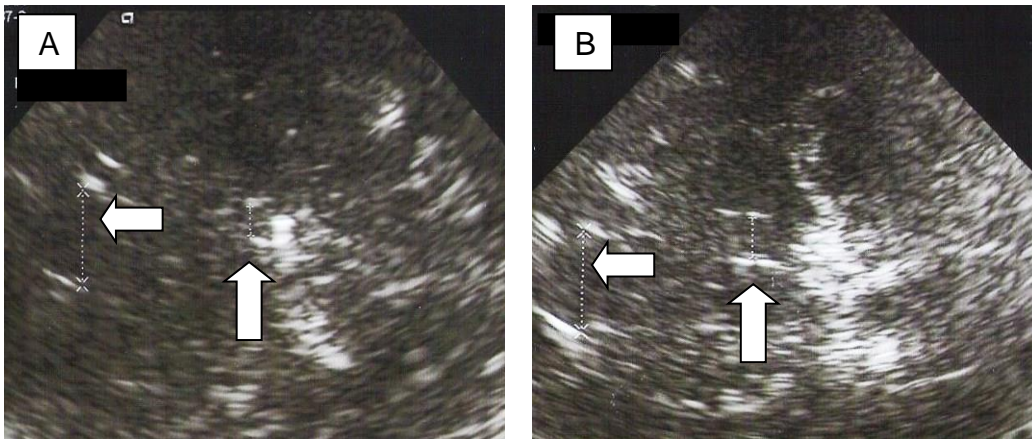


**Abbildung 8:** Schematische Darstellung der Schallebene des 3. Ventrikels

TCS: Transkranielle Sonographie

### *Dritter Ventrikel*

In dieser Ebene wird der dritte Ventrikel frontal der, durch Calcifizierung meist deutlich hyperechogenen, Glandula pinealis aufgesucht und nach Einfrieren des Bildes zweifach vergrößert. Der dritte Ventrikel ist sichtbar als anechogener Raum zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Ependymschicht, seine Weite ist durch senkrechte Abstandmessung dieser beiden deutlich hyperechogenen Linien messbar. Werte über 7 mm gelten dabei bei < 65-Jährigen als pathologisch (Seidel, Kaps et al. 1995). Bei > 65 -Jährigen sollten Werte von 10mm nicht überschritten sein.



**Abbildung 9:** TCS - Bild mit Darstellung des 3. Ventrikels und des Seitenventrikels

(A) Normaler 3. Ventrikel (<7mm) und normaler Seitenventrikel (<20mm) (B) Erweiterter 3. Ventrikel (>7mm). Die senkrechten Pfeile deuten auf den 3. Ventrikel, die waagerechten Pfeile deuten auf den Seitenventrikel.

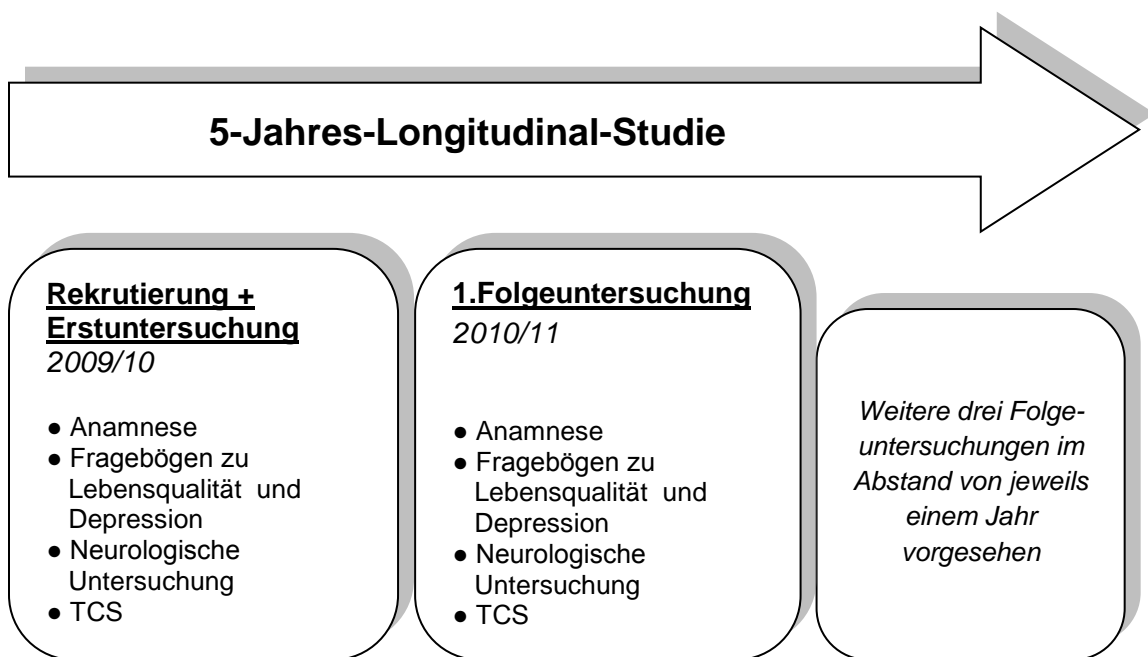
### *Seitenventrikel*

Auf Höhe des dritten Ventrikels ist es auch möglich den jeweils kontralateralen Seitenventrikel zu beurteilen. Hierbei wird der maximale Abstand zwischen Vorderhornspitze und Septum pellucidum senkrecht ausgemessen und bei einer Weite von mehr als 20mm als pathologisch bewertet (Berg, Maurer et al. 2000).

## 2.1.4. Durchführung

Im ersten Studienjahr wurden 100 geeignete Parkinson-Patienten aus der Neurologischen Klinik Tübingen kontaktiert und nach ihrer Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Das Studienprotokoll, durchgeführt in der Neurologischen Ambulanz Tübingen, setzte sich zusammen aus einer neurologischen Untersuchung (siehe 2.1.3.3.), einem transkraniellen Ultraschall (siehe 2.1.3.4.) sowie einer ausführlichen Anamnese, die, unterstützt von Patientenfragebögen, ganz besonders auf Lebensqualität und mögliche depressive Symptome einging (siehe 2.1.3.1. und 2.1.3.2.).

Jeder Patient wurde ca. ein Jahr nach seiner Erstuntersuchung um eine zweite Teilnahme gebeten. Das Untersuchungsprotokoll war für alle Probanden und beide Jahre identisch.



**Abbildung 10:** Übersicht der Studie 1

TCS: *Transkranielle Sonographie*

### 2.1.5. Datenanalyse und Statistik

Die Erfassung der Daten, sowie ihre graphische und tabellarische Darstellung erfolgte unter Verwendung von Word 2007, Excel 2007 und Access 2007 (Microsoft Corporation, USA). Die statistische Auswertung und Analyse der Daten wurde mit SPSS 18.0 (SPSS Inc., IBM, USA) durchgeführt.

Numerische Parameter wurden zunächst unter Verwendung des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf ihre Normalverteilung hin untersucht. Für die deskriptive Statistik normalverteilter Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung verwendet, statistische Gruppenvergleiche erfolgten unter Verwendung des T-Tests für unabhängige Stichproben. Nicht-normalverteilte Parameter wurden als Median und Spannweite (Minimum-Maximum) angegeben, für Gruppenvergleiche wurde hier der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Darstellung dichotomer Variablen erfolgte in Prozent, für Gruppenvergleiche diente der Exakte Test nach Fisher.

Progressionsanalysen quantitativer Parameter wurden mithilfe zweifaktorieller Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt. Nicht-normalverteilte Parameter wurden zuvor dekadisch logarithmiert um eine Normalverteilung zu erreichen. Für die Berechnung einer Progression dichotomer Variablen wurde der McNemar Test verwendet.

Bei allen verwendeten Analysen wurde ein statistisches Niveau von  $p < 0.05$  als signifikant gewertet.

Die Gruppen-Zuweisung der Probanden erfolgte anhand der bei der ersten Folgeuntersuchung erhobenen LID-Skalen. Demnach wurden Patienten ohne anamnestische oder klinische Hinweise auf LID der Gruppe LID-zugeordnet (M-AIMS und/oder UDysRS = 0). Patienten mit einem Wert  $\geq 1$  in UDysRS und/oder M-AIMS wurden in den Gruppenvergleichen unter der Bezeichnung LID+ geführt.



## 2.2. Ergebnisse

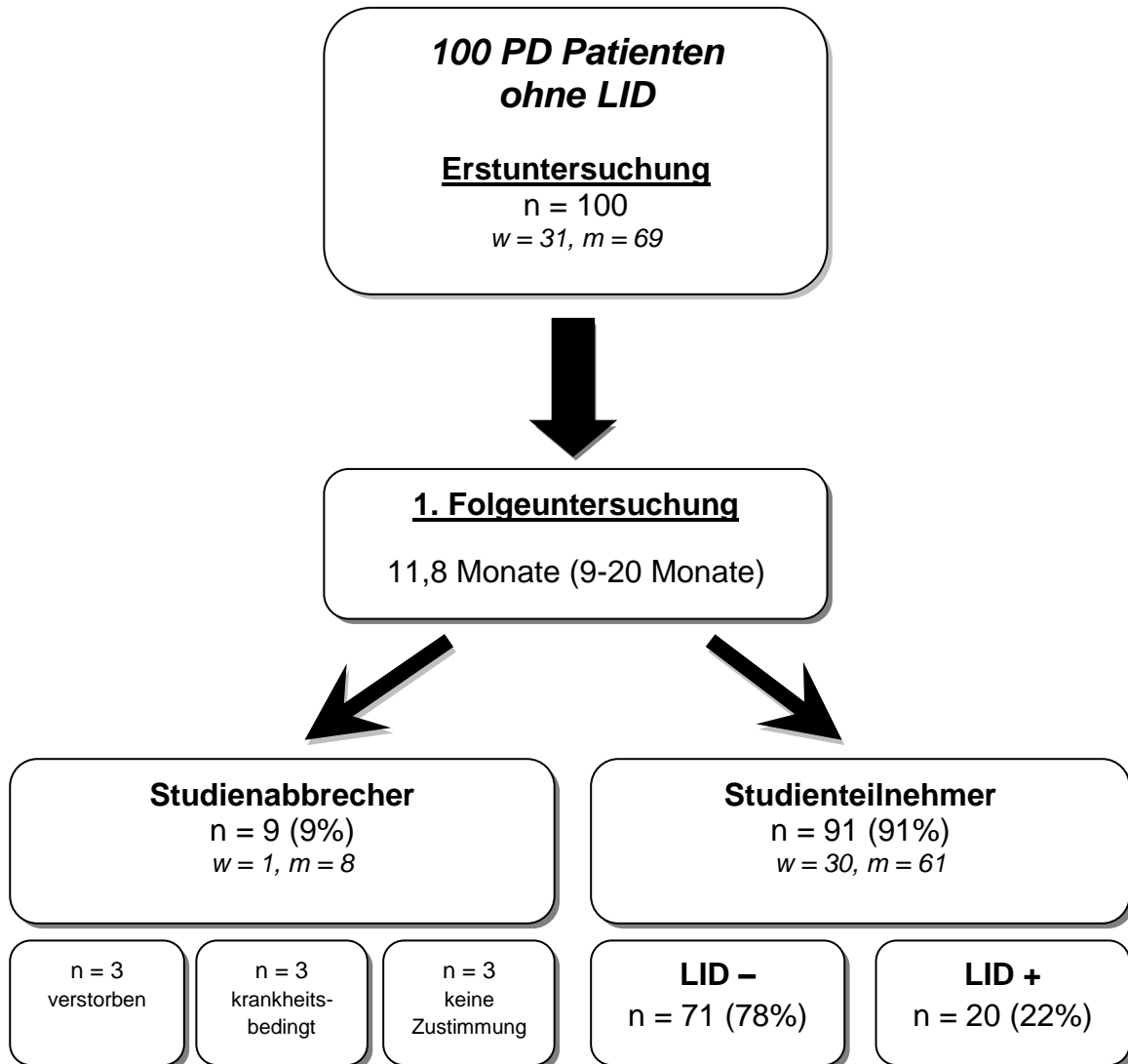
### 2.2.1. Charakterisierung der Kohorte

In die Auswertung der vorliegenden Studie gingen die Daten von 91 Patienten ein, die sowohl an der Erstuntersuchung als auch an der ersten Folgeuntersuchung teilgenommen hatten. Insgesamt entspricht dies einem Anteil von 91% der bei der Erstuntersuchung eingeschlossenen 100 Patienten. Von den 9%, die an der Folgeuntersuchung nicht teilnahmen, waren im Verlauf drei Patienten verstorben, drei Patienten konnten aus gesundheitlichen Gründen nicht weiter teilnehmen und drei Patienten stimmten einer weiteren Untersuchung nicht zu (*siehe Abbildung 11*).

Bei Erstuntersuchung lag das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Probanden bei 66.6 Jahren (Standardabweichung 8.6 Jahre), der Median der Erkrankungsdauer (seit Erstmanifestation) betrug sechs Jahre (Spannweite 5-17 Jahre). Im Vergleich hierzu zeigte sich bei den Studienabbrechern ein höheres Durchschnittsalter (72.7 Jahre; Standardabweichung 7.2 Jahre;  $p=0.045$ ), bei vergleichbarer Erkrankungsdauer (Median 8 Jahre, Spannweite 5-12 Jahre;  $p=0.23$ ). 67% der Studienteilnehmer waren Männer, bei den Studienabbrechern zeigte sich ein etwas größerer männlicher Anteil (89%,  $p=0.27$ ). Der Median der MDS-UPDRS Gesamtpunktzahl (Teile I-IV) im Rahmen der Erstuntersuchung betrug bei den Studienteilnehmern 47.5 Punkte (Spannweite 6-103). Die Punktzahl für Teil IV berechnete sich hierbei aus dem Abschnitt B („Wirkungsfluktuationen“, **siehe 2.1.3.1.**), da, gemäß den Einschlusskriterien, im Rahmen der Erstuntersuchung keine Dyskinesien bei den Probanden vorhanden waren. Auch hier zeigten die Studienabbrecher höhere Werte, jedoch ohne statistische Signifikanz (76.0 Punkte, 21-233;  $p=0.06$ ) (*siehe Tabelle 1*).

In der ersten Folgeuntersuchung nach etwa einem Jahr (11.8, 9-20 Monate) erfolgte eine erneute Einschätzung der teilnehmenden Probanden hinsichtlich der Entwicklung von LID. Hierbei erzielten 20 Probanden einen Wert  $\geq 1$  in UDysRS oder M-AIMS und wurden der Gruppe LID+ zugeordnet. Die

restlichen Probanden ohne erkennbare LID bildeten die Gruppe LID- (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Übersicht der eingeschlossenen Patienten

*n: Patientenzahl; LID- : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+: Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; w: weiblich; m: männlich*

**Tabelle 1:** Charakterisierung von Studienabbrechern und –teilnehmern

Erstuntersuchung	Studienabbrecher n = 9	Studienteilnehmer n = 91	p-Wert
Alter (in Jahren) <sup>1</sup>	72.7 (7.2)	66.6 (8.6)	<b>0.045</b>
Männliches Geschlecht (in %) <sup>3</sup>	89%	67%	0.27
Erkrankungsdauer seit EM (in Jahren) <sup>2</sup>	8 (5-12)	6 (5-17)	0.23
MDS-UPDRS Gesamtpunktzahl <sup>2</sup> (in Punkten)	76.0 (21-233)	47.5 (6-103)	0.06

*n: Patientenzahl; p: Signifikanz; EM: Erstmanifestation; MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; <sup>1</sup>Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; <sup>2</sup>Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; <sup>3</sup>Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher*

*Fazit 2.2.1.: Insgesamt lag mit 9% nach einem Jahr eine geringe Rate an Studienabbrechern vor. Die Studienabbrecher zeichneten sich durch ein deutlich erhöhtes Durchschnittsalter aus, sonst bestanden keine signifikanten Unterschiede zu den Studienteilnehmern.*

## **2.2.2. Gruppenvergleich bei Erstuntersuchung**

### **2.2.2.1. Parameter mit Bezug zu IPS**

LID+ Probanden unterschieden sich nicht signifikant von LID- Probanden in Bezug auf Alter, Geschlecht, dem Alter bei Erstmanifestation und Erstdiagnose, sowie der Erkrankungsdauer nach Erstmanifestation ( $p > 0.05$ ). Allerdings zeigten LID+ Patienten eine deutlich längere Erkrankungsdauer nach Erstdiagnose ( $p = 0.022$ ), mit einem signifikant kürzeren Zeitraum zwischen Auftreten der ersten Symptome (Erstmanifestation) und Diagnose der Erkrankung (Erstdiagnose) ( $p = 0.016$ ) (*siehe Tabelle 2*).

In den motorischen Parametern der Erstuntersuchung zeigten LID- Probanden keine wesentlichen Unterschiede zu LID+ Probanden hinsichtlich Ausprägungstyp, Lateralität sowie Hoehn & Yahr Score ( $p > 0.05$ ). Im MDS-UPDRS erzielte die LID+ Gruppe in Teil IV (Motorische Komplikationen) deutlich höhere Werte ( $p < 0.001$ ). Da entsprechend der Einschlusskriterien zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung keine LID vorlagen, entspricht dies einer Angabe von vermehrten Off - Phasen in Abschnitt B „Wirkungsfluktuationen“ (siehe **2.1.3.1.**). Alle weiteren MDS-UPDRS Teile sowie die Gesamtpunktzahl zeigten vergleichbare Ergebnisse ( $p > 0.05$ ) (siehe *Tabelle 2*).

Im Vergleich der dopaminergen Medikation erhielten LID+ Probanden signifikant häufiger eine Therapie mit L-Dopa zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ( $p = 0.001$ ), ebenso nahmen sie höhere tägliche Dosen an L-Dopa ein ( $p < 0.001$ ). Darüber hinaus zeigte sich bei ihnen deutlich häufiger eine Einnahme von COMT-Inhibitoren ( $p = 0.003$ ). Beide Gruppen wurden sehr häufig mit Dopamin-Agonisten therapiert ( $p > 0.05$ ), wobei sich kein Gruppenunterschied hinsichtlich der eingenommen L-Dopa-Äquivalenzmenge von Dopaminagonisten zeigte ( $p > 0.05$ ). Anticholinergika, MAO-Inhibitoren, Budipin und Amantadin kamen dagegen bei beiden Gruppen gleichermaßen eher selten zum Einsatz ( $p > 0.05$ ) (siehe *Tabelle 3*).

**Tabelle 2:** Allgemeine epidemiologische und motorische Parameter bei Erstuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

<b>Erstuntersuchung</b>	<b>LID- n = 71</b>	<b>LID+ n = 20</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Epidemiologische Parameter</b>			
Alter (in Jahren) <sup>1</sup>	66.8 (8.7)	66.2 (8.3)	0.80
Männliches Geschlecht (in %) <sup>3</sup>	71.8%	50.0%	0.10
Alter bei EM (in Jahren) <sup>1</sup>	59.4 (8.8)	57.8 (8.8)	0.46
Erkrankungsdauer nach EM (in Jahren) <sup>2</sup>	6 (5-17)	8 (5-17)	0.23
Alter bei ED (in Jahren) <sup>1</sup>	60.6 (8.7)	58.1 (9.1)	0.26
Erkrankungsdauer nach ED (in Jahren) <sup>2</sup>	5 (2-17)	8 (3-17)	<b>0.022</b>
Zeitraum zwischen EM und ED (in Jahren) <sup>2</sup>	1 (0-7)	0 (0-2)	<b>0.016</b>
<b>Motorische Parameter</b>			
Ausprägungstyp (in %) <sup>3</sup>			0.43
akinetisch-rigide	25.4%	40.0%	
tremor-dominant	23.9 %	15.0 %	
Äquivalenz	50.7%	45.0%	
Lateralität (in %) <sup>3</sup>			0.45
rechtsbetont	49.3%	60.0%	
linksbetont	47.9%	35.0%	
seitengleich	2.8%	5.0%	
Hoehn & Yahr (in %) <sup>3</sup>			0.25
1 – 1.5	2.8%	0%	
2 – 2.5	78.9%	95.0%	
3 – 5	18.3%	20.9%	
MDS- UPDRS I (in Punkten) <sup>2</sup>	2 (0-10)	2 (0-7)	0.92
MDS- UPDRS II (in Punkten) <sup>1</sup>	13 (7.0)	13 (5.6)	0.84
MDS- UPDRS III (in Punkten) <sup>1</sup>	34 (13.1)	30 (14.4)	0.28
MDS- UPDRS IV <sup>4</sup> (in Punkten) <sup>2</sup>	0 (0-9)	3 (0-7)	<b>&lt;0.001</b>
MDS- UPDRS Gesamtpunktzahl (in Punkten) <sup>2</sup>	48 (6-103)	43 (24-91)	0.52

*n*: Patientenanzahl; *p*: Signifikanz; LID- : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, EM: Erstmanifestation; ED: Erstdiagnose; <sup>1</sup>Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; <sup>2</sup>Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; <sup>3</sup>Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher <sup>4</sup>nach Teil B „Wirkungsfluktuationen“

**Tabelle 3:** Medikation zur Therapie des IPS bei Erstuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

<b>Erstuntersuchung</b>	<b>LID- n = 71</b>	<b>LID+ n = 20</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Medikation zur Therapie des IPS</b>			
Tägliche L-Dopa Dosis (mg) <sup>2</sup>	300(0-900)	400 (100-950)	<b>0.001</b>
L-Dopa (%) <sup>3</sup>	60.6%	100.0%	<b>&lt;0.001</b>
Dopamin-Agonisten Äquivalenz-Dosis (mg) <sup>2</sup>	210 (0-945)	225 (0-480)	0.352
Dopamin-Agonisten (%) <sup>3</sup>	83.1%	90.0%	0.73
Anticholinergika (%) <sup>3</sup>	1.4%	0.0%	1.00
COMT-Inhibitoren (%) <sup>3</sup>	18.3%	55.0%	<b>0.003</b>
MAO-Inhibitoren (%) <sup>3</sup>	25.4%	10.0%	0.22
Budipin (%) <sup>3</sup>	5.6%	10.0%	0.61
Amantadin (%) <sup>3</sup>	15.5%	15.0%	1.00

*n: Patientenanzahl; p: Signifikanz; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; L-Dopa: Levodopa; COMT: Catechol-O-Methyltransferase, MAO: Monoaminoxidase; <sup>2</sup>Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; <sup>3</sup>Prozentzahl der Probanden aus einer Gruppe mit dargestellter Medikation, Exakter Test nach Fisher*

Im Vergleich der sonographischen Daten zeigt sich eine signifikant kleinere Weite des Vorderhorns links ( $p=0.021$ ) in der LID- Gruppe. Hinsichtlich der Weite des 3. Ventrikels zeigten sich vergleichbare Werte bei beiden Gruppen ( $p>0.05$ ). Alle Studienteilnehmer, unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit, zeigten in über 90% der Fälle rechts und links eine pathologisch vergrößerte SN ( $p>0.05$ ) (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Allgemeine sonographische Parameter bei Erstuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

<b>Erstuntersuchung</b>	<b>LID- n = 71</b>	<b>LID+ n = 20</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Sonographische Parameter</b>			
<b>3. Ventrikel</b>			
Weite des 3. Ventrikels (in mm) <sup>1</sup>	6.5 (2.4)	6.3 (2.2)	0.81
<b>Vorderhorn</b>			
Weite des Vorderhorns rechts (in mm) <sup>1</sup>	19.6 (2.9)	18.8 (4.0)	0.38
Weite des Vorderhorns links (in mm) <sup>1</sup>	19.7 (3.5)	17.5 (3.4)	<b>0.021</b>
<b>SN</b>			
Pathologische Fläche der SN rechts (in %) <sup>3</sup>	95.3%	93.8%	1.00
Pathologische Fläche der SN links (in %) <sup>3</sup>	100.0%	93.8%	0.21
Pathologische Fläche der SN rechts/links (in %) <sup>3</sup>	100.0%	94.1%	0.21

*n: Patientenzahl; p: Signifikanz; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; SN: Substantia nigra; <sup>1</sup>Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; <sup>3</sup>Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher*

*Fazit 2.2.2.1. Probanden der LID+ Gruppe zeigten ein deutlich längere Erkrankungsdauer nach Erstdiagnose des IPS sowie eine kürzere Zeitdauer zwischen Erstmanifestation von motorischen Symptomen und Diagnose des IPS. Hinsichtlich der motorischen Parameter waren die beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung vergleichbar, lediglich in Teil IV des MDS-UPDRS (Motorische Fluktuationen) zeigten die LID+ Probanden eine signifikant höhere Punktzahl. Im Vergleich der Medikation zur Therapie des IPS nahmen LID+ Probanden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung deutlich häufiger und in höheren täglichen Dosen L-Dopa ein, darüber hinaus erhielten sie öfter COMT-*

*Inhibitoren. Im Rahmen der sonographischen Untersuchung unterschieden sich die Probanden lediglich hinsichtlich der Weite des linken Vorderhorns, die bei LID+ Patienten geringer war.*

### **2.2.2.2. Parameter mit Bezug zur Depression**

Im Vergleich der Gruppen LID+ und LID- konnte anhand der Daten bei Erstuntersuchung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der anamnestischen Angaben zu Depression, Lebensqualität, Angst und Apathie gefunden werden. In den Skalen BDI und PHQ-D wurde bei LID- Probanden tendenziell häufiger eine aktuelle Depression festgestellt, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p > 0.05$ ). Auch im MDS-UPDRS zeigten LID- Probanden etwas höhere Werte im Abschnitt 1.3., als Hinweis auf eine depressive Verstimmung (LID- 29.6%, LID+ 25.0%;  $p > 0.05$ ). Dem gegenüber gestellt lag die mittels ICD-10 Kriterien erhobene Lebenszeitprävalenz einer Depression etwas höher bei LID+ Probanden (LID- 36.6%, LID+ 45.0%;  $p > 0.05$ ).

Die Erfassung der Lebensqualität mittels PDQ-39 und EQ-5D zeigte vergleichbare Ergebnisse ( $p > 0.05$ ) (*siehe Tabelle 5*).

In den Parametern „Angst“ und „Apathie“ des MDS-UPDRS wurden von LID+ Probanden tendenziell etwas häufiger Werte  $\geq 1$  angegeben, jedoch auch hier ohne statistische Signifikanz ( $p > 0.05$ ) (*siehe Tabelle 5*).

Sonographisch wurde bei LID+ Patienten etwas häufiger eine unterbrochene Raphe-Linie als sonographisches Zeichen einer Depression erhoben ( $p > 0.05$ ) (*siehe Tabelle 5*).



**Tabelle 5:** Anamnestische und sonographische Parameter mit Bezug zu Depression bei Erstuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

<b>Erstuntersuchung</b>	<b>LID- n = 71</b>	<b>LID+ n = 20</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Anamnese zur Depression</b>			
Vorliegen einer Depression während des bisherigen Lebens nach ICD-10 (in %) <sup>3</sup>	36.6%	45.0%	0.60
BDI Gesamtpunktzahl (in Punkten) <sup>2</sup>	6 (0-32)	8 (1-30)	0.24
Vorliegen einer Depression nach BDI (in %) <sup>3</sup>	7.0%	5.0%	1.00
PHQ-D Depression (in Punkten) <sup>1</sup>	6 (4.1)	5 (3.1)	0.77
Vorliegen einer Depression nach PHQ-D (in %) <sup>3</sup>	16.4%	5.0%	0.28
<b>Anamnese zur Lebensqualität</b>			
PDQ-39 Gesamtpunktzahl (in Punkten) <sup>1</sup>	18 (12.2)	22 (12.7)	0.22
EQ-5D Gesamtpunktzahl (in Punkten) <sup>2</sup>	2 (0-8)	2 (0-7)	0.62
<b>MDS- UPDRS Parameter mit Bezug zur Depression</b>			
MDS-UPDRS 1.3. Depression ≥1 Punkt (in %) <sup>3</sup>	29.6%	25.0%	0.79
MDS-UPDRS 1.4. Angst ≥1 Punkt (in %) <sup>3</sup>	20.0%	36.1%	0.14
MDS-UPDRS 1.5. Apathie ≥1 Punkt (in %) <sup>3</sup>	35.2%	40.0%	0.79
<b>Sonographische Parameter</b>			
Unterbrochene Raphe- Linie (in %) <sup>3</sup>	46.8%	58.8%	0.42

*n*: Patientenanzahl; *p*: Signifikanz; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; BDI: Beck Depressions Inventar; PHQ-D: Patient's Health Questionnaire Deutsch; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen; <sup>1</sup>Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; <sup>2</sup>Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; <sup>3</sup>Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher

Bei einer relativ niedrigen Prävalenz einer Depression nach BDI-Score zum Untersuchungszeitpunkt (LID- 7.0%, LID+ 5.0%,  $p > 0.05$ ) zeigte sich eine im Vergleich dazu deutlich häufigere Einnahme von Antidepressiva bei beiden Gruppen (LID- 18.3%, LID+ 20.0%,  $p > 0.05$ ). Die am häufigsten verwendeten Antidepressiva waren SSRI, SNRI sowie Tetracyklica, und in beiden Gruppen vergleichbar ( $p > 0.05$ ) (siehe Tabelle 5 und 6).

**Tabelle 6:** Antidepressive Medikation bei Erstuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

<b>Erstuntersuchung</b>	<b>LID- n = 71</b>	<b>LID+ n = 20</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Antidepressive Medikation</b>			
Einnahme von Antidepressiva (in %)³	18.3%	20.0%	1.00
Klasse des Antidepressivums (in%)³			0.553
SSRI	27.3%	0%	
SNRI	45.5%	33.3%	
Trizyklika	9.1%	0%	
Tetracyklica	33.3%	66.7%	
NDRI	9.1%	0%	

*n: Patientenzahl; p: Signifikanz; LID- : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; SSRI: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer; NDRI: Norepinephrin-Dopamin-Wiederaufnahme-hemmer; ³Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher*

*Fazit 2.2.2.2. Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen LID+ und LID- Probanden hinsichtlich des Auftretens einer Depression, sowie einer Angstsymptomatik oder Apathie bei Erstuntersuchung. Darüber hinaus waren die Angaben zu Lebensqualität und antidepressiver*

*Medikation sowie die erhobenen sonographischen Daten in beiden Gruppen vergleichbar.*

### **2.2.3. Gruppenvergleich bei der 1. Folgeuntersuchung**

Nach Ablauf eines Jahres (11.8 Monate, 9-20 Monate) erfolgte die erste Folgeuntersuchung der Probanden, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt sind.

#### **2.2.3.1. Parameter mit Bezug zu IPS**

Bei der 1. Folgeuntersuchung zeigten Probanden der LID+ Gruppe deutlich höhere Werte in Teil IV des MDS-UPDRS ( $p < 0.05$ ). In den weiteren Teilen des MDS-UPDRS, in der MDS-UPDRS Gesamtpunktzahl sowie in Hoehn & Yahr Skala zeigten sich keine relevanten Unterschiede der beiden Gruppen ( $p > 0.05$ ) (*siehe Tabelle 7*). Wie in der Gruppenzuordnung definiert, wiesen LID- Probanden in M-AIMS und UDysRS jeweils null Punkte auf, LID+ Probanden zeigten dementsprechend signifikant höhere Werte dieser Skalen. Dabei hatten mit 45% die Mehrzahl der Probanden vorwiegend rechtsseitig LID entwickelt, 40% hatten eine vorwiegend linksseitige LID-Entwicklung erlebt und bei 5% zeigten sich seitengleiche LID.

Im Vergleich der dopaminergen Medikation nahmen Probanden der LID+ Gruppe zu einem deutlich höheren Prozentsatz ( $p = 0.002$ ) und in höheren täglichen Dosen L-Dopa ein ( $p = 0.001$ ). Darüber hinaus erhielten sie signifikant häufiger eine Therapie mit COMT-Inhibitoren ( $p = 0.006$ ). Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Einnahme von Dopamin-Agonisten, Anticholinergika, MAO-Inhibitoren, Budipin und Amantadin ( $p > 0.05$ ) (*siehe Tabelle 8*).

**Tabelle 7:** Allgemeine motorische Parameter bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

1. Folgeuntersuchung	LID- n = 71	LID+ n = 20	p-Wert
<b>Motorische Parameter</b>			
Hoehn & Yahr (in %) <sup>3</sup>			0.73
1 – 1.5	0%	0%	
2 – 2.5	84.5%	90.0%	
3 – 5	15.5%	10.0%	
MDS-UPDRS I (in Punkten) <sup>1</sup>	10 (5.1)	11 (3.6)	0.34
MDS-UPDRS II (in Punkten) <sup>1</sup>	14 (7.4)	14 (5.0)	0.94
MDS-UPDRS III (in Punkten) <sup>1</sup>	35 (14.5)	29 (11.2)	0.08
MDS-UPDRS IV (in Punkten) <sup>2</sup>	0 (0-7)	6 (1-12)	<b>&lt;0.001</b>
MDS-UPDRS Gesamtpunktzahl (in Punkten) <sup>1</sup>	60 (24.0)	60 (15.4)	0.98
M-AIMS Gesamtpunktzahl (in Punkten) <sup>2</sup>	0 (0-0)	3.5 (0-12)	<b>&lt;0.001</b>
UDysRS Gesamtpunktzahl (in Punkten) <sup>2</sup>	0 (0-0)	2.0 (10.5-31.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Seitenbetonung der LID</b>			
rechtsbetont	-	45.0%	
linksbetont	-	15.0%	
axial/seitengleich	-	40.0%	

*n: Patientenanzahl; p: Signifikanz; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; EM: Erstmanifestation; ED: Erstdiagnose; LID: Levodopa-induzierte Dyskinesien; <sup>1</sup>Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; <sup>2</sup>Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; <sup>3</sup>Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher*

**Tabelle 8:** Medikation zur Therapie des IPS bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

<b>1. Folgeuntersuchung</b>	<b>LID- n = 71</b>	<b>LID+ n = 20</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Medikation zur Therapie des IPS</b>			
Tägliche L-Dopa Dosis (mg) <sup>2</sup>	300 (0-1350)	475 (250-950)	<b>0.001</b>
L-Dopa (%) <sup>3</sup>	67.1%	100.0%	<b>0.002</b>
Dopamin-Agonisten Äquivalenz Dosis (mg) <sup>2</sup>	210 (0-693)	243 (0-565)	0.243
Dopamin-Agonisten (%) <sup>3</sup>	81.7%	85.0%	0.76
Anticholinergika (%) <sup>3</sup>	4.2%	0.0%	1.00
COMT-Inhibitoren (%) <sup>3</sup>	25.4%	60.0%	<b>0.006</b>
MAO-Inhibitoren (%) <sup>3</sup>	23.9%	5.0%	0.11
Budipin (%) <sup>3</sup>	4.2%	5.0%	1.00
Amantadin (%) <sup>3</sup>	19.7%	20.0%	1.00

*n: Patientenanzahl; p: Signifikanz; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID + : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; L-Dopa = Levodopa; COMT = Catechol-O-Methyltransferase, MAO = Monoaminoxidase; <sup>2</sup>Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; <sup>3</sup>Prozentzahl der Probanden aus einer Gruppe mit dargestellter Medikation, Exakter Test nach Fisher*

Hinsichtlich der sonographisch erhobenen Parameter zeigten sich keine relevanten Gruppenunterschiede in der Weite von drittem Ventrikel und Seitenventrikeln ( $p > 0.05$ ). Zudem war nahezu bei allen Studienteilnehmern links oder rechts eine auffällig vergrößerte SN festgestellt worden, mit geringfügigen Unterschieden im Seitenvergleich ( $p > 0.05$ ) (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Allgemeine sonographische Parameter bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

<b>1. Folgeuntersuchung</b>	<b>LID- n = 71</b>	<b>LID+ n = 20</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Sonographische Parameter</b>			
<b>3. Ventrikel</b>			
Weite des 3. Ventrikels (in mm) <sup>1</sup>	7.3 (2.3)	8.2 (2.7)	0.24
<b>Vorderhorn</b>			
Weite des Vorderhorns rechts (in mm) <sup>1</sup>	20.0 (3.9)	21.8 (2.8)	0.13
Weite des Vorderhorns links (in mm) <sup>1</sup>	20.1 (3.6)	21.0 (3.1)	0.36
<b>SN</b>			
Pathologische Fläche der SN rechts (in%) <sup>3</sup>	100.0%	100.0%	1.00
Pathologische Fläche der SN links (in %) <sup>3</sup>	94.4%	100.0%	1.00
Auffällige Größe der SN rechts/links (in%) <sup>3</sup>	100.0%	100.0%	1.00

*n: Patientenzahl; p: Signifikanz; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; SN: Substantia nigra; <sup>1</sup>Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; <sup>3</sup>Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher*

*Fazit 2.2.3.1. Im Rahmen der ersten Folgeuntersuchung zeigten sich signifikant höhere Werte im MDS-UPDRS IV bei LID+ Probanden im Vergleich zu LID- Probanden. Ebenso erhielten Probanden der LID+ Gruppe signifikant häufiger L-Dopa und COMT-Inhibitoren sowie höhere tägliche L-Dopa-Dosen.*

### 2.2.3.2. Parameter mit Bezug zur Depression

Im Vergleich der bei der ersten Folgeuntersuchung erhobenen Daten mit Bezug zur Depression zeigten sich keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Anamnese zu Depression, Lebensqualität, Angst oder Apathie ( $p > 0.05$ ). Dabei zeigten Probanden der LID+ Gruppe in BDI, PDQ-D, PDQ-39, sowie den Items Angst und Apathie des MDS-UPDRS tendenziell höhere aber nicht signifikant unterschiedliche Werte ( $p > 0.05$ ). Auch hinsichtlich der sonographischen Parameter war bei LID+ Patienten etwas häufiger eine unterbrochene Raphe-Linie erhoben worden, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz ( $p = 0.33$ ) (*siehe Tabelle 10*).

Beide Gruppen erhielten gleich häufig Antidepressiva ( $p > 0.05$ ), dabei unterschieden sie sich nicht signifikant in der Einnahme der verschiedenen Substanzklassen ( $p > 0.05$ ) (*siehe Tabelle 11*).

**Tabelle 10:** Anamnestische und sonographische Parameter mit Bezug zu Depression bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

<b>1. Folgeuntersuchung</b>	<b>LID- n = 71</b>	<b>LID+ n = 20</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anamnese zur Depression</b>			
BDI Gesamtpunktzahl (in Punkten) <sup>1</sup>	7 (6.2)	8 (8.0)	0.46
Vorliegen einer Depression nach BDI (in %) <sup>3</sup>	7.0%	10.0%	0.65
PHQ-D Depression (in Punkten) <sup>1</sup>	4 (3.4)	5 (2.4)	0.26
Vorliegen einer Depression nach PHQ-D (in %) <sup>3</sup>	7.0%	5.0%	1.00
<b>Anamnese zur Lebensqualität</b>			
PDQ-39 Gesamtpunktzahl (in Punkten) <sup>1</sup>	18 (11.0)	20 (9.0)	0.62
EQ-5D Gesamtpunktzahl (in Punkten) <sup>2</sup>	3 (0-8)	3 (0-6)	0.99
<b>MDS-UPDRS Parameter mit Bezug zur Depression</b>			
MDS-UPDRS 1.3. Depression $\geq$ 1 Punkt (in %) <sup>3</sup>	32.4%	30.0%	1.00
MDS-UPDRS 1.4. Angst $\geq$ 1 Punkt (in %) <sup>3</sup>	32.4%	40.0%	0.60
MDS-UPDRS 1.5. Apathie $\geq$ 1 Punkt (in %) <sup>3</sup>	35.2%	60.0%	0.07
<b>Sonographische Parameter</b>			
Unterbrochene Raphe- Linie (in %) <sup>3</sup>	69.1%	84.6%	0.33

*n: Patientenzahl; p: Signifikanz; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; BDI: Beck Depressions Inventar; PHQ-D: Patient's Health Questionnaire Deutsch; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen; <sup>1</sup>Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; <sup>2</sup>Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; <sup>3</sup>Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher*



**Tabelle 11:** Antidepressive Medikation bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

<b>1. Folgeuntersuchung</b>	<b>LID- n = 71</b>	<b>LID+ n = 20</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Antidepressive Medikation</b>			
Einnahme von Antidepressiva (in %)³	19.7%	20.0%	1.00
Klasse des Antidepressivums (in%)³			0.34
SSRI	30.8%	0.0%	
SNRI	38.5%	25.0%	
Trizyklika	15.4%	25.0%	
Tetrazyklika	0.0%	25.0%	
NDRI	15.4%	25.0%	

*n: Patientenzahl; p: Signifikanz; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; SSRI: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer; NDRI: Norepinephrin-Dopamin-Wiederaufnahme-hemmer; ³Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher*

*Fazit zu 2.2.3.2.: Im Rahmen der ersten Folgeuntersuchung zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen LID+ und LID- Probanden hinsichtlich anamnestischer und sonographischer Parameter mit Bezug zur Depression sowie im Vergleich der antidepressiven Medikation.*

### 2.2.4. Progressionsanalysen der beiden Untersuchungsgruppen

Im folgenden Abschnitt soll dargestellt werden, inwieweit eine Progression der erhobenen Parameter zwischen Erstuntersuchung und der ersten Folgeuntersuchung bei den Studienteilnehmern stattgefunden hat. Zudem wird die Fragestellung bearbeitet, ob es abhängig von der Gruppenzugehörigkeit LID- oder LID+ Unterschiede im Progressionsverhalten gab.

Zur Durchführung einer Varianzanalyse wurden die nicht normalverteilten Daten dekadisch logarithmiert. Um trotzdem eine gute Übersicht und Vergleichbarkeit der Daten zu erhalten, sind die Mittelwerte der Parameter in den folgenden Abbildungen und Tabellen weiterhin nicht logarithmiert dargestellt.

Für die erhobenen sonographischen Parameter wurde auf Progressionsanalysen verzichtet, da innerhalb der LID+ Gruppe nur für 12 Probanden eine korrespondierende Messwiederholung durchgeführt werden konnte. Die Werte von Erstuntersuchung und erster Folgeuntersuchung wurden daher ausschließlich graphisch dargestellt.

#### 2.2.4.1. Progressionsanalysen der IPS-Parameter

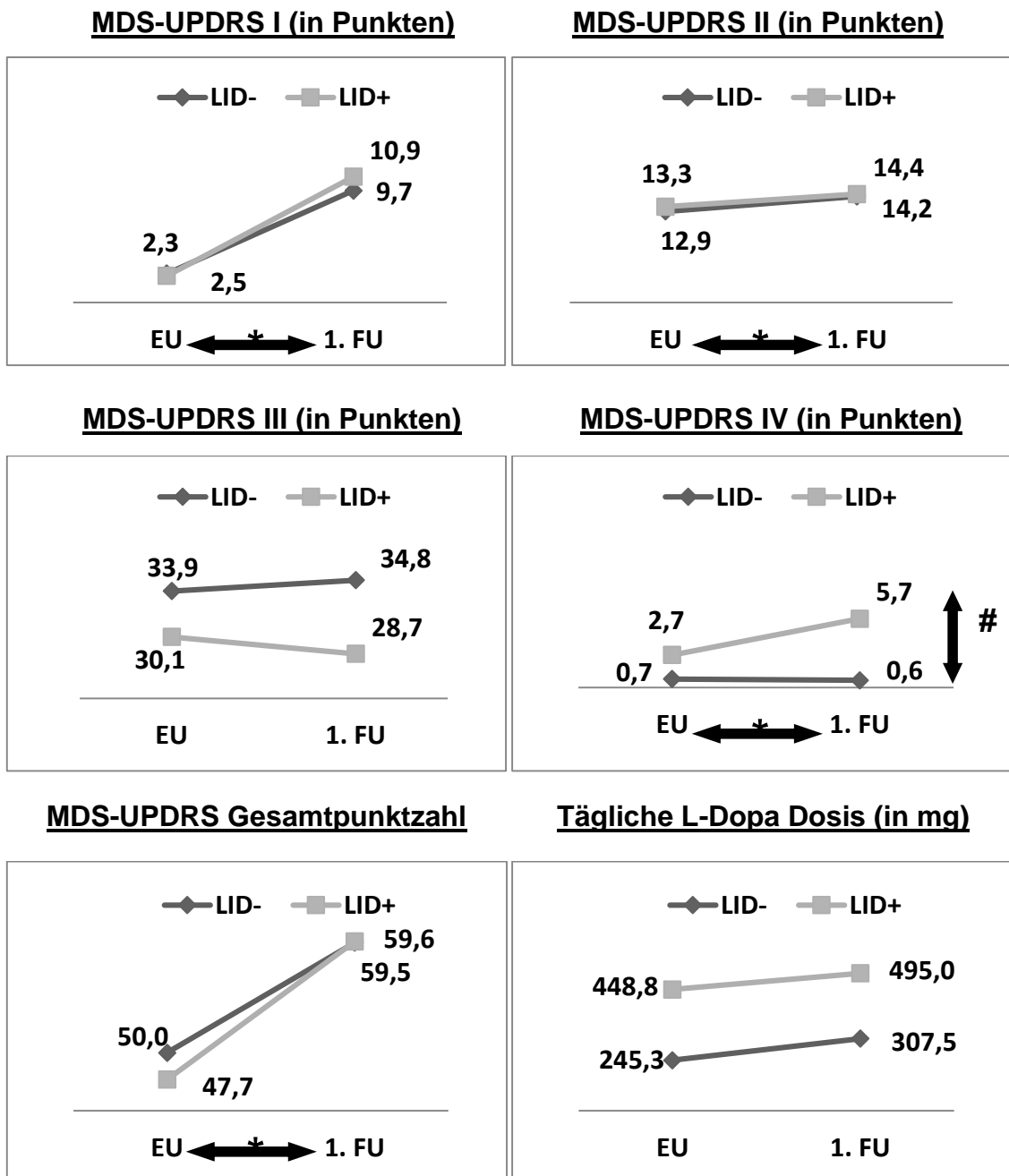
In den Progressionsanalysen der motorischen Parameter zeigte sich bei allen Studienteilnehmern eine signifikante Progression der MDS-UPDRS Gesamtpunktzahl, mit deutlich erhöhten Werten in den Teilen I, II und IV im Rahmen der ersten Folgeuntersuchung ( $p < 0.05$ ). Ausschließlich in Teil IV (Motorische Komplikationen) zeigte sich diese Progression abhängig von der Gruppenzugehörigkeit, mit einer signifikanten Progression der Punktzahl in der Gruppe LID+ ( $p < 0.001$ ). Bei beiden Gruppen hatte sich die tägliche Dosis von L-Dopa nicht signifikant gesteigert ( $p > 0.05$ ) (siehe Tabelle 12 und Abbildung 12).

## Studie 1

**Tabelle 12:** Progression motorischer Parameter sowie der Medikation zur Therapie des IPS im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

	EU	1.FU	p-Wert <sup>1</sup>	
			Zeit <sup>a</sup>	Zeit×Gruppe <sup>b</sup>
<b>MDS-UPDRS I (in Punkten)<sup>2</sup></b>				
LID-	2.5 (2.4)	9.7 (5.1)	<b>&lt;0.001</b>	0.206
LID+	2.3 (1.9)	10.9 (3.6)		
<b>MDS-UPDRS II (in Punkten)</b>				
LID-	12.9 (7.0)	14.2 (7.4)	<b>0.004</b>	0.67
LID+	13.3 (5.6)	14.4 (5.0)		
<b>MDS-UPDRS III (in Punkten)</b>				
LID-	33.9 (13.1)	34.8 (14.5)	0.97	0.44
LID+	30.1 (14.4)	28.7 (11.2)		
<b>MDS-UPDRS IV (in Punkten)<sup>2</sup></b>				
LID-	0.7 (1.7)	0.6 (1.7)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
LID+	2.7 (2.5)	5.7 (3.2)		
<b>MDS-UPDRS Gesamtpunktzahl<sup>2</sup></b>				
LID-	50.0 (20.4)	59.5 (23.0)	<b>&lt;0.001</b>	0.21
LID+	47.7 (19.1)	59.6 (15.4)		
<b>Tägliche L-Dopa Dosis (mg)<sup>2</sup></b>				
LID-	254.3 (238.5)	307.5 (304.7)	0.45	0.88
LID+	448.8 (202.7)	495.0 (170.8)		

Werte als Mittelwerte (Standardabweichung); p: Signifikanz der Progression; EU: Erstuntersuchung; 1. FU: Erste Folgeuntersuchung; LID- : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; L-Dopa: Levodopa; <sup>1</sup>Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>a</sup>Progression bei allen Probanden im Verlauf der Zeit; <sup>b</sup>Progression im Vergleich der beiden Gruppen im Verlauf der Zeit; <sup>2</sup>Werte wurden zur Durchführung der Varianzanalyse dekadisch logarithmiert um eine Normalverteilung zu erreichen, zur besseren Übersicht sind hier die nicht logarithmierten Mittelwerte dargestellt.

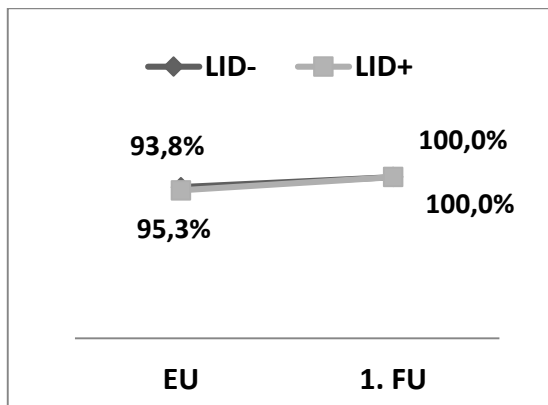


**Abbildung 12:** Progression motorischer Parameter sowie der täglichen L-Dopa Dosis im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

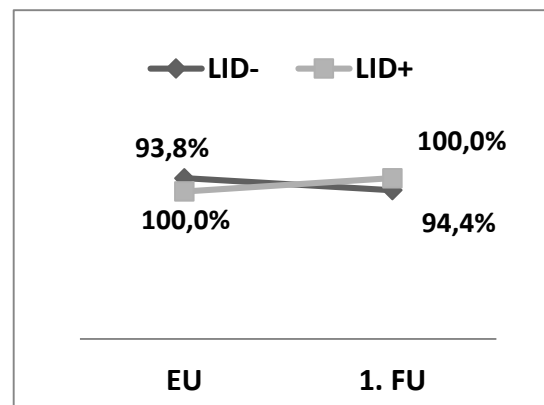
Werte als Mittelwerte, zur besseren Übersicht wurden die zur Varianzanalyse dekadisch logarithmierten Daten hier nicht logarithmiert dargestellt; EU: Erstuntersuchung; 1. FU: Erste Folgeuntersuchung; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; L-Dopa: Levodopa; \* signifikante Progression der Mittelwerte zwischen Erstuntersuchung und 1. Folgeuntersuchung aller Studienteilnehmer; # signifikanter Gruppenunterschied der Progression der Mittelwerte im Vergleich der beiden Gruppen

In der graphischen Darstellung der sonographischen Parameter zeigten sich hinsichtlich der erhobenen SN-Flächen keine wesentlichen Veränderungen oder Gruppenunterschiede im Verlauf der beiden Untersuchungsjahre. Dabei waren bei allen Studienteilnehmern sowohl in der Erstuntersuchung als auch in der ersten Folgeuntersuchung links und rechts zu über 90% pathologische SN-Flächen gemessen worden (siehe Abbildung 13).

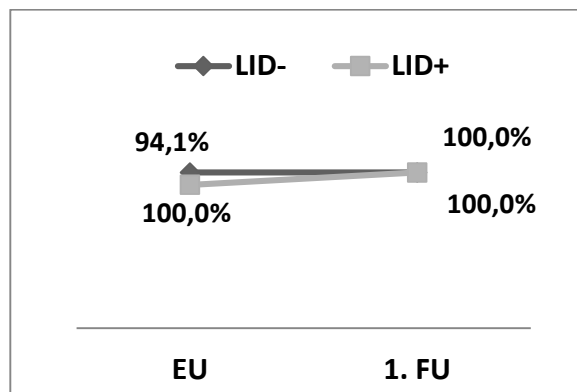
**Pathologische Fläche der SN rechts**  
**(in %)**



**Pathologische Fläche der SN links**  
**(in %)**



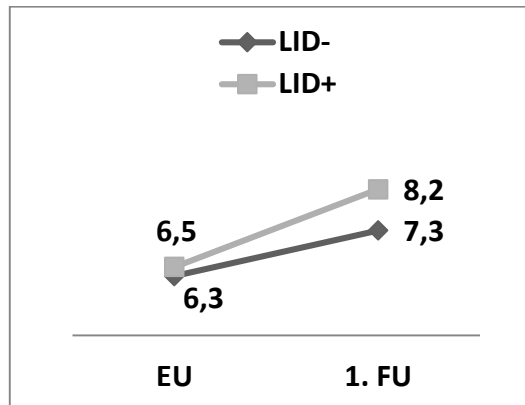
**Pathologische Fläche der SN rechts/links**  
**(in %)**



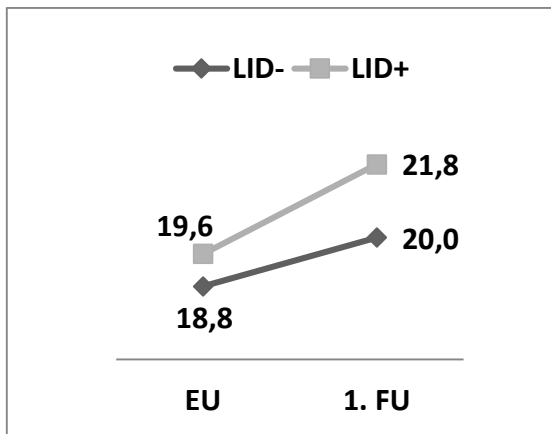
**Abbildung 13:** Progression sonographischer Parameter zur SN im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

Werte in Prozent, EU: Erstuntersuchung; 1. FU: Erste Folgeuntersuchung; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; SN: Substantia nigra

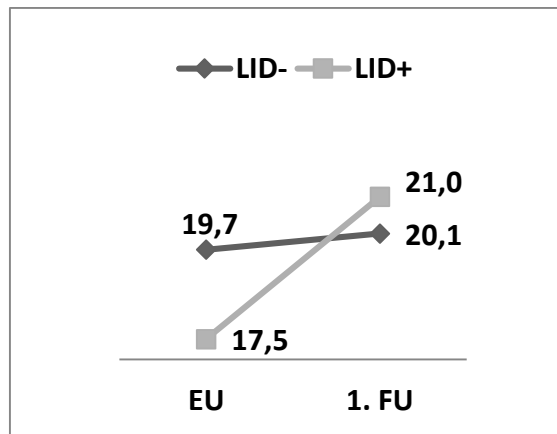
**Weite des 3. Ventrikels (in mm)**



**Weite des Vorderhorns rechts (in mm)**



**Weite des Vorderhorns links (in mm)**



**Abbildung 14:** Progression sonographischer Parameter der Ventrikel im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

*Werte als Mittelwerte; EU: Erstuntersuchung; 1. FU: Erste Folgeuntersuchung; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten*

In der graphischen Darstellung der Ventrikelweite zeigte sich bei beiden Gruppen eine deutliche Progression sowohl in der Weite des dritten Ventrikels als auch der beiden Seitenventrikel. Bei LID+ Probanden war diese Progression sichtbar stärker, insbesondere im Vergleich des linken Seitenventrikels (*siehe Abbildung 14*).

*Fazit zu 2.2.4.1.: Hinsichtlich der erhobenen motorischen Parameter zeigte sich bei beiden Gruppen eine deutliche Progression in der Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS, sowie in den Unterteilen I, II und IV. Die erhobene Punktzahl des Teil IV war zudem bei Probanden der LID+ Gruppe signifikant stärker progredient als bei Probanden der LID- Gruppe. In der graphischen Darstellung der sonographischen Parameter fiel bei allen Probanden eine Zunahme der Ventrikelweite auf. Besonders die Weite der Seitenventrikel zeigte hier eine deutlichere Progression bei LID+ Probanden.*

### **2.2.4.2. Progressionsanalysen der Depressions-Parameter**

In den Progressionsanalysen der anamnestisch erhobenen Parameter zu Depression und Lebensqualität zeigte sich eine signifikante Abnahme der Punktzahl im Teil „Depression“ des PHQ-D bei beiden Gruppen ( $p=0.032$ ). Hierbei zeigten Probanden der LID- Gruppe tendenziell eine deutlichere Abnahme der Punktzahl, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0.06$ ). Hinsichtlich der erhobenen Punktzahlen von BDI, PDQ-39 und EQ-5D konnte keine signifikante Progression unter den Studienteilnehmern festgestellt werden ( $p>0.05$ ). Auch im Vergleich der beiden Gruppen LID- und LID + zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede ( $p>0.05$ ) (*siehe Tabelle 15 und Abbildung 15*).

**Tabelle 13:** Progression anamnestischer Parameter mit Bezug zur Depression im Vergleich der Gruppen LID- und LID+ (quantitative Parameter)

	EU	1.FU	p-Wert <sup>1</sup>	
			Zeit	Zeit×Gruppe
<b>BDI Gesamtpunktzahl (in Punkten)<sup>2</sup></b>				
LID-	7.0 (5.9)	7.2 (6.2)	0.33	0.38
LID+	8.2 (6.0)	8.4 (8.0)		
<b>PHQ-D Depression (in Punkten)</b>				
LID-	5.5 (4.1)	4.2 (3.4)	<b>0.032</b>	0.06
LID+	5.3 (3.1)	5.2 (2.4)		
<b>PDQ-39 Gesamtpunktzahl (in Punkten)</b>				
LID-	17.9 (12.2)	18.2 (11.0)	0.16	0.54
LID+	21.8 (12.7)	19.5 (9.0)		
<b>EQ-5D Gesamtpunktzahl (in Punkten)<sup>2</sup></b>				
LID-	3.0 (1.8)	3.4 (2.1)	0.09	0.78
LID+	2.8 (1.9)	3.3 (1.7)		

Werte als Mittelwerte (Standardabweichung); p: Signifikanz der Progression; EU: Erstuntersuchung; 1. FU: Erste Folgeuntersuchung; LID- : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; BDI: Beck Depressions Inventar; PHQ-D: Patient's Health Questionnaire Deutsch; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen; <sup>1</sup>Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung; <sup>2</sup>Werte wurden zur Durchführung der Varianzanalyse dekadisch logarithmiert um eine Normalverteilung zu erreichen, zur besseren Übersicht sind hier die nicht logarithmierten Mittelwerte dargestellt.

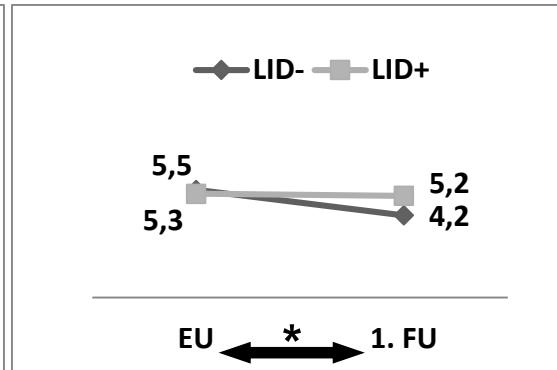
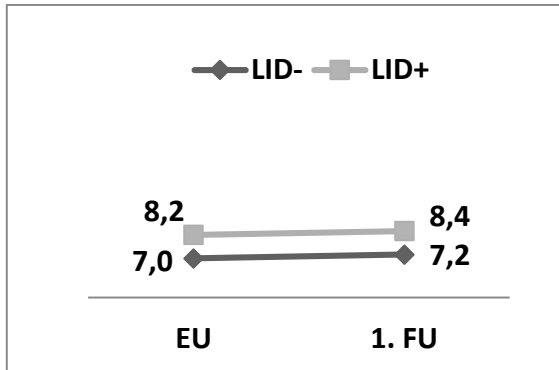
Die Probandenanzahl mit der Diagnose einer Depression nach BDI war in der ersten Folgeuntersuchung bei Probanden der LID+ Gruppe angestiegen, jedoch nicht signifikant (p=0.50). Dem gegenübergestellt war die mittels PHQ-D erfasste Prävalenzrate einer Depression bei LID+ Probanden gleich geblieben und bei LID- Probanden signifikant abgefallen (p=0.020). In den einzelnen MDS-UPDRS Parametern zu Depression, Angst und Apathie zeigten alle Probanden tendenziell häufiger Werte  $\geq 1$  in der Folgeuntersuchung, mit einer signifikanten Progression des Parameters „Angst“ (MDS-UPDRS 1.4.) unter LID- Probanden. Keine wesentlichen Unterschiede zeigten sich in der Einnahme von Antidepressiva (p>0.05). Graphisch dargestellt war in der ersten Folgeuntersuchung bei deutlich mehr Probanden eine unterbrochene Raphe-



Linie als während der Erstuntersuchung festgestellt worden war. Beide Gruppen zeigten hierbei eine vergleichbare Progression dieses Parameters (siehe Tabelle 16 und Abbildung 15).

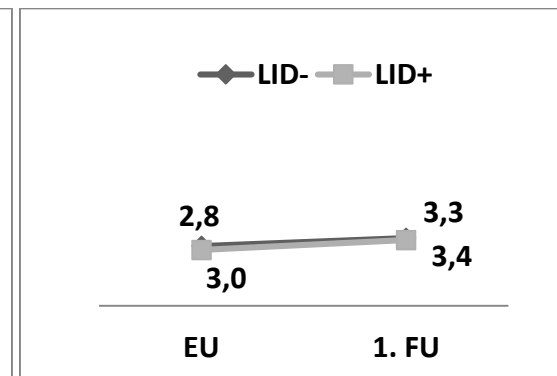
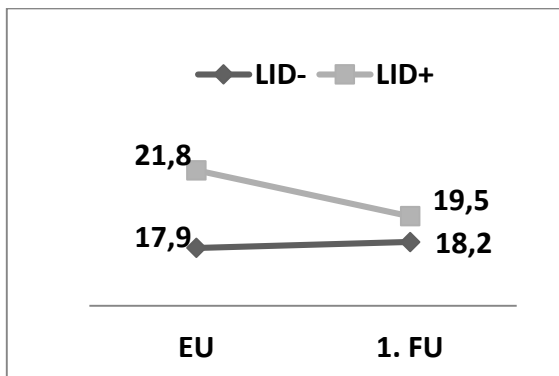
**BDI Gesamtpunktzahl (in Punkten)**

**PHQ-D Depression (in Punkten)**



**PDQ-39 Gesamtpunktzahl (in Punkten)**

**EQ-5D Gesamtpunktzahl (in Punkten)**



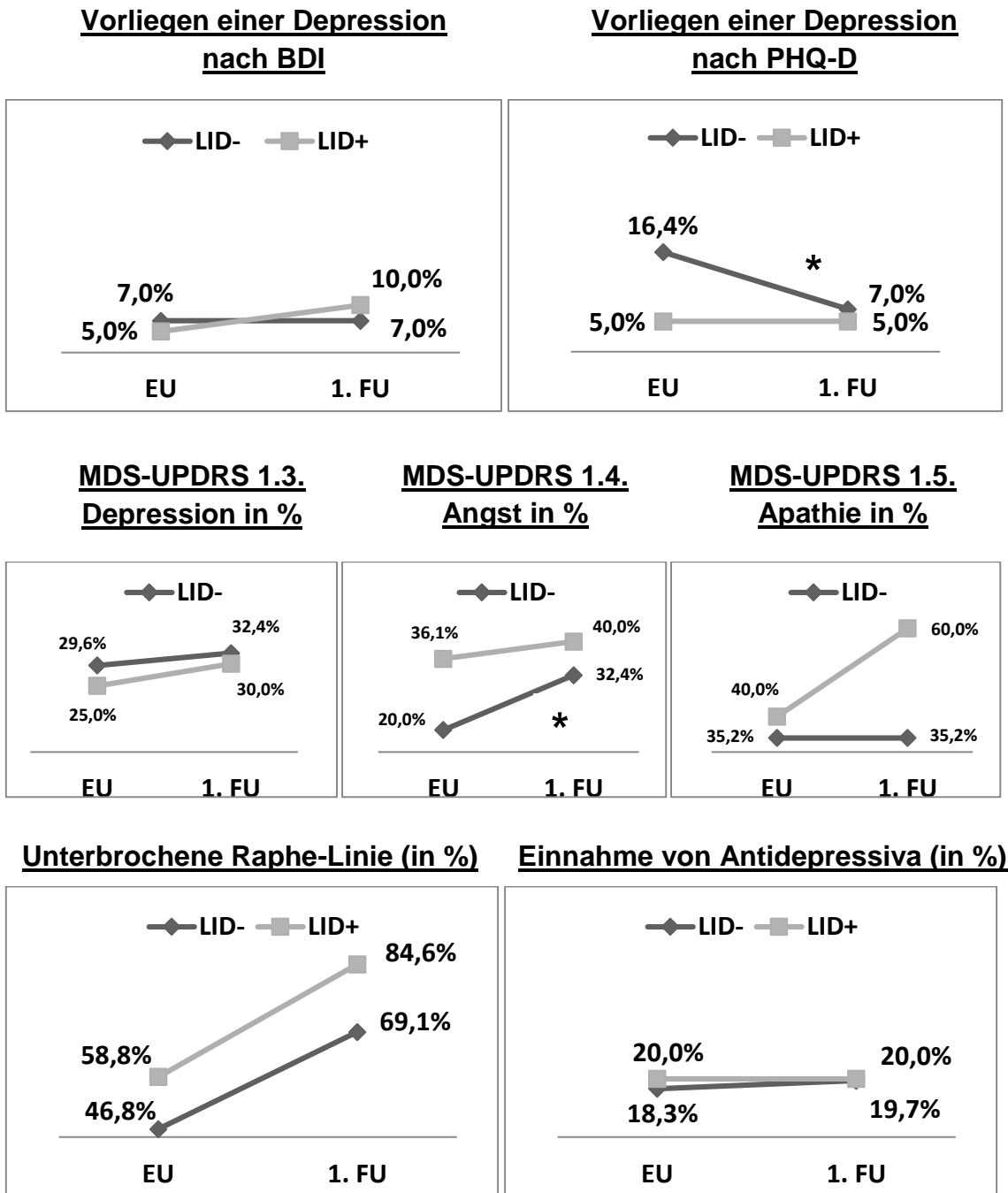
**Abbildung 15:** Progression anamnestischer Parameter mit Bezug zur Depression im Vergleich der Gruppen LID- und LID+ (quantitative Parameter)

Werte als Mittelwerte, zur besseren Übersicht wurden die zur Varianzanalyse dekadisch logarithmierten Daten hier nicht logarithmiert dargestellt; EU: Erstuntersuchung; 1. FU: Erste Folgeuntersuchung; LID- : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; BDI: Beck Depressions Inventar; PHQ-D: Patient's Health Questionnaire Deutsch; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen; \*signifikante Progression der Mittelwerte zwischen Erstuntersuchung und 1. Folgeuntersuchung bei allen Studienteilnehmern

**Tabelle 14:** Progression anamnestischer Parameter mit Bezug zur Depression im Vergleich der Gruppen LID- und LID+ (dichotome Parameter)

	EU	1.FU	p-Wert der Progression zwischen EU und 1. FU <sup>1</sup>
<b><i>Vorliegen einer Depression nach BDI (in %)</i></b>			
LID-	7.0%	7.0%	0.66
LID+	5.0%	10.0%	0.50
<b><i>Vorliegen einer Depression nach PHQ-D (in %)</i></b>			
LID-	16.4%	7.0%	<b>0.020</b>
LID+	5.0%	5.0%	0.75
<b><i>MDS-UPDRS 1.3. Depression ≥1 (in %)</i></b>			
LID-	29.6%	32.4%	0.41
LID+	25.0%	30.0%	0.50
<b><i>MDS-UPDRS 1.4. Angst ≥1 (in %)</i></b>			
LID-	20.0%	32.4%	<b>0.025</b>
LID+	36.1%	40.0%	0.69
<b><i>MDS-UPDRS 1.5. Apathie ≥1 (in %)</i></b>			
LID-	35.2%	35.2%	0.59
LID+	40.0%	60.0%	0.06
<b><i>Einnahme von Antidepressiva (in %)</i></b>			
LID-	18.3%	19.7%	0.50
LID+	20.0%	20.0%	0.75

Werte in Prozent; 1. FU: Erste Folgeuntersuchung; LID- : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; BDI: Beck Depressions Inventar; PHQ-D: Patient's Health Questionnaire Deutsch; MDS-UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; <sup>1</sup>McNemar Test



**Abbildung 16:** Progression anamnestischer Parameter mit Bezug zur Depression im Vergleich der Gruppen LID- und LID+ (dichotome Parameter) und der sonographischen Darstellung der Raphe

Werte in %; EU: Erstuntersuchung; 1. FU: Erste Folgeuntersuchung; LID - : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung keine Dyskinesien entwickelt hatten; LID+ : Patienten, die bei der ersten Folgeuntersuchung Dyskinesien entwickelt hatten; BDI: Beck Depressions Inventar; PHQ-D: Patient's Health Questionnaire Deutsch; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; \* signifikante Progression der Prävalenzrate bei LID- Probanden

*Fazit zu 2.2.4.2.: In den Progressionsanalysen der Parameter zu Depression und Lebensqualität zeigte sich eine signifikante Abnahme der Punktzahl von PHQ-D (Abschnitt Depression) bei allen Probanden. Die damit erhobene Prävalenzrate einer Depression sank dabei nur bei LID- Probanden signifikant. Zudem hatten Probanden dieser Gruppe signifikant höhere Werte  $\geq 1$  im Teil 1.4. (Angst) des MDS-UPDRS bei der ersten Folgeuntersuchung angegeben.*

### 2.3. Diskussion

Nach der „False-Transmitter“-Hypothese stellt eine dopaminerge Überaktivität des serotonergen Systems einen wichtigen Pathomechanismus für die Entwicklung von LID dar. Eine Schädigung des serotonergen Systems, wie sie im Rahmen der Depression bei IPS schon nachgewiesen werden konnte, wäre demnach als protektiver Faktor für die LID-Entstehung denkbar.

Ziel dieser Längsschnittstudie war die Überprüfung der Hypothese, ob eine Depression oder damit assoziierte Merkmale einen protektiven Faktor für die Entwicklung von LID darstellen. Darüber hinaus wurden weitere klinische und sonographische Merkmale auf ihre Eigenschaft als Risikofaktoren für die Manifestation von LID untersucht.

Die Analyse von Parametern zur Einstufung einer Depression und den damit assoziierten Bereichen Lebensqualität, Angst und Apathie zeigte keine wesentlichen Gruppenunterschiede zwischen IPS-Patienten ohne und mit LID-Entwicklung während Erst- und Folgeuntersuchung. Ebenso zeigten sich keine eindeutigen Differenzen im Progressionsverhalten der Parameter. Damit konnte die Depression als protektiver Faktor für die Entstehung von LID mit dieser Studie nicht verifiziert werden.

Die bereits in vorangegangenen Studien beschriebenen Risikofaktoren Erkrankungsdauer, tägliche L-Dopa-Dosis und vermehrte Off-Phasen wurden hingegen in dieser Studie erneut bestätigt. Auch nahmen Patienten mit LID-Entwicklung signifikant öfter COMT-Inhibitoren ein, als Zeichen für häufigere Wirkungsfluktuationen und Off-Phasen. Zusätzlich war der Zeitraum zwischen

PD-Erstmanifestation und Erstdiagnose bei im Verlauf dyskinetischen Patienten signifikant kürzer.

Darüber hinaus zeigte sich in den erhobenen sonographischen Parametern eine deutliche Zunahme der Ventrikelweiten bei allen Studienteilnehmern, dies war im Vergleich der Studiengruppen etwas stärker ausgeprägt bei im Verlauf dyskinetischen Patienten.

### **2.3.1. Die Depression als protektiver Faktor für LID?**

Im Rahmen dieser Studie wurde das Vorliegen einer aktuellen oder vergangenen Depression bei allen Probanden ausführlich erfragt und getestet. Hierbei konnte die Hypothese, dass eine Depression bei IPS einen protektiven Faktor für die Entwicklung von LID darstellt, nicht bestätigt werden. Weder bei Erstuntersuchung noch nach Ablauf eines Jahres zeigten sich eindeutige Gruppenunterschiede hinsichtlich Depressions-assoziiierter Parameter zwischen Patienten mit und ohne LID-Entwicklung. Darüber hinaus wurde in den Progressionsanalysen nur für zwei Parameter (Aktuelle Erfassung einer Depression nach PHQ-D, Erfassung einer Angstsymptomatik nach MDS-UPDRS) ein Unterschied der Gruppen gefunden.

#### **2.3.1.1. Diskussion der verwendeten Parameter**

##### **Parameter zur Depression**

Zunächst muss für das Verständnis der gefundenen Ergebnisse die grundlegende methodische Struktur dieser Arbeit überdacht werden. Dabei ist zu beachten, dass die Diagnose der Depression bei IPS insgesamt deutlich erschwert ist. Auch wenn die hier verwendeten Skalen DMS-IV, BDI und PHQ-D für die Anwendung bei IPS empfohlen werden, sind sie, wie alle vergleichbaren Skalen, nicht ausreichend für diesen Einsatz validiert und an das besondere Depressionsprofil von Parkinsonpatienten angepasst (Burn

2002; Costa, Rosso et al. 2012). Diese Problematik äußert sich u.a. darin, dass die angegebenen Prävalenzraten der Depression bei IPS in der Literatur mit Angaben zwischen 3-70% sehr stark variieren (Hantz, Caradoc-Davies et al. 1994; Cummings and Masterman 1999).

Auch in dieser Studie ergaben sich unterschiedliche Prävalenzraten in der Erfassung einer aktuellen Depression nach BDI und PHQ-D. So wurde zu Beginn der Studie im PHQ-D bei mehr als doppelt so vielen LID- Probanden eine aktuelle Depression erfasst wie nach den Ergebnissen des BDI. Durch eine signifikant regrediente Prävalenzrate im PHQ-D waren die Raten der Folgeuntersuchung dagegen identisch. Als eine Erklärung für die deutliche Regression im PHQ-D, die bei LID+ Probanden nicht vorzufinden war, könnte die leicht gesteigerte Einnahme von Antidepressiva bei LID- Probanden herangezogen werden. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Wirksamkeit von Antidepressiva bei IPS ebenfalls immer wieder in Frage gestellt wird, ein allzu starker Effekt auf die Ergebnisse der Depressionsskalen ist demnach anzuzweifeln (Skapinakis, Bakola et al. 2010). Denkbar wäre auch ein (synergistischer) Einfluss der dopaminergen Medikation, die bei LID- Probanden zwar nicht signifikant, aber im Vergleich doch deutlicher als bei LID+ Probanden angestiegen war. Bei genauerer Betrachtung des PHQ-D kann man zudem feststellen, dass seine Fragen im Verhältnis mehr Gewicht auf die Symptome „Verlangsamung“ und „Müdigkeit“ legen. Die bei Erstuntersuchung erhobenen Prävalenzraten der Depression könnten damit auch eher Ausdruck einer stärkeren motorischen Beeinträchtigung sein.

Letztendlich lagen die in dieser Studie erhobenen Prävalenzraten einer aktuellen Depression auffällig niedrig im Vergleich zur durchschnittlichen Prävalenzrate von ca. 40% (Cummings and Masterman 1999). Auch von der in der Erstuntersuchung erhobenen Lebenszeitprävalenz einer Depression nach DMS-IV (LID- 36.6%, LID+45.%) unterschieden sie sich deutlich. Dabei zeigten beide Gruppen deutlich höhere Lebenszeitprävalenzen als die allgemeine Bevölkerung mit 8-12% (Andrade, Caraveo-Anduaga et al. 2003). Gleichzeitig war die Einnahme von Antidepressiva mit knapp 20% vergleichbar mit anderen Studien (Brandt-Christensen, Kvist et al. 2007). Ein Unterschätzen oder

Verschweigen einer aktuellen depressiven Symptomatik durch den Probanden sollte demnach zusätzlich in Erwägung gezogen werden (Shulman, Taback et al. 2002). Die deutlich höhere Prävalenz von Werten  $\geq 1$  in Teil 1.3. des MDS-UPDRS (Depression) weist zudem darauf hin, dass sich eine depressive Symptomatik bei IPS-Patienten nicht unbedingt direkt in einer Major Depression äußern muss, sondern auch vermehrt auf dysthyme affektive Störungen geachtet werden sollte (Tandberg, Larsen et al. 1997).

### **Parameter zu Lebensqualität, Angst und Apathie**

Um weitere Indikatoren für eine mögliche Depression zu überprüfen wurde diese Studie um einige Parameter zu Lebensqualität, Angst und Apathie ergänzt. Grundlegend hierfür war, dass in einer Vielzahl vorangegangener Studien ein entscheidenden Einfluss der Depression auf die Lebensqualität von IPS-Patienten aufgezeigt wurde (Karlsen, Larsen et al. 1999; Schrag 2006). Darüber hinaus konnte eine auffallend hohe Komorbidität einer Depression bei IPS mit Angststörungen und Apathie festgestellt werden, was einen ähnlichen Pathomechanismus vermuten lässt (Nuti, Ceravolo et al. 2004; Marsh, McDonald et al. 2006; Kostic and Filippi 2011).

Im Rahmen dieser Studie wurde eine hohe Prävalenz von Angst und Apathie bei allen IPS-Patienten bestätigt. Dabei zeigten LID- Probanden in der ersten Folgeuntersuchung signifikant öfter eine erhöhte Punktzahl im MDS-UPDRS Abschnitt zur Angststörung als zur Erstuntersuchung. Eine Erklärung hierfür könnte eine vermehrte motorische Einschränkung der LID- Probanden sein, die sich bei dyskinetischen Patienten (LID+) durch die vermehrte L-Dopa Einnahme in geringerem Ausmaß manifestierte. Passend hierzu zeigten LID+ Patienten eine tendenziell niedrigere Punktzahl in der motorischen Untersuchung des MDS-UPDRS Teil III. Zudem wurde bereits in vorangegangenen Studien berichtet, dass IPS Patienten ihre Angstsymptomatik häufig mit einem Gefühl von Angespanntheit verglichen (Quelhas and Costa 2009). Eine Interaktion mit Rigidity und verschlechterter Motorik ist demnach denkbar.

Insgesamt konnte auch in der Untersuchung von Lebensqualität, Apathie und Angststörung kein eindeutiger Hinweis auf einen Gruppenunterschied zwischen Patienten mit und ohne LID-Entwicklung gefunden werden. Interessant ist hierbei jedoch der in dieser Untersuchung gefundene Aspekt, dass, zumindest in der frühen Phase ihrer Entwicklung, LID keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben. Dies unterstützt die in letzter Zeit häufiger gemachte Aussage, dass die L-Dopa Therapie mit ihren Nebenwirkungen nicht grundsätzlich vorschnell verurteilt werden darf (Kurlan 2005; Vlaar, Hovestadt et al. 2011). Dabei darf beispielsweise nicht vergessen werden, dass L-Dopa in seiner besten Wirkung die Lebensqualität im Alltag entscheidend verbessert (Grosset, Taurah et al. 2007). Damit einhergehend fällt es Patienten oft leichter, regelmäßige körperliche Aktivität durchzuführen, die für den Erhalt der Beweglichkeit und somit den Verlauf der Erkrankung wesentlich sind (Murata 2009).

Alles in allem kann im Rahmen dieser Studie nicht sicher beantwortet werden, ob eine Beeinträchtigung des serotonergen Systems im Sinne einer Depression ausreichend sensitiv mit den verwendeten Skalen erfasst werden konnte. Damit bestätigt sich die bereits bekannte Problematik, dass die korrekte Erfassung einer Depression mit den bisher gängigen Skalen weiterhin nicht ausgereift ist. Nichtsdestotrotz zeichnet sich der methodische Aufbau dieser Studie dadurch aus, dass eine Einschränkung des serotonergen Systems mit einer Vielzahl verschiedener Skalen zu Depression, Lebensqualität, Angst und Apathie abgefragt wurden. Die Schwächen und Defizite einzelner Fragebögen sollten demnach zumindest weitgehend ausgeglichen sein.

Für eine Erklärung des nichtgefundenen Zusammenhangs zwischen Depression und LID müssen also weiterhin, abgesehen vom Studienaufbau, die dieser Studie zugrundeliegenden Hypothesen überdacht werden.



### 2.3.1.2. Diskussion der zugrundeliegenden Hypothesen

Die als Voraussetzung für diese Studie angenommenen Hypothesen zu LID-Entwicklung und Depression besagen, dass beide Pathologien durch eine Dysfunktion des serotonergen Systems bedingt sind. Dabei standen diese Theorien bereits des Öfteren zur Diskussion. So geben Kritiker der „False-Transmitter Hypothese“ zur LID - Entstehung unter anderem häufig an, dass im Tiermodell unter einer chronischen L-Dopa-Therapie im Verlauf eher verminderte extrazelluläre Dopaminlevel gefunden wurden (Navailles, Bioulac et al. 2011). Dies widerspricht also einer übermäßigen Freigabe von Dopamin durch serotonerge Zellen (Nevalainen, Af Bjerken et al. 2011). Ebenso weisen einige Studien darauf hin, dass die Depression im Rahmen des IPS nicht oder nicht alleine abhängig von einer serotonergen Dysfunktion ist, sondern unter anderem zumindest auch Ausdruck einer verminderten dopaminergen und noradrenergen Innervation sein könnte (Remy, Doder et al. 2005; Dunlop and Nemeroff 2007). Der in dieser Studie nicht gefundene reverse Zusammenhang zwischen einer Depression und der Entwicklung von LID könnte also darin begründet sein, dass die als Grundlage angenommenen serotonergen Theorien nicht, oder zumindest nur teilweise, korrekt sind.

Würde man beide Hypothesen trotzdem annehmen, stellt sich weiterhin die Frage, ob eine unterschiedliche Beeinträchtigung des serotonergen Systems im Vergleich von Patienten mit und ohne LID-Entwicklung tatsächlich als Depression messbar ist. Hoch interessant sind hier die Ergebnisse einiger Studien, in denen sich bei L-Dopa Gabe deutlich reduzierte extrazelluläre Serotoninlevel finden ließen (Carta, Carlsson et al. 2007; Navailles, Bioulac et al. 2011). Erklärbar wäre dies damit, dass die serotonergen Neurone durch ihre vermehrte dopaminerge Funktion weniger Serotonin speichern und freilassen können, die beiden Funktionen also sozusagen konkurrieren (Carta and Bezard 2011). Bekräftigt wird dies durch Studien, die einen negativen Einfluss der L-Dopa Einnahme auf eine Depression und andere Gemütsstörungen finden konnten (Eskow Jaunarajs, Angoa-Perez et al. 2011). Für unsere Studie würde dies bedeuten, dass eine Depression zwar einen protektiven Faktor für die

Entwicklung von LID darstellen könnte, sich die Symptomatik dieser Depression jedoch bei beiden untersuchten Gruppen genau dadurch wieder angleicht, dass in der Patientengruppe mit LID-Entwicklung ebenfalls eine verminderte serotonerge Funktion vorliegt. Die Erfassung einer unterschiedlichen depressiven Symptomatik von Dyskinetikern und Nichtdyskinetikern, wie sie in dieser Studie nicht möglich war, könnte also möglicherweise nur dann die vermuteten Ergebnisse zeigen, wenn sie einen größeren Zeitraum vor LID-Entwicklung mit einschließt.

### **2.3.2. Risikofaktoren für die Entwicklung von LID**

Die Einnahme von L-Dopa sowie die Erkrankungsdauer des IPS sind anerkannte und vielfach reproduzierte Risikofaktoren für die Entstehung von LID (Schrag and Quinn 2000), was auch in dieser Studie reproduziert werden konnte. Demnach nahmen LID+ Probanden sowohl bei Erst- als auch in der Folgeuntersuchung signifikant häufiger und in höheren täglichen Dosen L-Dopa ein. Eine LID-Entwicklung unter reiner Dopaminagonisten-Therapie, die sehr viel seltener vorbeschrieben ist als unter L-Dopa Therapie (Rascol, Brooks et al. 2006), konnte im Rahmen unserer Studie ebenfalls nicht gefunden werden.

Hinsichtlich der Erkrankungsdauer war auffällig, dass LID+ Probanden zwar eine signifikant längere Erkrankungsdauer berechnet nach der Erstdiagnose der Symptome hatten, jedoch nicht berechnet nach der vom Patienten angegebenen Erstmanifestation motorischer Auffälligkeiten. Dies kann damit erklärt werden, dass die Selbstwahrnehmung der ersten motorischen Symptome durch den Patienten nicht unbedingt mit ihrer tatsächlichen Manifestation übereinstimmt. Bei LID+ Probanden zeigte sich zudem eine signifikant kürzere Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose der Erkrankung. Denkbar wäre hierbei, dass bei im Verlauf dyskinetischen Patienten zumindest zu Beginn der Erkrankung eine raschere Progression motorischer Symptome stattfindet und damit zu einer früheren Diagnose führt. Ein initial rasches Fortschreiten der PD-Symptomatik könnte damit einen prädiktiven Faktor für die spätere Entwicklung von LID darstellen.

Ebenfalls mehrfach vorbeschrieben ist die Beobachtung, dass Wirkungsfluktationen mit häufigen Off-Phasen der dopaminergen Medikation der Entwicklung von LID vorausgehen können (Hauser, McDermott et al. 2006). Dies zeigte sich in unserer Studie nicht nur durch signifikant höhere Werte in Teil IV des MDS-UPDRS (ausschließlich resultierend aus höheren Werten im Abschnitt „Wirkungsfluktationen“), sondern auch durch eine deutlich vermehrte Einnahme von COMT-Inhibitoren bei LID+ Probanden im Rahmen der Erstuntersuchung.

Die ebenfalls als Risikofaktoren diskutierten Parameter weibliches Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose und Einnahme von Dopaminagonisten konnten in dieser Studie dagegen nicht bestätigt werden (Lyons, Hubble et al. 1998; Grandas, Galiano et al. 1999). Denkbar ist hier, dass die geringe Zahl der LID+ Probanden (n=20) für derartige Beobachtungen nicht ausreichend ist.

Zusammengefasst kann die eindeutige Reproduktion bekannter Risikofaktoren als eine Bestätigung der qualitativen Durchführung dieser Studie gesehen werden.

### **2.3.3. Sonographische Parameter und die Entwicklung von LID**

#### **2.3.3.1. Substantia nigra**

In der Diagnostik des IPS konnte sich die transkranielle Sonographie als Ergänzung zur klinischen Untersuchung in den letzten Jahren immer mehr etablieren. Mehrere Studien hatten dabei bei bis zu 90% der untersuchten Parkinsonpatienten eine in der Sonographie vergrößerte SN festgestellt (Berg, Siefker et al. 2001; Walter, Wittstock et al. 2002). Mit über 90% war das Vorkommen einer vergrößerten SN in dieser Studie damit etwas höher als in den vorangegangenen Studien. Zurückzuführen ist dies möglicherweise auf die fehlende Verblindung der Untersucher, die sich der Parkinsonerkrankung des Probanden in den meisten Fällen bewusst waren.

Im Vergleich der beiden Untersuchungsjahre fanden sich keine signifikanten Änderungen der erhobenen SN-Werte. Dies deckt sich mit bisherigen Erkenntnissen, dass sich die Größe der Substantia nigra im Verlauf der Erkrankung nicht wesentlich verändert (Berg, Merz et al. 2005). Ein Zusammenhang zwischen einer vergrößerten SN und der Entwicklung von LID war bisher nicht dargestellt worden und konnte auch in dieser Studie nicht gezeigt werden.

### 2.3.3.2. Raphe

In mehreren Studien konnte eine verringerte, diskontinuierliche Echogenität der Hirnstammraphe bei bis zu 90% der Patienten mit einer unipolaren Depression nachgewiesen werden (Becker, Becker et al. 1995; Budisic, Karlovic et al. 2010). In den letzten Jahren konnte zudem gezeigt werden, dass auch bei einer Depression im Rahmen des IPS signifikant häufiger eine diskontinuierliche Raphe im TCS auftritt (Walter, Hoepfner et al. 2007; Walter, Skoloudik et al. 2010; Cho, Baik et al. 2011). Die gefundene Auffälligkeit der Raphe in Pons und Mesencephalon scheint dabei Ausdruck von morphologisch veränderten serotonergen Faserbahnen und Kernen zu sein, die mit dem basalen limbischen System assoziiert sind (Becker, Becker et al. 1997). Auch in histopathologischen Untersuchungen und MRT-Studien konnte nachgewiesen werden, dass ein Zusammenhang zwischen den morphologischen Veränderungen serotonerger Raphekerne und einer Depression bestehen (Berg, Supprian et al. 1999; Becker, Berg et al. 2001; Becker 2008; Mijajlovic 2010).

Basierend auf den eben genannten Evidenzen wurde die Raphe in dieser Studie zusätzlich als Merkmal für eine Depression getestet. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung von LID und dem Auftreten einer diskontinuierlichen Raphe. Interessanterweise war dabei, entgegen den Erwartungen, in beiden Untersuchungsjahren tendenziell öfter eine unterbrochene Raphe-Linie bei LID+ Probanden vorzufinden. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen nach Ablauf eines Jahres eine deutliche höhere

Prävalenzrate der diskontinuierlichen Raphe als in der Erstuntersuchung. Auch hier war die Progredienz bei LID+ Probanden etwas ausgeprägter. Eine Erklärung wäre, dass diese Ergebnisse das sonographische Korrelat dazu ist, dass serotonerge Neurone bei LID+ Probanden vermehrt Dopamin und vermindert Serotonin metabolisieren. Da nach den erhobenen Depressions-Parametern keine Aggravation depressiver Symptome im zweiten Untersuchungsjahr stattgefunden hat, scheint die Progression des sonographischen Raphe-Befundes kein Ausdruck einer Depression an sich zu sein. Vielmehr könnte sie also Hinweis auf eine fortschreitende morphologische Veränderung serotonerger Neurone im Rahmen der dopaminergen Zelldegeneration sein.

Zusammengefasst konnte eine diskontinuierliche Raphe als Hinweis auf eine Depression nicht als protektiver Faktor für LID bestätigt werden. Ihre erhöhte Prävalenz bei dyskinetischen Probanden weist jedoch darauf hin, dass die diskontinuierliche Raphe-Linie im TCS ein weiterer Hinweis auf eine veränderte Morphologie serotonerger Neurone bei LID sein könnte.

### **2.3.3.3. Ventrikel**

Die transkranielle Sonographie konnte sich in den letzten Jahren als verlässliche diagnostische Methode in der Vermessung der Ventrikelweite zunehmend beim Erwachsenen etablieren. Dabei wurde die Reliabilität der sonographischen Messwerte durch eine hohe Korrelation mit CT- und MRT-Befunden bestätigt (Berg, Maurer et al. 2000).

Zum Einsatz kam die Ventrikel-Messung unter anderem in der Quantifizierung einer fortschreitenden Hirnatrophie, beispielsweise in der Diagnostik von Multipler Sklerose und Chorea Huntington (Postert, Lack et al. 1999; Berg, Maurer et al. 2000; Kallmann, Sauer et al. 2004). In vielen Studien konnte zudem mittels TCS und MRT gezeigt werden, dass eine verminderte kognitive Leistung mit einer vergrößerten Ventrikelweite korreliert (Schott, Price

et al. 2005; Ferrarini, Palm et al. 2008; Camicioli, Sabino et al. 2011; Dalaker, Zivadinov et al. 2011; Wollenweber, Schomburg et al. 2011).

In dieser Studie waren im Rahmen der Erstuntersuchung signifikant niedrigere Werte des linken Seitenventrikels (Vorderhorn) bei LID+ Probanden dargestellt worden. Interessanterweise waren diese Werte im Verlauf eines Jahres so progredient, dass der gefundene Gruppenunterschied bereits im Folgeuntersuchungsjahr nicht reproduziert werden konnte. Bei allen Studienteilnehmern zeigte sich (in der graphischen Darstellung) zudem eine deutliche Progression der Ventrikelweite von rechtem Seiten- und drittem Ventrikel, wobei auch hier die Durchmesser bei LID+ Probanden stärker progredient waren. Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Studien erlaubt dies die Hypothese, dass die fortschreitende IPS-Erkrankung mit einer zunehmenden Hirnatrophie einhergeht, beispielsweise im Rahmen eines Abbaus kognitiver Fähigkeiten. Dieser Effekt scheint zudem während der Entwicklung von LID noch ausgeprägter zu sein. Für eine derartige Verbindung zwischen LID und kognitiven Defiziten gibt es bisher noch keine ausreichende Evidenz (Caparros-Lefebvre, Pecheux et al. 1995).

Ebenfalls denkbar wäre ein Zusammenhang der Ventrikelweite mit der motorischen Entwicklung von LID+ Probanden. So fanden Lewis et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen vergrößerten Seitenventrikeln und der Progression motorischer Symptome bei IPS-Patienten (Lewis, Smith et al. 2009). Da sich LID+ Probanden in der Untersuchung der allgemeinen motorischen Defizite des IPS nach Ablauf eines Jahres sogar eher verbessert hatten (anhand des MDS-UPDRS Teil III), wäre eine direkte Korrelation mit der Entwicklung von LID als motorischem „Defizit“ denkbar. In unserer Studie hatte bei Erstuntersuchung die Mehrzahl (60%) der LID+ Probanden rechtsseitig betonte Parkinsonsymptome. Passend zu dem vorbeschriebenen Befund, dass LID sich häufig ipsilateral der stärker von IPS-Symptomen betroffenen Seite manifestieren (Marconi, Lefebvre-Caparros et al. 1994; Vidailhet, Bonnet et al. 1994), befand sich in der ersten Folgeuntersuchung ebenfalls die Mehrzahl der LID (45%) vorwiegend rechtsseitig. Die Progression der Ventrikelweite war bei LID+ Probanden hingegen vorwiegend linksseitig, was ebenfalls mit den

Befunden von Lewis et al. korrespondiert, bei denen die Ventrikelweite auf der kontralateralen Seite des Symptombeginns schneller progredient war.

Ebenfalls hoch interessant ist auch eine Studie von Sapkota et al., die den Einfluss von Homocystein auf die Ventrikelweite von IPS-Patienten untersuchten (Sapkota, Gee et al. 2014). In vorangegangenen Studien war hierzu nachgewiesen worden, dass durch den enzymatischen Abbau von L-Dopa erhöhte Homocystein-Spiegel entstehen (Miller, Selhub et al. 2003). Diese wiederum stehen im Verdacht eine Hirnatrophie beschleunigen bzw. aggravieren zu können (Rajagopalan, Hua et al. 2011). Tatsächlich konnte in dieser MRT-Studie eine Assoziation von erhöhten Homocysteinspiegel mit der Ventrikelweite festgestellt werden. Denkbar wäre demnach, dass die erweiterten Ventrikel der LID+ Probanden auch Ausdruck einer Hirnatrophie im Rahmen einer erhöhten Homocystein-Belastung sein könnten. Dazu passend wäre die signifikant höhere Einnahme von L-Dopa in dieser Patientengruppe.

Zuletzt ist eine Studie von Becker et al. zu nennen, in der eine Erweiterung der lateralen Ventrikel im CT und MRT bei IPS-Patienten mit Depression nachgewiesen wurde (Becker, Becker et al. 1997). Dies würde zu der in **2.3.1.2.** vorgelegten Hypothese passen, dass eine Depression möglicherweise initial einen protektiven Faktor für die Entstehung von LID darstellt, im Verlauf der LID-Entwicklung jedoch ebenfalls eine serotonerge Dysfunktion entsteht. Dementsprechend hatten LID- Probanden zunächst (linksseitig signifikant) größere Seitenventrikel, im Verlauf der LID-Entwicklung war die Zunahme der Ventrikelweite bei LID+ Probanden jedoch deutlich stärker progredient.

Zusammengefasst kann im Rahmen dieser Studie zwar keine klare Aussage dazu getroffen werden, in welchem Zusammenhang die gefundene Progression der Ventrikelweite mit der Entwicklung von LID steht. Denkbar wäre aber, dass sie ein Zeichen der Komorbidität von LID mit affektiven oder kognitiven Defiziten darstellt. Weiterhin könnten sie ein Korrelat zur vermehrten Einnahme von L-Dopa oder zur Progression motorischer Auffälligkeiten sein.

### 2.3.4. Progression motorischer Parameter im Gruppenvergleich

In den Progressionsanalysen der motorischen Parameter zeigte sich für alle Studienteilnehmer unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ein signifikanter Anstieg der MDS-UPDRS Gesamtpunktzahl innerhalb eines Jahres. Dabei war (gemäß der Gruppeneinteilung) lediglich in Abschnitt IV ein signifikanter Gruppenunterschied feststellbar, zurückzuführen auf höhere Punktwerte im Abschnitt „Dyskinesien“. Für die Teile I-III zeigte sich demnach kein signifikanter Unterschied in der Progression motorischer und nicht-motorischer Parameter zwischen Patienten mit und ohne LID-Entwicklung. Ein Trend zeichnete sich für die Erfassung der motorischen Entwicklung in Anamnese und Untersuchung (UPDRS II und III) ab. Dabei hatten sich LID+ Probanden im Folgejahr tendenziell sogar etwas verbessert, was gut vereinbar ist mit der erhöhten Einnahme von L-Dopa und der gesteigerten Häufigkeit von „On-Phasen“ mit Dyskinesien.

Erwähnenswert ist, dass der signifikante Punktanstieg des MDS-UPDRS nicht auf eine durch den Untersucher festgestellte motorische Verschlechterung (Teil III) zurückzuführen war. Stattdessen hatten beide Studiengruppen signifikant häufiger Einschränkungen in den Bereichen Kognitive Funktion, Verhalten, Stimmung und Aktivitäten des täglichen Lebens angegeben. Demnach muss eine Progression nicht-motorischer Symptome offensichtlich nicht unbedingt parallel zur motorischen Verschlechterung stattfinden, wie in vorangegangenen Studien häufig dargestellt (Pfeiffer 2009; Antonini, Barone et al. 2012). Zudem unterstreichen diese Ergebnisse erneut wie wichtig bei IPS-Patienten die Erfassung nicht-motorischer Symptome ist, welche immer noch häufig unterschätzt und nicht ausreichend therapiert werden (Shulman, Taback et al. 2002). Zusätzlich weist die signifikante Progression von Teil II darauf hin, dass IPS-Patienten durch ihre verschlechterten motorischen Fähigkeiten auch dann schon im Alltag deutlich eingeschränkt sein können, wenn die klinische Untersuchung noch keine eindeutige Progression aufzeigt. Die Diskrepanz



zwischen Eigen- und Fremdwahrnehmung könnte darüber hinaus erstes Zeichen für eine fortschreitende Affektstörung des Patienten sein.

Zusammengenommen verdeutlichen die Ergebnisse der Progressionsanalysen wie wichtig eine vollständige Anamnese bei IPS-Patienten für die korrekte Erfassung der gesamten Parkinson-Symptomatik ist. Abgesehen davon zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Progression motorischer und nicht-motorischer Symptome im Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen.

### **2.3.5. Limitationen**

Die Limitationen dieser Studie ergeben sich vor allem aus den gewählten Parametern zur Detektion einer Depression. Wie in **2.3.1.1.** diskutiert existieren bisher keine auf IPS-Patienten zugeschnittenen Depressions-Fragebögen, was die korrekte Erfassung einer depressiven Symptomatik erschwert haben mag. Darüber hinaus können die Patientenangaben durch eine verminderte Eigenwahrnehmung oder dem bewussten Verschweigen von Informationen beeinflusst und damit in ihrer Zuverlässigkeit eingeschränkt worden sein.

Für die sonographische Erhebung muss genannt werden, dass im Verlauf der Studie zwei verschiedene Ultraschallgeräte zum Einsatz kamen und verschiedene Untersucher beteiligt waren. Auch wenn die Vergleichbarkeit verschiedener TCS-Geräte und eine hohe Interrater-Reliabilität für die sonographische Erhebung in vorangegangenen Studien bestätigt wurde (Glaser, Weber et al. 2006; Mehnert, Reuter et al. 2010; van de Loo, Walter et al. 2010), könnte dies die korrekte Messung beeinflusst haben. Zudem war die TCS-Untersuchung nicht verblindet, sodass zumindest die Erhebung der SN-Fläche intuitiv beeinflusst gewesen sein könnte. Aus der geringen Stichprobengröße der LID+-Kohorte (n=20) ergab sich zudem die Problematik, dass aufgrund zu wenig korrespondierender Messpaare keine statistische Progression der sonographischen Parameter berechnet werden konnte.

Zudem war im Rahmen des kurzen Aufenthaltes der Patienten innerhalb dieser Studie keine Möglichkeit gegeben auf die verschiedenen Phasen der

Medikamentenwirkung (On- und Off-Phasen) zu achten, was die Erfassung der motorischen Leistung der Patienten beeinflusst haben könnte.

Schließlich unterliegt diese Studie aufgrund ihrer Konzeption als Längsschnittstudie dem Phänomen der Panelmortalität, was bedeutet, dass Patienten aus unterschiedlichen Gründen im Verlauf der Studie aussteigen (Sobol 1959). Verlässt nur ein bestimmtes Patientenkollektiv diese Studie, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Die in dieser Studie ausgeschiedenen Probanden (n=9) unterschieden sich von den Studienteilnehmern durch ein signifikant höheres Alter, was angesichts der Gründe für ihren Ausstieg (u.a. Morbidität und Tod) nachvollziehbar ist. Allerdings zeigten sich keine Unterschiede in Geschlecht, Erkrankungsdauer und MDS-UPDRS Gesamtpunktzahl, sodass insgesamt nicht von einer Beeinflussung der Studienergebnisse ausgegangen werden muss.

## 2.4. Schlussfolgerungen und Ausblick

In der Zusammenschau der Ergebnisse aus Studie 1 ließ sich nicht bestätigen, dass eine depressive Symptomatik einen protektiven Faktor für die Entwicklung von LID darstellt. Demnach konnten keine eindeutigen Gruppenunterschiede zwischen Patienten ohne und mit LID-Entwicklung hinsichtlich der erhobenen Parameter zu Depression, Lebensqualität, Angst und Apathie festgestellt werden. Die bereits vorbeschriebenen Risikofaktoren L-Dopa-Einnahme, Erkrankungsdauer und Wirkungsfluktuationen konnten hingegen bestätigt werden. Als weitere Parameter fanden sich zudem die vermehrte Einnahme von COMT-Inhibitoren, als zusätzlicher Hinweis auf vermehrte Wirkungsfluktuationen, sowie eine kürzere Zeitspanne zwischen PD-Erstmanifestation und -Erstdiagnose bei im Verlauf dyskinetischen Patienten.

Trotz mancher kritischer Stimmen spricht die umfassende Studienlage dennoch sehr für eine Beteiligung des serotonergen Systems an den pathophysiologischen Mechanismen bei LID (Carta, Carlsson et al. 2010; Shin, Tronci et al. 2012). Die Erfassung einer depressiven Symptomatik bei IPS-Patienten mit und ohne LID-Entwicklung stellt sich daher weiterhin als sinnvoll

dar. Als Weiterentwicklung dieser Studie wäre insbesondere die Verwendung von empfindlicheren Depressionsskalen sinnvoll. Dass bisher keine an das spezielle Depressionsprofil bei IPS angepassten Skalen und Fragebögen existieren, könnte die korrekte Erfassung einer Depression in dieser Studie deutlich beeinflusst haben. In Zukunft ist für die genaue Diagnostik der Depression bei IPS in jedem Fall wünschenswert eine eigens hierfür konzipierte Skala zu entwickeln und im klinischen Alltag zu etablieren.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass sich eine Einschränkung des serotonergen Systems bei dyskinetischen Probanden (im Rahmen der übernommenen dopaminergen Funktion durch serotonerge Neurone) mit einer depressiven Symptomatik bei nichtdyskinetischen Probanden überlappt. Interessant wäre hierfür eine Längsschnitt-Studie, die eine genaue Erfassung depressiver Symptome auch über einen längeren Zeitraum vor der Entwicklung von LID erfasst. Um unterschiedlichen Manifestationsformen einer serotonergen Beeinträchtigung gerecht zu werden, sollten zudem Angststörungen, Apathie und Dysthymie größeres Gewicht im Studiendesign bekommen.

Bemerkenswert sind die in dieser Studie gefundenen sonographischen Auffälligkeiten, die eine Progression der Ventrikelweite bei allen Studienteilnehmern zeigte, mit etwas stärkerer Ausprägung bei dyskinetischen Patienten. Eine Längsschnittstudie mit einem größeren Kollektiv von LID-Patienten wäre hierfür von großem Interesse. Da die Erweiterung der Ventrikel als Zeichen einer Hirnatrophie gedeutet werden kann, wäre eine parallele Beobachtung der kognitiven Leistungen (Alegret, Junque et al. 2001) und eine Korrelation mit der L-Dopa Einnahme bei dyskinetischen Patienten ebenfalls sinnvoll (Sapkota, Gee et al. 2014). Ein weiterer Befund dieser Studie war die hohe Prävalenzrate einer diskontinuierlichen Raphe, die bei allen Studienteilnehmern nach Ablauf eines Jahres progredient war. Auch hier war die Progression bei dyskinetischen Probanden etwas ausgeprägter. Die längere sonographische Beobachtung der Raphe als zentrale serotonerge Schaltstelle wäre im Rahmen der „False-Transmitter“-Hypothese daher ebenfalls interessant.

Schließlich ist es für das korrekte pathologische Verständnis der LID-Entwicklung in Zukunft sicher unerlässlich die „False-Transmitter“-Hypothese weiterzuverfolgen. Da die bisherigen Erkenntnisse fast ausschließlich am Tiermodell gewonnen wurden, steht dabei vor allem eine Bestätigung der Hypothese für den Menschen aus. Darüber hinaus sind ganz besonders die gefundenen Hinweise auf eine Wirksamkeit von 5-HT<sub>1</sub>-Agonisten nachzuverfolgen, um möglicherweise neue Therapiemöglichkeiten für LID-Patienten zu eröffnen (Kannari, Yamato et al. 2001; Carta, Carlsson et al. 2010).

## **3. Studie 2**

### **3.1. Material und Methoden**

#### **3.1.1. Studieninhalt**

Ziel von Studie 2 der vorliegenden Doktorarbeit war die Beantwortung der Frage, ob die quantitative Beurteilung von Bewegungen mittels Q-Motor in der Bewertung von LID bei IPS geeignet ist. Darüber hinaus wurde die Möglichkeit einer Detektion von verschiedenen LID-Schweregraden untersucht.

Studie 2 wurde nach Abschluss der Studie 1 mit einem neuen Patientenkollektiv durchgeführt und innerhalb eines Jahres abgeschlossen.

#### **3.1.2. Patienten**

##### **3.1.2.1. Rekrutierung**

Zur Durchführung der Studie wurden IPS-Patienten der Neurologischen Klinik und Poliklinik Tübingen persönlich oder telefonisch um ihre Teilnahme an der Studie gebeten. Bei Erfüllen der Einschlusskriterien nach **3.1.2.2.** wurden die Patienten ausführlich aufgeklärt und nach ihrem schriftlichen Einverständnis in die Studie aufgenommen.

Die Daten von gesunden Kontrollprobanden wurden, nach deren Einverständnis, aus der Studie „Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration“ (TREND) (Hobert, Niebler et al. 2011) übernommen.

### 3.1.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden 47 IPS-Patienten nach folgenden Einschlusskriterien ausgewählt:

- 1) Einwilligungsfähigkeit und schriftliches Einverständnis
- 2) Idiopathisches Parkinsonsyndrom (nach den diagnostischen Kriterien der UK-PDSBB) (Hughes, Daniel et al. 1992)
- 3) Hoehn & Yahr Stadium  $\geq 2$
- 4) Erstmanifestation der motorischen Parkinsonsyndrome  $\geq 3$  Jahre

Während der Rekrutierung der IPS-Patienten erfolgte zusätzlich deren Gruppenzuordnung hinsichtlich des Auftretens und Schweregrades von LID unter Verwendung der M-AIMS Skala:

- **Gruppe PD<sup>LID-</sup>**: IPS-Patienten ohne LID (M-AIMS Punktzahl = 0 und anamnestisch keine Hinweise auf LID)
- **Gruppe PD<sup>LID+</sup>**: IPS-Patienten mit leichten LID (M-AIMS Punktzahl <8 Punkte oder bereits vorbeschriebene leichte LID)
- **Gruppe PD<sup>LID++</sup>**: IPS-Patienten mit schweren LID (M-AIMS Punktzahl > 8 Punkte)

Darüber hinaus wurden 18 gesunde Kontrollpersonen mit vergleichbarer Alters- und Geschlechtsverteilung nach folgenden Einschlusskriterien ausgewählt:

- 1) Einwilligungsfähigkeit und schriftliches Einverständnis
- 2) Kein Hinweis auf IPS in Anamnese und klinischer Untersuchung (nach den diagnostischen Kriterien der UK PDSBB) (Hughes, Daniel et al. 1992)

Für alle Studienteilnehmer galten folgen Ausschlusskriterien:

- 1)  $\geq 18$  Punkte im BDI als Zeichen für eine aktuelle Depression

- 2) Diagnose von oder Hinweise auf andere neurologische, orthopädische oder psychiatrische Erkrankungen, die die motorische Leistung des Probanden beeinflussen könnten

Die Durchführung der Studie erfolgte nach Genehmigung durch die Ethikkommission Tübingen und schriftlichem Einverständnis aller Probanden nach der Deklaration von Helsinki (2004).

### **3.1.3. Materialien und Ablauf der Untersuchung**

#### **3.1.3.1. Anamnese, klinische Untersuchung und Fragebögen**

Zu Beginn der Untersuchung erfolgte eine kurze halb standardisierte Anamnese des Probanden mit Erfassung von Alter, Vorerkrankungen und Erstmanifestation der Parkinsonerkrankung. Motorische Symptome des IPS sowie mögliche LID wurden anamnestisch und in klinischer Untersuchung unter Verwendung der Skalen MDS-UPDRS und M-AIMS (siehe **2.1.3.1.** und **2.1.3.3.**) erhoben. Eine Schweregradeinteilung des IPS erfolgte nach der Hoehn & Yahr Skala (siehe **2.1.3.3.**).

Um eine Beeinträchtigung der Motorik durch eine Depression auszuschließen wurde der Proband zusätzlich gebeten den BDI Fragebogen zu bearbeiten (siehe **2.1.3.1.**). Mithilfe des im Folgenden aufgeführten Fragebogens erfolgte zudem die Feststellung der Händigkeit des Probanden.

#### **Edinburgh Handedness Inventory (EHI)**

Der EHI Fragebogen ist ein schnelles und einfach anwendbares Instrument zur Feststellung der Händigkeit eines Probanden. In zehn Items zur Verwendung der Hände im täglichen Leben wird abgefragt, ob der Proband vorwiegend die rechte, linke oder beide Hände gleichermaßen einsetzt. Im Anschluss kann der Untersucher anhand einer standardisierten

Rechenanleitung einen Summenscore der jeweiligen Hand berechnen und mithilfe eines Auswertungsbogens die Händigkeit des Probanden bestimmen (Oldfield 1971).

### 3.1.3.2. Quantitative Motor Assessment (Q-Motor)

Mit einem dreidimensionalen Lage- und Kraftsensor wurden die Greifkraft und mögliche Bewegungsauffälligkeiten der rechten und linken Hand, sowie des rechten und linken Fußes des Probanden aufgezeichnet. Die dabei erhobenen Daten wurden mit einem speziellen Computersystem aufgezeichnet (WINSO/WINZOOM, Department of Physiology, Umea University, Umea, Sweden) und mit 12-bit Resolution digitalisiert.

Gegenstand der Q-Motor Testung waren folgende Übungen:

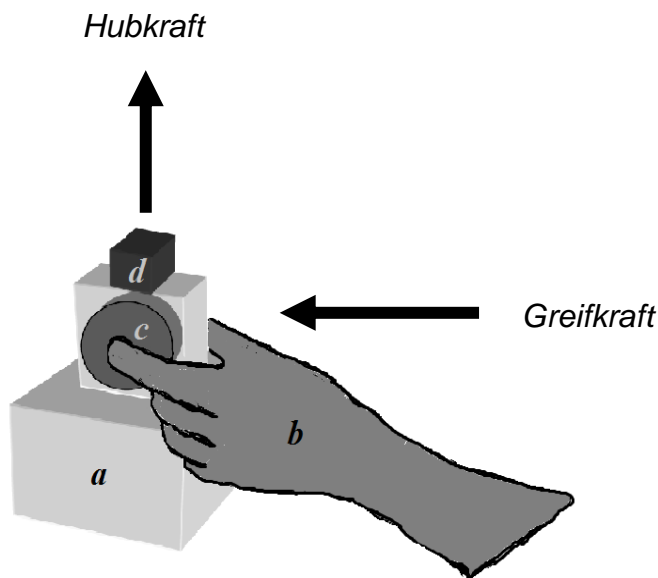
#### 1) *Greif-Hebe-Kraft*.

Der Proband wurde zunächst gebeten ein kleines, 300g schweres Instrument zwischen Daumen und Zeigefinger zu greifen und auf eine standardisierte Höhe von ca. 12 Zentimetern anzuheben. Die Greifflächen des Instrumentes waren mit Sandpapier bezogen und dem Aussehen nach auf beiden Seiten identisch. Eine der beiden Greifflächen enthielt einen Kraftsensor, der die *Greifkraft* und *Hubkraft* der Hand über den Daumen abnahm. Die Greifflächen waren austauschbar, sodass die Greifkraft beider Hände abwechselnd getestet werden konnte.

Die Übung wurde nacheinander jeweils dreimal mit beiden Händen durchgeführt. Hierzu saßen die Patienten aufrecht auf einem standardisierten Stuhl vor dem Q-Motor. Der zu messende Arm wurde in einem Winkel von 90° mit 15 cm Abstand zum Greifinstrument abgelegt. Nach Ertönen eines kurzen Signaltones hob der Proband das Instrument für 20 Sekunden an, nach einem erneuten Signaltone wurde es wieder auf der ursprünglichen Markierung abgestellt.



Zusätzlich am Greifinstrument montiert war ein elektromagnetischer, dreidimensionaler Lagesensor (Fasttrack, Polhemus, VT), der Position (x-, y-, z-Achse; Auflösung 0,75mm) und Orientierung (Roll-, Nick-, Gier-Winkel, Auflösung 0.025°) des Gerätes aufzeichnete. Die automatische Messung setzte hierbei exakt fünf Sekunden nach Ertönen des ersten Signaltones ein, um die stabile Phase des Haltens zu erfassen. Die Mittelwerte der absoluten Werte der jeweils ersten Ableitung der Positionachsen wurden hinterher genutzt um einen *Positionsindex* zu berechnen. Die Mittelwerte der absoluten Werte der ersten Ableitung der Orientierungswinkel dienten zur Erstellung des *Orientierungsindex* (siehe *Abbildung 17*).



**Abbildung 17:** Schematische Darstellung der Vorrichtung zur Greif-Hebe-Kraft

a: Gewicht von 300g; b: Hand des Probanden im Pinzettengriff; c: Greiffläche mit Sandpapier bezogen, am Daumen des Patienten beinhaltet die Greiffläche einen Kraftsensor; d: dreidimensionaler Lagesensor zur Messung von Positionsindex (x-, y-, z- Achse) und Orientierungsindex (Roll-, Nick-, Gier-Winkel)

### 2) Tippen

Für die nächsten Übungen wurde der Kraftsensor jeweils in eine neue Vorrichtung umgesteckt, so dass der Proband aus derselben Sitzposition heraus seinen Zeigefinger oder Mittelfuß direkt über ihm platzieren konnte. Alle Übungen wurden nacheinander jeweils dreimal mit der linken und rechten Seite durchgeführt.

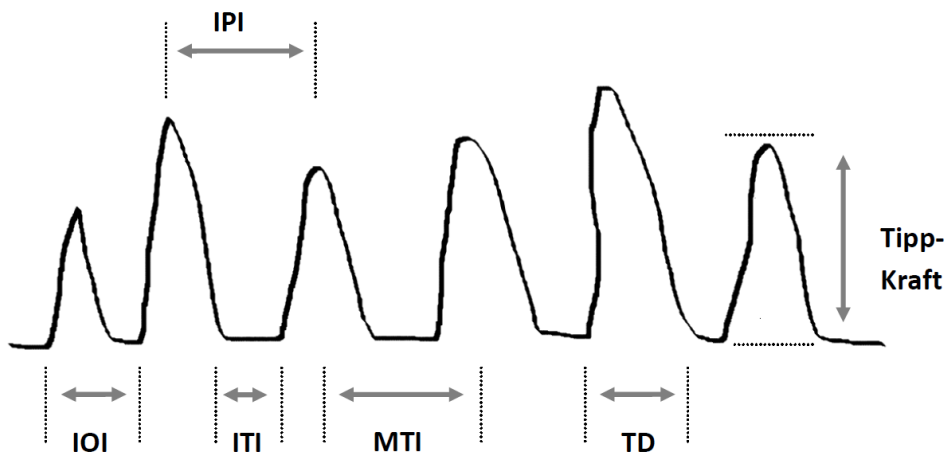
- a) *Schnelles Tippen*: In dieser Übung bestand die Aufgabe des Probanden darin, nach Erklingen eines Signaltones so schnell und rhythmisch wie möglich mit dem Zeigefinger auf den Kraftsensor zu tippen. Mit einem erneuten Signalton nach 10 Sekunden war die Übung beendet.
- b) *Metronom Tippen*: In der zweiten Tipp-Übung mit dem Zeigefinger wurde der Proband gebeten für 10 Sekunden einem vorgegebenen Metronom-Rhythmus zu folgen und im Anschluss für weitere 10 Sekunden selbstständig den Rhythmus nach zu tippen.
- c) *Fuß Tippen*: Zum Abschluss wurde der Proband gebeten, seinen Fuß in eine standardisierte Halterung am Boden zu stellen, sodass er mit dem Mittelfuß auf den Kraftsensor tippen konnte. Gemessen wurde, wie in der ersten Übung, ein möglichst schnelles und rhythmisches Tippen des Fußes.

Zur Auswertung der Tipp-Übungen wurden folgende Zeitintervalle definiert, um das Tippen genauer zu charakterisieren: *Inter Onset Intervall (IOI)*, *Inter Peak Intervall (IPI)*, *Inter Tap Intervall (ITI)*, *Mid Tap Intervall (MTI)* und *Tap Dauer (TD)*. Von diesen Parametern wurden jeweils Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) berechnet, um Durchschnittsdauer und Variabilität eines Zeitintervalls zu beschreiben. Im Abschnitt *Metronom Tippen* wurde jeweils die Abweichung vom vorgegebenen Rhythmus berechnet und als  $\Delta IOI$ ,  $\Delta IPI$ ,  $\Delta ITI$  und  $\Delta TD$  gekennzeichnet. Zusätzlich wurden für alle drei Übungen die *Frequenz* des Tippens und die *Tippkraft* berechnet (siehe Abbildung 18 und 19).



**Abbildung 18:** Schematische Darstellung der Vorrichtung aus Tippen

a: Hand des Probanden, mit dem Zeigefinger über dem Kraftsensor positioniert; b: Kraftsensor



**Abbildung 19:** Darstellung der Parameter aus Tippen

IOI: Inter Onset Intervall; ITI: Inter Tap Intervall; MTI: Mid Tap Intervall; TD: Tap Dauer; IPI: Inter Peak Intervall

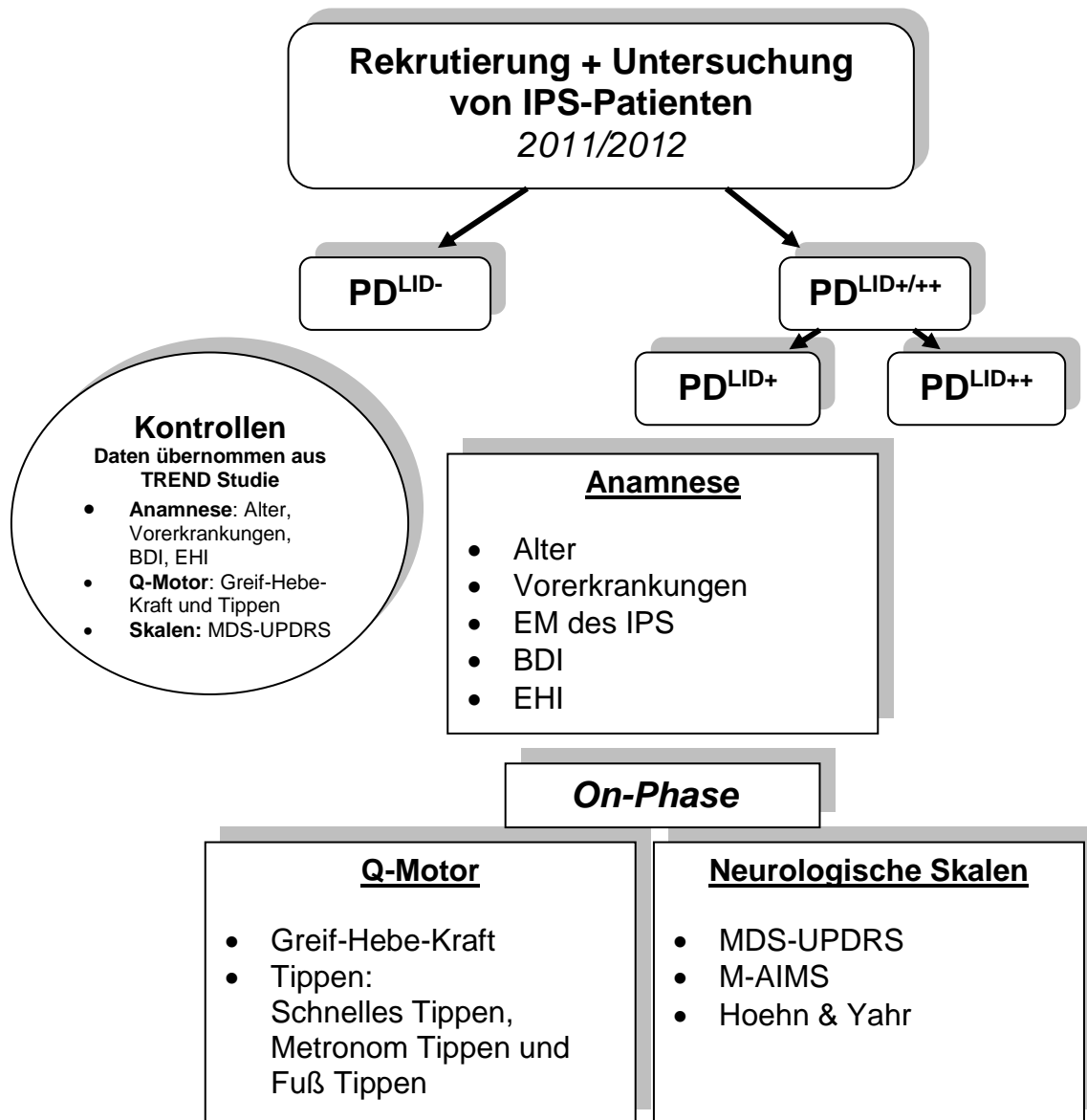
Da die Mehrzahl aller LID sich als „Peak-Dose“-Dyskinesien manifestieren (siehe Kapitel 1.8.1), erfolgten sowohl klinische Untersuchung als auch Q-Motor-Messung möglichst im Zeitraum der vollen Wirksamkeit der dopaminergen Medikation (On-Phase). Hiermit sollte eine optimale Erfassung möglicher LID gewährleistet werden.

### 3.1.4. Durchführung

Mit allen IPS-Patienten wurde nach einem persönlichen oder telefonischen Gespräch ein Untersuchungstermin in der Neurologischen Poliklinik Tübingen vereinbart. Die Untersuchungszeiten wurden hierbei der Medikamenteneinnahme der Probanden angepasst, um die Messungen möglichst während einer optimalen Wirkung der dopaminergen Medikation („On-Phase“) durchführen zu können. Der Untersuchungsablauf war hierbei für alle IPS-Patienten identisch.

Bereits vor Durchführung des Untersuchungstermins wurden die Patienten nach den in **3.1.2.2.** aufgeführten Einschlusskriterien ausgewählt. Die endgültige Gruppenzuordnung zu einer der drei IPS-Gruppen PD<sup>LID-</sup>, PD<sup>LID+</sup> und PD<sup>LID++</sup> erfolgte jeweils nach Abschluss der vollständigen Untersuchung. Eine Zusammenführung aller LID-Patienten erfolgte unter der Abkürzung PD<sup>LID+/-++</sup> (*siehe Abbildung 20*).

Für 18 gesunde Kontrollprobanden wurden bereits erhobene anamnestische Daten und Q-Motor-Messungen aus der TREND-Studie erneut geprüft und übernommen. Auch hier war die Q-Motor Messung nach identischem Standard vorgenommen worden.



**Abbildung 20:** Übersicht zu Studie 2

*IPS: Idiopathisches Parkinsonsyndrom; PD<sup>LID-</sup>: Parkinsonpatienten ohne Dyskinesien; PD<sup>LID+ / ++</sup>: alle Parkinsonpatienten mit Dyskinesien; PD<sup>LID+</sup>: Parkinsonpatienten mit leichten Dyskinesien; PD<sup>LID++</sup>: Parkinsonpatienten mit schweren Dyskinesien; EM: Erstmanifestation; BDI: Beck Depressions Inventar; EHI: Edinburgh Handedness Inventory; Q-Motor: Quantitative Motor Assessment; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; M-AIMS: Modified Abnormal Involuntary Movement Scale; UDysRS: Unified Dyskinesia Rating Scale; TREND: Tuebinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration*

### 3.1.5. Datenanalyse und Statistik

Für die statistische Auswertung und Analyse der Daten aus Studie 2 wurde SPSS 18.0 (SPSS Inc., IBM, USA) sowie JMP (SAS Institute, USA) verwendet. Die Erstellung von Graphiken und Tabellen erfolgte mithilfe von Word 2007, Excel 2007 und Microsoft Paint (Microsoft Corporation, USA).

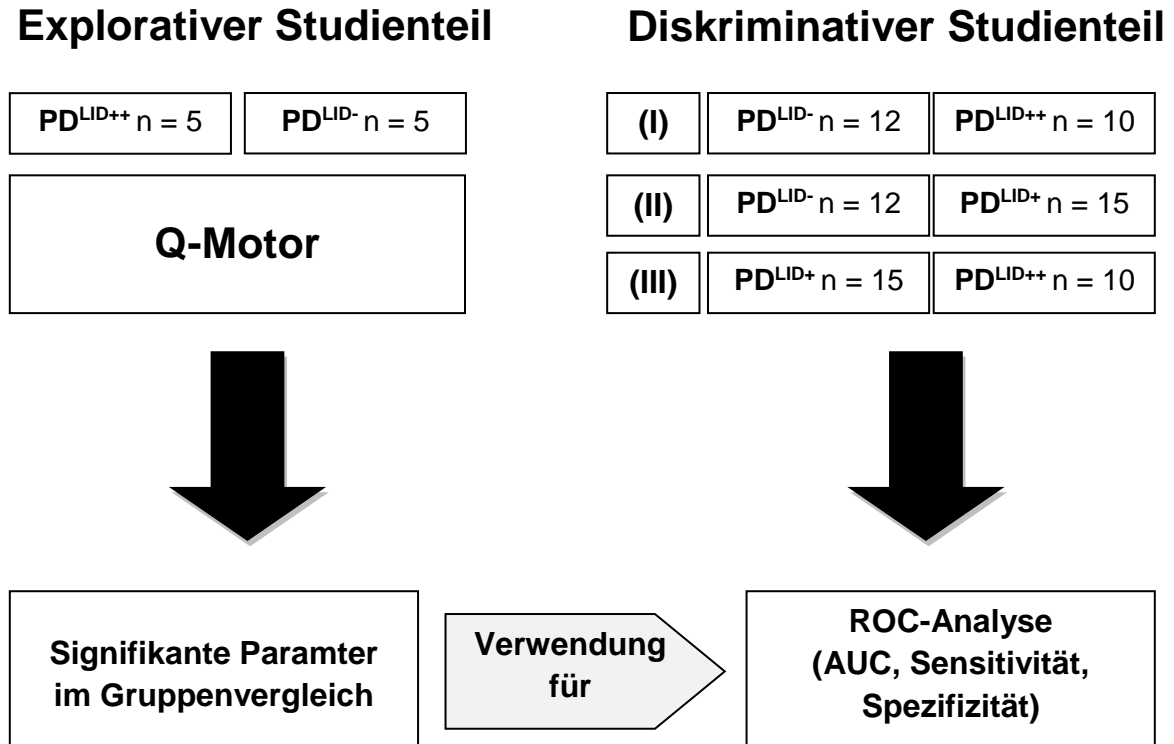
Zur deskriptiven Darstellung numerischer Parameter wurden Median und Spannweite (Minimum-Maximum) angegeben, für dichotome Variablen wurden Prozentwerte aufgeführt. Die Berechnung statistischer Gruppenunterschiede erfolgte für numerische Variablen unter Verwendung des Kruskal-Wallis und Mann-Whitney-U Test, für dichotome Variablen diente der Exakte Test nach Fisher. Bei a priori Hypothesen wurde ein alpha-Level von  $p < 0.05$  als signifikant akzeptiert. Bei post-hoc Analysen erfolgte eine Adaptation des alpha-Levels nach Bonferroni.

Nach Analysierung der gesamten Kohorte erfolgte eine Aufteilung der Studiendaten in einen *Explorativen* und einen *Diskriminativen Studienteil*. Im *Explorativen Studienteil* wurde zur Hypothesengenerierung ein Gruppenvergleich für alle Q-Motor Parameter durchgeführt. Verglichen wurden hierbei fünf PD<sup>LID-</sup> Patienten mit fünf PD<sup>LID++</sup> Probanden.

Der darauffolgende *Diskriminative Studienteil* diente zur Validierung der im ersten Gruppenvergleich gefundenen signifikanten Parameter. Mit den verbleibenden Probanden wurden die Parameter dafür unter Verwendung von Receiver-Operating-Characteristic (ROC) - Kurven für folgende Gruppen getestet:

- (I) Detektion schwerer LID: 12 PD<sup>LID-</sup> gegen 10 PD<sup>LID++</sup> Probanden
- (II) Detektion leichter LID: 12 PD<sup>LID-</sup> gegen 15 PD<sup>LID+</sup> Probanden
- (III) Detektion verschiedener Schweregrade von LID: 15 PD<sup>LID+</sup> gegen 10 PD<sup>LID++</sup> Probanden
- (IV) Zusätzlich erfolgte jeweils ein Vergleich der LID-Probanden gegen die Kontrollgruppe (18 Probanden).

Für die ROC-Kurve galt eine Area under the curve (AUC) von 0.5 als nicht diskriminativ, eine AUC von 1.0 stand für eine perfekte Diskrimination der Gruppen (siehe Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Aufbau der Datenanalyse im Explorativen und Diskriminativen Studienteil

*n = Anzahl; PD<sup>LID-</sup>: Parkinsonpatienten ohne Dyskinesien; PD<sup>LID+</sup>: Parkinsonpatienten mit leichten Dyskinesien; PD<sup>LID++</sup>: Parkinsonpatienten mit schweren Dyskinesien; ROC: Receiver Operating Characteristic; AUC: Area under the curve*

Abschließend erfolgte eine Korrelationsanalyse der diskriminativen Q-Motor Parameter mit den erhobenen Skalen MDS-UPDRS IV und M-AIMS zur LID-Messung. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (r) erfolgte mithilfe des Spearman-Rangkoeffizienten, Unterschiede wurden auf dem Niveau von 0,01 (zweiseitig) als signifikant gewertet.

## 3.2. Ergebnisse

### 3.2.1. Charakterisierung der Kohorte

Insgesamt nahmen 47 IPS-Patienten an der Studie teil. Nach Durchführung der Untersuchung erfolgte eine endgültige Einteilung der Probanden in die jeweilige Studiengruppe, insgesamt ergaben sich so 17 IPS-Patienten ohne LID ( $PD^{LID-}$ ) und 30 IPS-Patienten mit LID ( $PD^{LID+/++}$ ). Für die 30 LID-Patienten erfolgte zusätzlich eine Unterteilung anhand des Schweregrades ihrer LID, dabei wiesen 15 Probanden leichte ( $PD^{LID+}$ ) und 15 Probanden schwere LID ( $PD^{LID++}$ ) auf (*siehe Tabelle 17*).

Im Vergleich von Kontrollen und IPS Patienten mit und ohne LID zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede für Alter und Geschlecht ( $p > 0.05$ ). Hinsichtlich der motorischen Parameter war der Unterschied der drei Gruppen sowohl für die Hoehn & Yahr Einteilung als auch für den Teil III des MDS-UPDRS signifikant ( $p < 0.001$ ). In beiden Parametern zeigte die Kontrollgruppe in den post-hoc Analysen signifikant kleinere Werte als  $PD^{LID-}$  und  $PD^{LID+/++}$  Probanden. Im Vergleich der IPS Probanden ergaben sich hierfür keine signifikanten Unterschiede zwischen der  $PD^{LID-}$  und  $PD^{LID+/++}$  Gruppe ( $p > 0.017$ ). Deutlich verschieden waren die beiden Gruppen jedoch hinsichtlich der Erkrankungsdauer, dem Alter bei Erstmanifestation und der M-AIMS Skala. Demnach waren Probanden der  $PD^{LID+/++}$  Gruppe länger und in jüngeren Jahren an IPS erkrankt ( $p < 0.05$ ). Gemäß den Einschlusskriterien wiesen alle  $PD^{LID-}$  Probanden null Punkte in der M-AIMS Skala auf und waren damit signifikant niedriger als Probanden der  $PD^{LID+/++}$  Gruppe ( $p < 0.001$ ) (*siehe Tabelle 17*).



**Tabelle 15:** Charakterisierung der Kohorte (Kontrollen, PD<sup>LID-</sup> und PD<sup>LID+/++</sup>)

Erstuntersuchung	Kontrollen n = 18	PD <sup>LID-</sup> n = 17	PD <sup>LID+/++</sup> n = 30	p-Wert
Alter (in Jahren) <sup>1</sup>	68 (60-69)	68(50-82)	68(35-81)	0.97
Männliches Geschlecht (in %) <sup>2</sup>	56%	65%	50%	0.63
Erkrankungsdauer seit EM (in Jahren) <sup>1</sup>	-	6(1-9)	15(3-26)	<0.001 <sup>#</sup>
Alter bei EM (in Jahren) <sup>1</sup>	-	61(44-73)	55 (28-64)	<b>0.001<sup>#</sup></b>
Hoehn & Yahr (in Punkten) <sup>1</sup>	0(0-0)	2(2-4)	3(2-4)	<0.001* <sup>‡</sup>
MDS- UPDRS Teil III (in Punkten) <sup>1</sup>	0 (0-1)	42 (26-63)	53 (34-79)	<0.001* <sup>‡</sup>
M-AIMS Skala (in Punkten) <sup>1</sup>	-	0(0-0)	8(0-18)	<0.001 <sup>#</sup>

*n*: Anzahl; *p*: Signifikanz; PD<sup>LID-</sup>: Parkinsonpatienten ohne Dyskinesien; PD<sup>LID+/++</sup>: alle Parkinsonpatienten mit Dyskinesien; EM: Erstmanifestation; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; M-AIMS: Modified Abnormal Involuntary Movement Scale; <sup>1</sup>Werte als Median (Spannweite), Kruskal-Wallis-Test; <sup>2</sup>Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher; <sup>#</sup>post-hoc Gruppenvergleich PD<sup>LID-</sup> gegen PD<sup>LID+/++</sup> < 0.017; \*post-hoc Gruppenvergleich **Kontrollen** gegen PD<sup>LID-</sup> < 0.017 <sup>‡</sup>post-hoc Gruppenvergleich **Kontrollen** gegen PD<sup>LID+/++</sup> < 0.017

Bei den LID-Probanden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, Alter bei Erstmanifestation und Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr (PD<sup>LID+</sup> gegen PD<sup>LID++</sup>, p>0.05). Probanden der PD<sup>LID++</sup> Gruppe waren jedoch deutlich länger an IPS erkrankt als PD<sup>LID+</sup> -Probanden (p=0.019). Zudem erzielten sie signifikant höhere Punktzahlen in MDS-UPDRS Teil III und M-AIMS Skala (p<0.05) (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 16:** Charakterisierung der Kohorte (PD<sup>LID+</sup> und PD<sup>LID++</sup>)

Erstuntersuchung	PD <sup>LID+</sup> n = 15	PD <sup>LID++</sup> n = 15	p-Wert
Alter (in Jahren) <sup>1</sup>	67(35-67)	69(46-81)	0.44
Männliches Geschlecht (in %) <sup>2</sup>	40%	60%	0.28
Erkrankungsdauer seit EM (in Jahren) <sup>1</sup>	10(3-20)	16(5-26)	<b>0.019</b>
Alter bei EM (in Jahren) <sup>1</sup>	57(27-64)	54(30-63)	0.35
Hoehn & Yahr (in Punkten) <sup>1</sup>	2(2-3)	3(2-4)	0.23
MDS- UPDRS Teil III (in Punkten) <sup>1</sup>	42(12-79)	53(34-79)	<b>0.021</b>
M-AIMS Skala (in Punkten) <sup>1</sup>	3(0-7)	14(8-18)	<b>&lt;0.001</b>

*n: Anzahl; p: Signifikanz; PD<sup>LID+</sup>: Parkinsonpatienten mit leichten Dyskinesien; PD<sup>LID++</sup>: Parkinsonpatienten mit schweren Dyskinesien; EM: Erstmanifestation; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; M-AIMS: Modified Abnormal Involuntary Movement Scale; <sup>1</sup>Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; <sup>2</sup>Werte in Prozent, Exakter Test nach Fisher*

*Fazit 3.2.1.:* Sowohl IPS-Patienten ohne LID (PD<sup>LID-</sup>) als auch IPS-Patienten mit LID (PD<sup>LID+/++</sup>) zeigten deutlich höhere Werte in den motorischen Parametern MDS-UPDRS Teil III und M-AIMS Skala als gesunde Kontrollprobanden. Darüber hinaus wiesen PD<sup>LID+/++</sup> Probanden eine längere Erkrankungsdauer, ein jüngeres Erkrankungsalter und eine signifikant höhere Punktzahl im M-AIMS Score auf als PD<sup>LID-</sup> Probanden. Im Vergleich der beiden LID-Untergruppen (PD<sup>LID+</sup> vs. PD<sup>LID++</sup>) waren IPS-Patienten mit schweren LID länger an IPS erkrankt und zeigten eine deutlichere motorische Beeinträchtigung mit höheren Punktzahlen in MDS-UPDRS Teil III und M-AIMS Skala.

### 3.2.2. Explorativer Studienteil

Für den explorativen Studienteil wurden nach dem Zufallsprinzip jeweils fünf PD<sup>LID-</sup> und fünf PD<sup>LID++</sup> ausgewählt und in allen Q-Motor Parametern verglichen. Die ausgewählten Probanden waren hierbei hinsichtlich Alter ( $p=0.421$ ) und Geschlecht ( $p=1.00$ ) vergleichbar. Dabei zeigte sich für die Parameter Positionsindex ( $p=0.016$ ) und Orientierungsindex ( $p=0.032$ ) der Übung zur Greif-Hebe-Kraft ein signifikanter Gruppenunterschied. In den weiteren Parametern dieser Übung sowie in allen Parametern der Tipp-Übungen zeigten PD<sup>LID-</sup> und PD<sup>LID++</sup> Probanden vergleichbare Werte ( $p>0.05$ ) (siehe Tabelle 19 und 20).

*Fazit 3.2.2.: Im explorativen Studienteil zeigten sich für die Parameter Positionsindex und Orientierungsindex der Übung Greif-Hebe-Kraft signifikante Unterschiede zwischen Probanden der PD<sup>LID-</sup> und PD<sup>LID++</sup> Gruppe.*

**Tabelle 17:** Explorativer Studienteil – Statistische Analyse aller Parameter (Teil 1)

	<b>PD<sup>LID-</sup> n=5</b>	<b>PD<sup>LID++</sup> n=5</b>	<b>p-Wert<sup>1</sup></b>
<b>Greif-Hebe-Kraft</b>			
Positionsindex, MW	1.0 (0.6-2.2)	5.6 (1.3-7.0)	<b>0.016</b>
Orientierungsindex, MW	3.2 (2.3-8.3)	13.9 (3.2-22.5)	<b>0.032</b>
Greifkraft, MW	8.1 (3.1-10.2)	11.0 (3.7-15.1)	0.31
Hubkraft, MW	1.4 (0.9-2.0)	1.9 (0.8-2.6)	0.42
<b>Schnelles Tippen</b>			
Maximale Tippkraft, SD	0.7 (0.4-0.8)	0.7 (0.5-1.1)	0.55
Maximale Tippkraft, MW	2.0 (1.5-3.1)	1.8 (1.1-2.3)	0.42
IPI, SD	0.02 (0.01-0.1)	0.04 (0.02-0.1)	0.42
IPI, MW	0.2 (0.2-0.3)	0.2 (0.1-0.3)	0.84
Tap Dauer, SD	0.02 (0.01-0.03)	0.04 (0.02-0.1)	0.06
Tap Dauer, MW	0.1 (0.1-0.1)	0.1 (0.1-0.1)	1.0
IOI, SD	0.03 (0.01-0.1)	0.05 (0.02-0.1)	0.42
IOI, MW	0.2 (0.2-0.3)	0.2 (0.1-0.3)	0.84
ITI, SD	0.02 (0.01-0.1)	0.03 (0.02-0.04)	0.84
ITI, MW	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.2)	1.0
MTI, SD	0.02 (0.01-0.1)	0.04 (0.02-0.1)	0.69
MTI, MW	0.2 (0.2-0.3)	0.2 (0.1-0.3)	0.84
Frequenz	4.7 (3.2-5.4)	4.6-3.3-7.6)	0.84

*Werte als Median (Spannweite); p: Signifikanz; PD<sup>LID-</sup>: Parkinsonpatienten ohne Dyskinesien; PD<sup>LID++</sup>: Parkinsonpatienten mit schweren Dyskinesien; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; IPI: Inter Peak Intervall; IOI: Inter Onset Intervall; ITI: Inter Tap Intervall; MTI: Mid Tap Intervall; <sup>1</sup>Mann-Whitney-U-Test*

**Tabelle 18:** Explorativer Studienteil – Statistische Analyse aller Parameter (Teil 2)

	<b>PD<sup>LID-</sup></b> <b>n=5</b>	<b>PD<sup>LID++</sup></b> <b>n=5</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Metronom Tippen</b>			
Maximale Tippkraft, SD	0.9 (0.5-1.6)	3.5 (4.6-2.6)	0.55
Maximale Tippkraft, MW	3.5 (1.3-5.5)	4.6 (2.6-6.8)	0.42
ΔIPI, SD	0.1 (0.1-0.1)	0.1 (0.1-0.1)	1.0
ΔIPI, MW	-0.03 (-0.1-0.0)	-0.02 (-0.2-0.0)	0.84
Tap Dauer, SD	0.03 (0.02-0.04)	0.03 (0.02-0.1)	0.55
Tap Dauer, MW	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.3)	0.69
ΔIOI, SD	0.1 (0.04-0.1)	0.06 (0.1-0.1)	1.0
ΔIOI, MW	-0.04 (-0.1-0.0)	-0.02 (-0.2-0.0)	1.0
ΔITI, SD	0.1 (0.04-0.1)	0.1 (0.04-0.1)	0.84
ΔITI, MW	0.03 (0.3-0.4)	0.4 (0.1-0.4)	0.69
ΔMTI, SD	0.1 (0.1-0.1)	0.1 (0.04-0.1)	1.0
ΔMTI, MW	-0.04 (-0.1-0.0)	-0.02 (-0.2-0.0)	1.0
Frequenz	0.6 (0.6-0.7)	0.6 (0.5-0.7)	0.84
<b>Fuß Tippen</b>			
Maximale Tippkraft, SD	5.9 (2.3-9.6)	1.3 (0.9-8.8)	0.22
Maximale Tippkraft, MW	12.9 (5.4-24.2)	3.5 (0.9-27.2)	0.31
IPI, SD	0.1 (0.03-0.2)	0.1 (0.04-0.1)	0.55
IPI, MW	0.3 (0.2-0.6)	0.4 (0.2-0.5)	0.84
Tap Dauer, SD	0.03 (0.02-0.04)	0.04 (0.01-0.1)	0.31
Tap Dauer, MW	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.04-0.2)	0.42
IOI, SD	0.1 (0.04-0.2)	0.1 (0.1-0.1)	0.69
IOI, MW	0.3 (0.2-0.6)	0.4 (0.2-0.5)	0.84
ITI, SD	0.1 (0.02-0.2)	0.1 (0.03-0.1)	0.42
ITI, MW	0.2 (0.2-0.4)	0.2 (0.2-0.4)	0.31
MTI, SD	0.1 (0.03-0.2)	0.1 (0.03-0.1)	0.55
MTI, MW	0.3 (0.2-0.6)	0.4 (0.2-0.5)	0.84
Frequenz	2.9 (1.8-4.7)	2.8 (2.0-5.0)	0.84

Werte als Median (Spannweite); p: Signifikanz; PD<sup>LID-</sup>: Parkinsonpatienten ohne Dyskinesien; PD<sup>LID++</sup>: Parkinsonpatienten mit schweren Dyskinesien; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; IPI: Inter Peak Intervall; IOI: Inter Onset Intervall; ITI: Inter Tap Intervall; MTI: Mid Tap Intervall; <sup>1</sup>Mann-Whitney-U-Test

### 3.2.3. Diskriminativer Studienteil

Im folgenden Studienteil wurde für die beiden in **3.2.2.** signifikanten Parameter Positions- und Orientierungsindex eine ROC-Kurven-Analyse durchgeführt. Mit der damit ermittelten AUC wurde die Exaktheit der Parameter in ihrer Detektion von LID bestimmt.

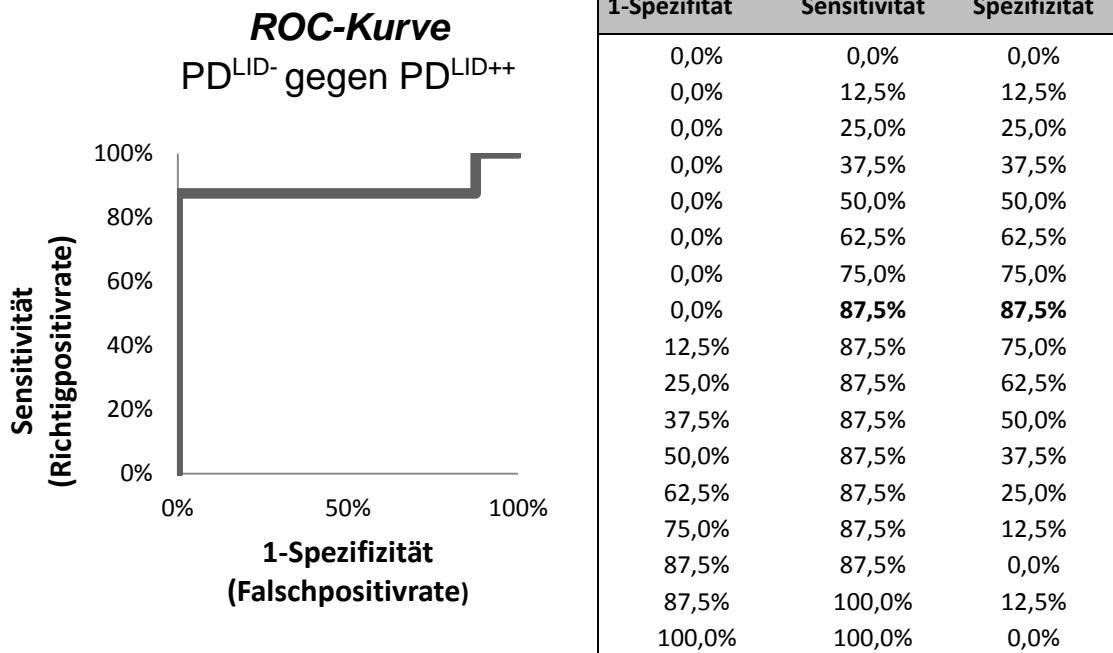
**(I)** Im Vergleich der Gruppen PD<sup>LID-</sup> und PD<sup>LID++</sup> ergab sich eine AUC von 0.809 mit einer Sensitivität und Spezifität von 87.5% für die Detektion von schweren LID. **(II)** In der Detektion von leichten LID (PD<sup>LID-</sup> gegen PD<sup>LID+</sup>) erreichte die Kombination der beiden Parameter eine AUC von 0.852, die Sensitivität betrug hier 90.9%, die Spezifität 65.9%. **(III)** Für die Unterscheidung der verschiedenen Schweregrade von LID (PD<sup>LID+</sup> gegen PD<sup>LID++</sup>) erreichte die AUC einen Wert von 0.830, mit einer Sensitivität von 87.5% und einer Spezifität von 60.2% (siehe Tabelle 21, Abbildung 22, 23 und 24).

**Tabelle 19:** ROC-Analyse von Orientierungs- und Positionsindex im Vergleich der Gruppen PD<sup>LID-</sup>, PD<sup>LID+</sup> und PD<sup>LID++</sup>

<b><i>Orientierungs- und Positionsindex</i></b>	<b>AUC</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>(I) PD<sup>LID-</sup> (n = 12) gegen PD<sup>LID++</sup> (n=10)</b>	<b>0.809</b>	<b>87.5%</b>	<b>87.5%</b>
<b>(II) PD<sup>LID-</sup> (n=12) gegen PD<sup>LID+</sup> (n = 15)</b>	<b>0.852</b>	<b>90.9%</b>	<b>65.9%</b>
<b>(III) PD<sup>LID+</sup>(n = 15) gegen PD<sup>LID++</sup> (n = 10)</b>	<b>0.830</b>	<b>87.5 %</b>	<b>60.2%</b>

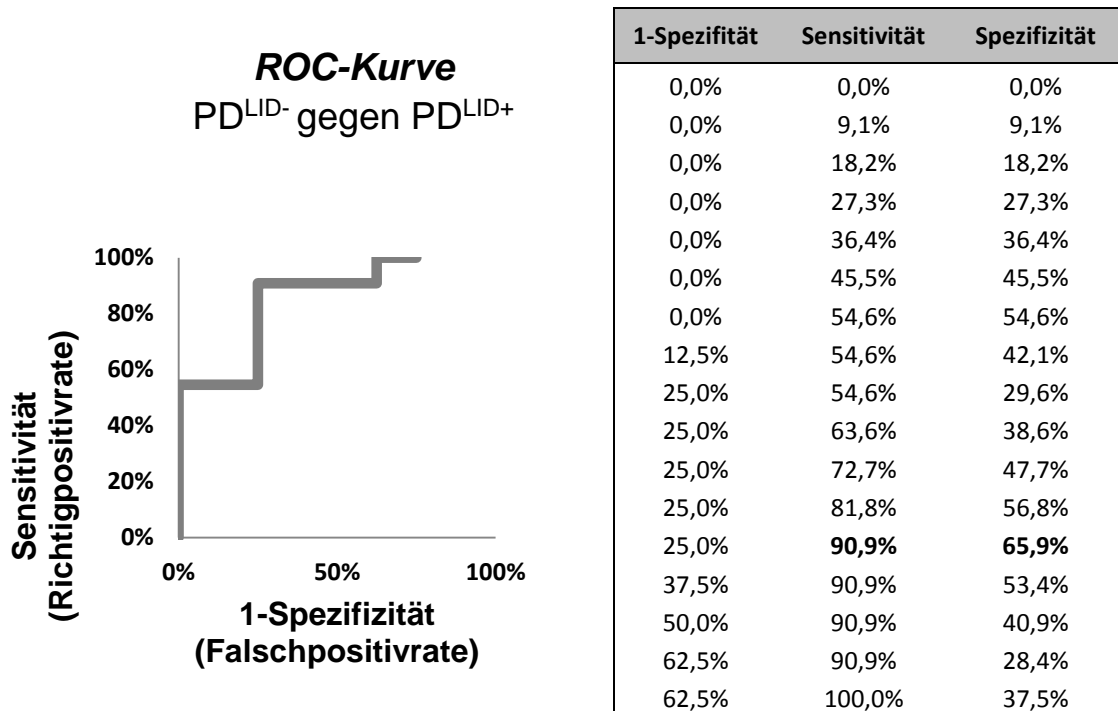
*n: Anzahl; PD<sup>LID-</sup>: Parkinsonpatienten ohne Dyskinesien; PD<sup>LID+</sup>: Parkinsonpatienten mit leichten Dyskinesien; PD<sup>LID++</sup>: Parkinsonpatienten mit schweren Dyskinesien; AUC: Area under the curve*

## Studie 2



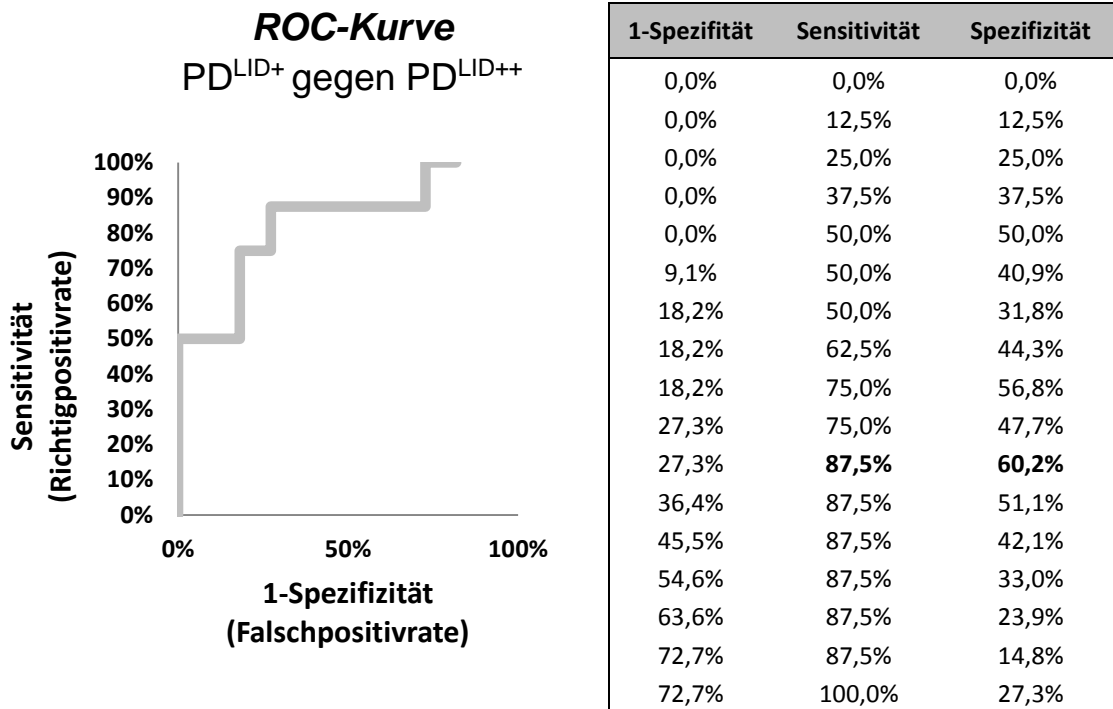
**Abbildung 22:** ROC-Kurve von PD<sup>LID-</sup> gegen PD<sup>LID++</sup>

ROC: Receiver Operating Characteristic; PD<sup>LID-</sup>: Parkinsonpatienten ohne Dyskinesien; PD<sup>LID++</sup>: Parkinsonpatienten mit schweren Dyskinesien



**Abbildung 23:** ROC-Kurve von PD<sup>LID-</sup> gegen PD<sup>LID+</sup>

ROC: Receiver Operating Characteristic; PD<sup>LID-</sup>: Parkinsonpatienten ohne Dyskinesien; PD<sup>LID+</sup>: Parkinsonpatienten mit leichten Dyskinesien



**Abbildung 24:** ROC-Kurve von PD<sup>LID+</sup> gegen PD<sup>LID++</sup>

ROC: Receiver Operating Characteristic; PD<sup>LID+</sup>: Parkinsonpatienten mit leichten Dyskinesien;  
PD<sup>LID++</sup>: Parkinsonpatienten mit schweren Dyskinesien

Um auszuschließen, dass die beobachteten Effekte Folge bestimmter Charakteristika der PD<sup>LID-</sup>-Gruppe sind, erfolgte zusätzlich eine ROC-Analyse der Gruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Hier zeigte sich für den Vergleich von PD<sup>LID++</sup> Probanden gegen Kontrollen eine AUC von 0.890 (Sensitivität und Spezifität 75.0%). PD<sup>LID+</sup> Probanden ließen sich von gesunden Kontrollprobanden mit einer AUC von 0.743 unterscheiden (Sensitivität 81.8%, Spezifität 46.5%) (siehe Tabelle 22).



**Tabelle 20:** ROC-Analyse von Orientierungs- und Positionsindex im Vergleich der Gruppen PD<sup>LID+</sup> und PD<sup>LID++</sup> und der Kontrollgruppe

<i><b>Orientierungs- und Positionsindex</b></i>	<b>AUC</b>	<b>Sensitivity</b>	<b>Specificity</b>
<b>(I) Kontrollen (n = 18) gegen PD<sup>LID++</sup> (n=10)</b>	<b>0.890</b>	<b>75.0%</b>	<b>75.0%</b>
<b>(II) Kontrollen (n=18) gegen PD<sup>LID+</sup> (n = 15)</b>	<b>0.743</b>	<b>81.8%</b>	<b>46.5%</b>

*n: Anzahl; PD<sup>LID++</sup>: Parkinsonpatienten mit schweren Dyskinesien; PD<sup>LID+</sup>: Parkinsonpatienten mit leichten Dyskinesien; AUC: Area under the curve*

*Fazit 3.2.3.: Im diskriminativen Studienteil konnte die Kombination der zwei Parameter Orientierungs- und Positionsindex sehr gut zwischen den unterschiedlichen Studiengruppen differenzieren. Dabei wurden sowohl schwere als auch leichte LID bei IPS-Patienten detektiert und verschiedene Schweregrade der LID unterschieden. Auch die ROC-Analyse der LID-Gruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ergab hier eine deutliche Trennung.*

### **3.2.4. Korrelation der Q-Motor Parameter mit LID-Skalen**

Die ermittelten diskriminativen Q-Motor Parameter Orientierungs- und Positionsindex korrelierten positiv mit den erhobenen LID-Skalen M-AIMS und MDS-UPDRS Teil IV ( $p < 0.01$ ). Darüber hinaus zeigte sich ein enger positiver Zusammenhang der erhobenen LID-Punktzahlen beider Skalen ( $r = 0.872$ ,  $p < 0.01$ ) (siehe *Tabelle 23*).

**Tabelle 21:** Korrelationen der diskriminativen Q-Motor Parameter mit den erhobenen LID - Skalen

<i>Spearman Korrelation</i>	M-AIMS Gesamtpunktzahl	MDS-UPDRS IV Gesamtpunktzahl	Positionsindex MW	Orientierungsindex MW
M-AIMS Gesamtpunktzahl	1			
MDS-UPDRS IV Gesamtpunktzahl	<b>0,827*</b>	1		
Positionsindex MW	<b>0,584*</b>	<b>0,580*</b>	1	
Orientierungsindex MW	<b>0,542*</b>	<b>0,462*</b>	<b>0,842*</b>	1

*MW: Mittelwert; M-AIMS: Modified Abnormal Involuntary Movement Scale; MDS- UPDRS IV: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; \*zweiseitig signifikant auf dem Signifikanz-Niveau  $p < 0,01$*

### **3.3. Diskussion**

Sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung erfolgt die Einschätzung von LID bisher fast ausschließlich mithilfe von klinischen Skalen. Dabei bleibt die präzise Erfassung von LID durch die mangelnde Objektivität und semiquantitative Struktur dieser Skalen bisher noch eingeschränkt.

Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Q-Motor Erhebung als objektives, quantitatives Messverfahren für die Detektion von LID bei IPS. Dabei konnten, unter Einsatz der Parameter Positions- und Orientierungsindex, dyskinetische Probanden sicher von nicht-dyskinetischen Probanden

unterschieden werden. Darüber hinaus waren die Parameter in der Lage auch leichte LID zu detektieren sowie verschiedene Schweregrade zu differenzieren. Ferner zeigte sich eine hohe Korrelation der identifizierten diskriminativen Parameter mit den erhobenen LID-Skalen. Damit konnte die Q-Motor Erhebung als valides Verfahren für die Detektion von LID bei IPS-Patienten bestätigt werden.

### 3.3.1. Q-Motor in der Detektion von LID

Im Rahmen dieser Studie erfolgte zunächst eine Analyse aller erhobenen Parameter aus den Übungen Greif-Hebe-Kraft und Tippen. Verglichen wurden hierbei IPS Patienten ohne und mit schweren LID ( $PD^{LID-}$  vs.  $PD^{LID++}$ ) als explorative Studiengruppe. Dabei zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied für die Parameter Positions- und Orientierungsindex der Greif-Hebe-Kraft. Für alle weiteren Parameter aus den Bereichen Schnelles Tippen, Metronom- und Fuß-Tippen konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Im darauffolgenden diskriminativen Studienteil erfolgte eine Überprüfung dieser Parameter im Vergleich der verbleibenden Kohorten. Hierbei konnte die Kombination der beiden Parameter nicht nur in der Detektion von schweren LID validiert werden ( $PD^{LID-}$  vs.  $PD^{LID++}$ ), sondern zeigte sich auch sicher in der Identifizierung von leichten LID bei IPS-Probanden ( $PD^{LID-}$  vs.  $PD^{LID+}$ ). Darüber hinaus war die Messung in der Lage verschiedene Schweregrade bei LID-Patienten zu differenzieren ( $PD^{LID-}$  vs.  $PD^{LID++}$ ). Durch die signifikanten Gruppenvergleiche zwischen LID-Probanden und gesunden Kontrollen ( $PD^{LID+}$  vs. Kontrollen;  $PD^{LID++}$  vs. Kontrollen) konnte zudem aufgezeigt werden, dass die gefundenen Ergebnisse nicht auf spezifischen Charakteristika der  $PD^{LID-}$  Gruppe basieren, wie beispielsweise Brady- oder Hypokinese.

Schließlich zeigte sich eine hohe Korrelation der ermittelten diskriminativen Parameter Orientierungs- und Positionsindex mit den erhobenen Skalen zur LID-Messung.

Zusammengefasst konnte die Q-Motor Erhebung in dieser Studie als valides Instrument in der Detektion und Differenzierung verschiedener Schweregrade von LID bestätigt werden. Die gefundenen Resultate korrespondieren dabei gut mit einer vorangegangenen Studie, in der Reilmann et al. die Parameter Orientierungs- und Positionsindex als geeignete Parameter in der Detektion von Dyskinesien bei Morbus Huntington bestätigen konnten (Reilmann, Bohlen et al. 2011). In der Detektion von LID bei IPS wurde darüber hinaus schon mehrfach über erste Erfolge mit triaxialen Verfahren wie beispielsweise Accelerometer-Messungen berichtet (Keijsers, Horstink et al. 2006).

Die hier verwendete Kombination der Parameter Orientierungs- und Positionsindex ergänzt dabei die bisherigen triaxialen Messmethoden (x-, y- und z-Achse) um drei zusätzliche Winkel (Roll-, Nick-, Gierwinkel). Gerade diese sechsgradige Erhebung kann besonders bei der Unterscheidung zwischen Tremor und leichten LID einen großen Vorteil bieten, da sie vermutlich eine noch bessere Unterscheidung geringgradiger Bewegungen im dreidimensionalen Raum ermöglicht. Dies könnte in Zukunft besonders für die frühe Detektion von noch leichten LID, die dem unerfahrenen Untersucher eventuell entgehen, zum Einsatz kommen. Hierbei kann gerade für Patienten, die an der Schwelle zur Entwicklung ausgeprägter LID stehen, deren frühzeitige Identifizierung eine wichtige Rolle für weitere Therapieentscheidungen darstellen. Da in den letzten Jahren immer mehr antidyskinetische Wirkstoffe diskutiert und getestet wurden (Bargiotas and Konitsiotis 2013), wäre eine exakte und objektive Messmethode von LID auch für klinische Studien von größtem Interesse. Insbesondere für longitudinale Beobachtungen, die den Spontanverlauf von LID mit dem Verlauf unter Medikation vergleichen, kann die quantitative und schnell durchführbare Q-Motor Messung eine wichtige objektive Ergänzung zur klinischen Untersuchung darstellen.

Weiterhin bleibt zu diskutieren, wieso die verschiedenen Erhebungen zum Tippen keine signifikanten Unterschiede zwischen dyskinetischen und nicht-dyskinetischen IPS-Patienten zeigten. Hier ist zu vermuten, dass sowohl eine verstärkte Bradykinese, als auch das Auftreten von Dyskinesien die

regelmäßige, koordinierte Ausführung der Tipp-Übungen negativ beeinflusst. Da das Q-Motor Gerät nur eine Koordinationsstörung des Tippens per se erfasst, kann vermutlich keine genaue Differenzierung der beiden unterschiedlichen Bewegungsstörungen alleine erfolgen. Damit war im Rahmen dieser Studie keine Unterscheidung von Dyskinesien und allgemeinen Parkinsonsymptomen (insbesondere Bradykinese) durch die Erhebung des Tippens möglich.

### 3.3.2. Limitationen

Im Rahmen dieser Studie erfolgte eine Einteilung aller Parkinsonpatienten hinsichtlich ihrer Ausprägung von LID. Im Vergleich der Kohorten waren dyskinetische Probanden ( $PD^{LID+/++}$ ) dabei signifikant länger und in jüngeren Jahren an IPS erkrankt, was bereits mehrfach vorbeschrieben ist (Wu, Chiu et al. 1993; Sharma, Bachmann et al. 2010). Da sich jedoch keine deutlichen Unterschiede für die motorische Leistung in Hoehn&Yahr sowie in Teil III des MDS-UPDRS zeigte, kann eine Beeinflussung der gefundenen Ergebnisse durch diese Unterschiede ausgeschlossen werden.

Im Vergleich der unterschiedlichen LID-Gruppen ( $PD^{LID+}$  vs.  $PD^{LID++}$ ) muss jedoch angemerkt werden, dass  $PD^{LID++}$  im MDS-UPDRS Teil III signifikant höhere Punktwerte zeigten. Eine Auswirkung auf die Q-Motor Erhebung ist hierbei denkbar. Allerdings waren die erhöhten MDS-UPDRS Werte zum größten Teil auf Bradykinese und Rigor zurückzuführen, was eine Interferenz mit der dreidimensionalen Lagemessung des Q-Motors sehr unwahrscheinlich macht.

Eine weitere Problematik in der Q-Motor-Diagnostik besteht darin, LID-Probanden in ihrer vermuteten größten Ausprägung der LID zu untersuchen. Obwohl die Untersuchungszeiten hierbei genau der vorgesehen Medikamenteneinnahme angepasst wurden, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass die Probanden in ihrer „On-Phase“ gemessen wurden bzw. nur unter Peak-Dose-Dyskinesien litten. Darüber hinaus erfolgte mit den im

Diskriminativen Studienteil verwendeten Parametern Orientierungs- und Positionsindex keine Messung der Beine. Insgesamt war die Q-Motor Technik also zwar dazu geeignet LID zu detektieren und differenzieren, es kann aber nicht mit vollkommener Sicherheit davon ausgegangen werden, dass hierbei alle Ausprägungsformen erfasst wurden.

### **3.4. Schlussfolgerungen und Ausblick**

Im Rahmen dieser Studie konnte das Q-Motor Verfahren als schnell und einfach durchführbares, quantitatives Messverfahren in der Detektion von LID bei IPS-Patienten validiert werden. Es zeigte darüber hinaus die Fähigkeit auch leichte LID identifizieren und verschiedene Schweregrade differenzieren zu können. Da eine objektive Messung von LID für Therapieentscheidungen und die Durchführung klinischer Studien von größtem Interesse ist, wäre es in Zukunft wünschenswert die Q-Motor Technik dauerhaft zu etablieren. Da die Messung der Parameter Orientierungs- und Positionsindex in wenigen Minuten durchgeführt werden kann, wäre ein Einsatz im klinischen Alltag von Praxis, Ambulanz und Station durchaus denkbar.

Um die Q-Motor Technik noch besser und vielseitiger einsetzbar zu machen, gibt es noch einige Punkten die in weiteren Studien nachverfolgt werden sollten. Zum einen wäre eine Adaptierung der Parameter Orientierungs- und Positionsindex für eine Fußmessung wünschenswert. Da vermutet wird, dass LID sich häufig zunächst im Fuß manifestieren, wäre dies gerade für die Entdeckung von früheren LID höchst interessant (Thanvi, Lo et al. 2007). Erste Prototypen von dreidimensionalen Lagesensoren für alle 4 Extremitäten wurden von Reilmann et al. bereits entwickelt und am Universitätsklinikum Tübingen an IPS-Patienten getestet, die Ergebnisse hierzu sind noch abzuwarten.

Darüber hinaus hat die Q-Motor Technik mit den bisher verwendeten klinischen Skalen den gemeinsamen Nachteil, dass sie nur eine Momentaufnahme der LID-Ausprägung bei IPS-Patienten ermöglichen. Eine

Weiterentwicklung des Q-Motors für eine ambulante Messung im Tagesverlauf würde für die Erfassung aller vorkommenden LID-Schweregrade und -Ausprägungstypen einen großen Vorteil gegenüber klinischen Skalen darstellen. Auch hier zeigten Accelerometer-Erhebungen bereits erste Erfolge (Manson, Brown et al. 2000).

Abschließend muss erwähnt werden, dass in unseren Gruppenvergleichen zwar eine sehr gute, aber noch keine perfekte Trennschärfe erreicht werden konnte. Hierfür wäre eine Verbesserung der zugrundeliegenden Algorithmen, beispielsweise mit einer Möglichkeit rhythmische Tremorbewegungen rechnerisch auszuklammern, ebenfalls wünschenswert.

### 4. Zusammenfassung

Mit einer Inzidenz von circa 16-19/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) schon heute eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen unserer Zivilisation und wird im Rahmen des demographischen Wandels weiterhin an Bedeutung zunehmen. Für die bisher als Goldstandard geltende Therapie mit Levodopa (L-Dopa) besteht dabei immer noch die Problematik schwerwiegender langfristiger Nebenwirkungen mit der Entwicklung von Wirkungsfluktuationen und L-Dopa induzierten Dyskinesien (LID). Die genaueren pathologischen Vorgänge von LID konnten hierbei trotz einer Vielzahl von Studien noch nicht zufriedenstellend geklärt werden.

Für eine korrekte Therapie und mögliche Protektion von LID ist es daher äußerst wichtig, weitere Fortschritte im Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen zu erzielen. Die Identifizierung von protektiven und Risikofaktoren könnte Therapieentscheidungen hierbei grundlegend beeinflussen. Darüber hinaus ist die korrekte und objektive Diagnose von LID für Forschung und Klinik unerlässlich.

Diese Arbeit beschäftigte sich in zwei aufeinanderfolgenden Studien mit den klinischen Merkmalen und der Diagnostik von LID. Im Rahmen einer longitudinalen Zwei-Jahres-Studie (Studie 1) wurde hierzu für 91 IPS-Patienten ein ausführliches Depressionsprofil auf der Grundlage der „False-Transmitter“-Hypothese zur Entstehung von LID erhoben. Nach einem Jahr hatten 20 der ursprünglich Dyskinesie-freien Probanden LID entwickelt. In den durchgeführten Analysen wurde die in dieser Studie postulierte Annahme, dass die Depression bei IPS-Patienten einen protektiven Faktor für die Entstehung von LID darstellt, nicht bestätigt. Die bereits vorbeschriebenen Risikofaktoren Erkrankungsdauer, L-Dopa-Einnahme und Wirkungsfluktuationen konnten jedoch reproduziert werden. Hochinteressant waren zudem die Ergebnisse der sonographischen Darstellung von Ventrikeln und Hirnstamm-Raphe, die eine vermehrte und im Verlauf progrediente Pathologie bei dyskinetischen Probanden zeigte.

Für die darauffolgende Studie 2 erfolgte eine Testung des Q-Motor Verfahrens als quantitative Technik für die Detektion von LID in PD. Dabei konnte die Q-Motor-Erhebung in der Detektion von LID validiert werden.



Verwendet wurden hierzu die Parameter Orientierungs- und Positionsindex, die eine dreidimensionale Messung unwillkürlicher Bewegungen in insgesamt sechs Ebenen und Winkeln erlaubt. Darüber hinaus zeigte sich die Messmethode auch in der Differenzierung von leichten LID und verschiedenen Schweregraden von LID geeignet.

In Zusammenschau aller Ergebnisse zeigte sich in dieser Arbeit keine Evidenz dafür, dass eine Depression bei IPS einen protektiven Faktor für LID darstellt. Da jedoch eine Vielzahl von Referenzen für eine Beteiligung des serotonergen Systems in der Entwicklung von LID spricht, bleibt eine weitere Beobachtung von klinischen Merkmalen einer serotonergen Dysfunktion in jedem Fall interessant. Wichtig hierfür wäre eine Anpassung von Skalen und Fragebögen auf das spezielle Depressionsprofil von IPS-Patienten. Zudem sollten weitere mit dem serotonergen System assoziierte Symptome wie Angst und Apathie miteinbezogen werden. Hoch interessant wären weiterhin größere Studien zur sonographischen Darstellung von Hirnstamm-Raphe und Ventrikeln. Dabei sollte eine Assoziation von affektiven oder kognitiven Störungen, L-Dopa-Einnahme und LID weiter nachverfolgt werden.

Für die korrekte Diagnose von LID in Studien und Alltag konnte diese Arbeit zudem die Q-Motor Technik als schnelles und objektives Messverfahren validieren. Auch hier sollten weitere Studien folgen, um die Technik weiter zu etablieren und beispielsweise durch ambulante Messungen und Einbeziehung aller vier Extremitäten zu verbessern.

## 5. Literaturverzeichnis

- D(2004). "World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects." Journal international de bioethique = International journal of bioethics **15**(1): 124-129.
- Ahlskog, J. E. and M. D. Muentner (2001). "Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **16**(3): 448-458.
- Alegret, M., C. Junque, et al. (2001). "MRI atrophy parameters related to cognitive and motor impairment in Parkinson's disease." Neurologia **16**(2): 63-69.
- Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annual review of neuroscience **9**: 357-381.
- Ali, F., S. R. Stott, et al. (2013). "Stem cells and the treatment of Parkinson's disease." Experimental neurology.
- Alves, G., E. B. Forsaa, et al. (2008). "Epidemiology of Parkinson's disease." Journal of neurology **255 Suppl 5**: 18-32.
- Anderson, V. C., K. J. Burchiel, et al. (2005). "Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease." Archives of neurology **62**(4): 554-560.
- Andrade, L., J. J. Caraveo-Anduaga, et al. (2003). "The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys." International journal of methods in psychiatric research **12**(1): 3-21.
- Annic, A., D. Devos, et al. (2009). "[Continuous dopaminergic stimulation by Duodopa in advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety]." Revue neurologique **165**(8-9): 718-727.
- Antonini, A., P. Barone, et al. (2012). "The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life." Journal of neurology **259**(12): 2621-2631.
- Antonini, A., F. Mancini, et al. (2008). "Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease." Neuro-degenerative diseases **5**(3-4): 244-246.
- Arai, R., N. Karasawa, et al. (1995). "L-DOPA is converted to dopamine in serotonergic fibers of the striatum of the rat: a double-labeling immunofluorescence study." Neuroscience letters **195**(3): 195-198.
- Barbosa, E. R. (2013). "Non-motor symptoms in Parkinson's disease." Arquivos de neuro-psiquiatria **71**(4): 203-204.
- Bargiotas, P. and S. Konitsiotis (2013). "Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: emerging treatments." Neuropsychiatric disease and treatment **9**: 1605-1617.
- Barone, P. (2011). "Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease." European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies **18 Suppl 1**: 11-15.
- Barroso-Chinea, P. and E. Bezard (2010). "Basal Ganglia circuits underlying the pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia." Frontiers in neuroanatomy **4**.
- Bartels, A. L. and K. L. Leenders (2009). "Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology." Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior **45**(8): 915-921.
- Bartova, P., D. Skoloudik, et al. (2010). "Correlation between substantia nigra features detected by sonography and Parkinson disease symptoms." Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine **29**(1): 37-42.

- Becker, G., T. Becker, et al. (1995). "Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study." Biological psychiatry **38**(3): 180-184.
- Becker, G., D. Berg, et al. (2001). "Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings." The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum **4**(1): 21-31.
- Becker, G., J. Seufert, et al. (1995). "Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography." Neurology **45**(1): 182-184.
- Becker, P. M., A. O. Jamieson, et al. (1993). "Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases." Sleep **16**(8): 713-716.
- Becker, T. (2008). "Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography."
- Becker, T., G. Becker, et al. (1997). "Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **63**(5): 590-596.
- Berardelli, A., J. C. Rothwell, et al. (2001). "Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease." Brain : a journal of neurology **124**(Pt 11): 2131-2146.
- Berg, D., G. Becker, et al. (1999). "Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound." Neurology **53**(5): 1026-1031.
- Berg, D. and A. Gaenslen (2010). "Place value of transcranial sonography in early diagnosis of Parkinson's disease." Neuro-degenerative diseases **7**(5): 291-299.
- Berg, D., C. Grote, et al. (1999). "Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound." Ultrasound in medicine & biology **25**(6): 901-904.
- Berg, D., M. Maurer, et al. (2000). "The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis." Archives of neurology **57**(9): 1289-1292.
- Berg, D., B. Merz, et al. (2005). "Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **20**(3): 383-385.
- Berg, D., C. Siefker, et al. (2001). "Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings." Journal of neurology **248**(8): 684-689.
- Berg, D., T. Suppran, et al. (1999). "Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging." Journal of neurology **246**(12): 1186-1193.
- Berg, G., Walter (2008). "Transcranial sonography in movement disorders." Lancet Neuro **2008**; **7**: 1044-55.
- Blanchet, P. J., F. Calon, et al. (2001). "Regulation of dopamine receptors and motor behavior following pulsatile and continuous dopaminergic replacement strategies in the MPTP primate model." Advances in neurology **86**: 337-344.
- Bohnen, N. I., D. I. Kaufer, et al. (2007). "Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **78**(6): 641-643.
- Boileau, I., J. J. Warsh, et al. (2008). "Elevated serotonin transporter binding in depressed patients with Parkinson's disease: a preliminary PET study with [11C]DASB." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **23**(12): 1776-1780.

- Boucai, L., D. Cerquetti, et al. (2004). "Functional surgery for Parkinson's disease treatment: a structured analysis of a decade of published literature." British journal of neurosurgery **18**(3): 213-222.
- Boyce, S., N. M. Rupniak, et al. (1990). "Nigrostriatal damage is required for induction of dyskinesias by L-DOPA in squirrel monkeys." Clinical neuropharmacology **13**(5): 448-458.
- Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiology of aging **24**(2): 197-211.
- Braithwaite, S. P. (2009). "LRRK2 in Parkinson's disease: building an understanding of disease etiology." The FEBS journal **276**(22): 6427.
- Brandt-Christensen, M., K. Kvist, et al. (2007). "Treatment with antiparkinson and antidepressant drugs: a register-based, pharmaco-epidemiological study." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(14): 2037-2042.
- Brichta, L., P. Greengard, et al. (2013). "Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems." Trends in neurosciences **36**(9): 543-554.
- Brooks, D. J. (2002). "Diagnosis and management of atypical parkinsonian syndromes." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **72** Suppl 1: I10-I16.
- Budisic, M., D. Karlovic, et al. (2010). "Brainstem raphe lesion in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography." European archives of psychiatry and clinical neuroscience **260**(3): 203-208.
- Burn, D. J. (2002). "Depression in Parkinson's disease." European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies **9** Suppl 3: 44-54.
- Calabresi, P., M. Di Filippo, et al. (2010). "Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap." Lancet neurology **9**(11): 1106-1117.
- Camicioli, R., J. Sabino, et al. (2011). "Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(8): 1443-1450.
- Caparros-Lefebvre, D., N. Pecheux, et al. (1995). "Which factors predict cognitive decline in Parkinson's disease?" Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **58**(1): 51-55.
- Carlsson, T., M. Carta, et al. (2007). "Serotonin neuron transplants exacerbate L-DOPA-induced dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease." The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience **27**(30): 8011-8022.
- Carta, M. and E. Bezard (2011). "Contribution of pre-synaptic mechanisms to L-DOPA-induced dyskinesia." Neuroscience **198**: 245-251.
- Carta, M., T. Carlsson, et al. (2007). "Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats." Brain : a journal of neurology **130**(Pt 7): 1819-1833.
- Carta, M., T. Carlsson, et al. (2010). "Role of serotonin neurons in the induction of levodopa- and graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **25** Suppl 1: S174-179.
- Cenci, M. A. and M. Lundblad (2006). "Post- versus presynaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia." Journal of neurochemistry **99**(2): 381-392.
- Chagas, M. H., R. F. Sanches, et al. (2011). "Quality of life and depressive symptoms in Parkinson's disease." Revista brasileira de psiquiatria **33**(1): 99-101.
- Chase, T. N. (1998). "Levodopa therapy: consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine." Neurology **50**(5 Suppl 5): S17-25.

- Chase, T. N., E. M. Holden, et al. (1973). "Levodopa-induced dyskinesias. Comparison in Parkinsonism-dementia and amyotrophic lateral sclerosis." Archives of neurology **29**(5): 328-333.
- Chaudhuri, K. R. and A. H. Schapira (2009). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment." Lancet neurology **8**(5): 464-474.
- Chen, J. J. and L. Marsh (2013). "Depression in Parkinson's disease: identification and management." Pharmacotherapy **33**(9): 972-983.
- Chen, W., Y. Y. Tan, et al. (2012). "Combination of olfactory test and substantia nigra transcranial sonography in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a pilot study from China." Translational neurodegeneration **1**(1): 25.
- Cho, J. W., J. S. Baik, et al. (2011). "Mesencephalic midline change on transcranial sonography in early Parkinson's disease patients with depression." Journal of the neurological sciences **310**(1-2): 50-52.
- Colosimo, C., P. Martinez-Martin, et al. (2010). "Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **25**(9): 1131-1142.
- Constantinescu, R., M. Romer, et al. (2007). "Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(9): 1317-1319.
- Costa, F. H., A. L. Rosso, et al. (2012). "Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment." Arquivos de neuro-psiquiatria **70**(8): 617-620.
- Cummings, J. L. and D. L. Masterman (1999). "Depression in patients with Parkinson's disease." International journal of geriatric psychiatry **14**(9): 711-718.
- Dalaker, T. O., R. Zivadinov, et al. (2011). "Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(2): 297-301.
- de Lau, L. M. and M. M. Breteler (2006). "Epidemiology of Parkinson's disease." Lancet neurology **5**(6): 525-535.
- Denyer, R. and M. R. Douglas (2012). "Gene therapy for Parkinson's disease." Parkinson's disease **2012**: 757305.
- Deuschl, G., P. Bain, et al. (1998). "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **13 Suppl 3**: 2-23.
- Di Monte, D. A., A. McCormack, et al. (2000). "Relationship among nigrostriatal denervation, parkinsonism, and dyskinesias in the MPTP primate model." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **15**(3): 459-466.
- Dickson, D. W., H. Uchikado, et al. (2010). "Evidence in favor of Braak staging of Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **25 Suppl 1**: S78-82.
- Dunlop, B. W. and C. B. Nemeroff (2007). "The role of dopamine in the pathophysiology of depression." Archives of general psychiatry **64**(3): 327-337.
- Dunnewold, R. J., C. E. Jacobi, et al. (1997). "Quantitative assessment of bradykinesia in patients with Parkinson's disease." Journal of neuroscience methods **74**(1): 107-112.
- Durif, F., B. Debilly, et al. (2004). "Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study." Neurology **62**(3): 381-388.
- Ehmann, T. S., R. J. Beninger, et al. (1990). "Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects." Journal of geriatric psychiatry and neurology **3**(1): 3-9.

- Eskow Jaunarajs, K. L., M. Angoa-Perez, et al. (2011). "Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of L-DOPA treatment." Neuroscience and biobehavioral reviews **35**(3): 556-564.
- Eskow, K. L., K. B. Dupre, et al. (2009). "The role of the dorsal raphe nucleus in the development, expression, and treatment of L-dopa-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats." Synapse **63**(7): 610-620.
- Fabbrini, G., J. M. Brotchie, et al. (2007). "Levodopa-induced dyskinesias." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(10): 1379-1389; quiz 1523.
- Fabbrini, G., G. Defazio, et al. (2009). "Onset and spread of dyskinesias and motor symptoms in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **24**(14): 2091-2096.
- Fahn, S. (2008). "The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **23** Suppl 3: S497-508.
- Fahn, S., D. Oakes, et al. (2004). "Levodopa and the progression of Parkinson's disease." The New England journal of medicine **351**(24): 2498-2508.
- Fasano, A., A. Daniele, et al. (2012). "Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation." Lancet neurology **11**(5): 429-442.
- Ferrarini, L., W. M. Palm, et al. (2008). "MMSE scores correlate with local ventricular enlargement in the spectrum from cognitively normal to Alzheimer disease." NeuroImage **39**(4): 1832-1838.
- Foltynie, T. and J. Kahan (2013). "Parkinson's disease: an update on pathogenesis and treatment." Journal of neurology **260**(5): 1433-1440.
- Frances, A., M. First, et al. (1990). "An introduction to DSM-IV." Hospital & community psychiatry **41**(5): 493-494.
- Frisina, P. G., V. Haroutunian, et al. (2009). "The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease." Parkinsonism & related disorders **15**(2): 144-148.
- Gauthier, L., S. Dalziel, et al. (1987). "The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease." The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association **41**(6): 360-365.
- Glaser, M., U. Weber, et al. (2006). "Transkranielle Sonographie des Mittelhirns mit verschiedenen Ultraschallsystemen." Klinische Neurophysiologie **37**(3): 165-168.
- Goetz, C. G. (2011). "The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies." Cold Spring Harbor perspectives in medicine **1**(1): a008862.
- Goetz, C. G., P. Damier, et al. (2007). "Sarizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled trial." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **22**(2): 179-186.
- Goetz, C. G., J. G. Nutt, et al. (2008). "The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **23**(16): 2398-2403.
- Goetz, C. G., W. Poewe, et al. (2004). "Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **19**(9): 1020-1028.
- Goetz, C. G., G. T. Stebbins, et al. (1994). "Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **9**(4): 390-394.
- Goetz, C. G., B. C. Tilley, et al. (2008). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **23**(15): 2129-2170.

- Goole, J. and K. Amighi (2009). "Levodopa delivery systems for the treatment of Parkinson's disease: an overview." International journal of pharmaceutics **380**(1-2): 1-15.
- Gräfe, K., S. Zipfel, et al. (2004). "Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)"." Diagnostica **50**(4): 171-181.
- Grandas, F. (2013). "Subcutaneous infusions of apomorphine: a reappraisal of its therapeutic efficacy in advanced Parkinson's disease." Expert review of neurotherapeutics **13**(12): 1343-1353.
- Grandas, F., M. L. Galiano, et al. (1999). "Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease." Journal of neurology **246**(12): 1127-1133.
- Griffiths, R. I., K. Kotschet, et al. (2012). "Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease." Journal of Parkinson's disease **2**(1): 47-55.
- Grosset, D., L. Taurah, et al. (2007). "A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **78**(5): 465-469.
- Guridi, J., R. Gonzalez-Redondo, et al. (2012). "Clinical features, pathophysiology, and treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease." Parkinson's disease **2012**: 943159.
- Guridi, J., J. A. Obeso, et al. (2008). "L-dopa-induced dyskinesia and stereotactic surgery for Parkinson's disease." Neurosurgery **62**(2): 311-323; discussion 323-315.
- Hantz, P., G. Caradoc-Davies, et al. (1994). "Depression in Parkinson's disease." The American journal of psychiatry **151**(7): 1010-1014.
- Hart, R. G., L. A. Pearce, et al. (2009). "Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **24**(5): 647-654.
- Hauser, R. A., M. P. McDermott, et al. (2006). "Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease." Archives of neurology **63**(12): 1756-1760.
- Hely, M. A., J. G. Morris, et al. (2005). "Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **20**(2): 190-199.
- Herd, C. P., C. L. Tomlinson, et al. (2012). "Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease." The Cochrane database of systematic reviews **8**: CD002814.
- Hernan, M. A., B. Takkouche, et al. (2002). "A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease." Annals of neurology **52**(3): 276-284.
- Hernan, M. A., S. M. Zhang, et al. (2001). "Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies." Annals of neurology **50**(6): 780-786.
- Hinnell, C., C. S. Hurt, et al. (2012). "Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease?" Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **27**(2): 236-241.
- Hobert, M. A., R. Niebler, et al. (2011). "Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline results from the TREND study." PloS one **6**(11): e27831.
- Hoehn, M. M. and M. D. Yahr (1967). "Parkinsonism: onset, progression and mortality." Neurology **17**(5): 427-442.
- Hoff, J. I., A. A. van den Plas, et al. (2001). "Accelerometric assessment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **16**(1): 58-61.

- Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **55**(3): 181-184.
- Hughes, T. A., H. F. Ross, et al. (2004). "Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression." Acta neurologica Scandinavica **110**(2): 118-123.
- Hung, S. W., G. M. Adeli, et al. (2010). "Patient perception of dyskinesia in Parkinson's disease." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **81**(10): 1112-1115.
- Hussl, A., K. Seppi, et al. (2013). "Nonmotor symptoms in Parkinson's disease." Expert review of neurotherapeutics **13**(6): 581-583.
- Iravani, M. M. and P. Jenner (2011). "Mechanisms underlying the onset and expression of levodopa-induced dyskinesia and their pharmacological manipulation." Journal of neural transmission **118**(12): 1661-1690.
- Izawa, M. O., H. Miwa, et al. (2012). "Combination of transcranial sonography, olfactory testing, and MIBG myocardial scintigraphy as a diagnostic indicator for Parkinson's disease." European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies **19**(3): 411-416.
- Jankovic, J. (2008). "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **79**(4): 368-376.
- Kallmann, B. A., J. Sauer, et al. (2004). "Determination of ventricular diameters in multiple sclerosis patients with transcranial sonography (TCS)--a two year follow-up study." Journal of neurology **251**(1): 30-34.
- Kannari, K., H. Yamato, et al. (2001). "Activation of 5-HT(1A) but not 5-HT(1B) receptors attenuates an increase in extracellular dopamine derived from exogenously administered L-DOPA in the striatum with nigrostriatal denervation." Journal of neurochemistry **76**(5): 1346-1353.
- Kano, O., K. Ikeda, et al. (2011). "Neurobiology of depression and anxiety in Parkinson's disease." Parkinson's disease **2011**: 143547.
- Karlsen, K. H., J. P. Larsen, et al. (1999). "Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **66**(4): 431-435.
- Keijsers, N. L., M. W. Horstink, et al. (2006). "Ambulatory motor assessment in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **21**(1): 34-44.
- Khlebtovsky, A., A. Rigbi, et al. (2012). "Patient and caregiver perceptions of the social impact of advanced Parkinson's disease and dyskinesias." Journal of neural transmission **119**(11): 1367-1371.
- Kincses, Z. T. and L. Vecsei (2011). "Pharmacological therapy in Parkinson's disease: focus on neuroprotection." CNS neuroscience & therapeutics **17**(5): 345-367.
- Kingsbury, A. E., R. Bandopadhyay, et al. (2010). "Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **25**(15): 2508-2515.
- Kish, S. J. (2003). "Biochemistry of Parkinson's disease: is a brain serotonergic deficiency a characteristic of idiopathic Parkinson's disease?" Advances in neurology **91**: 39-49.
- Konradi, C., J. E. Westin, et al. (2004). "Transcriptome analysis in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia." Neurobiology of disease **17**(2): 219-236.
- Korczyński, A. D. and T. Gurevich (2010). "Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond." Journal of the neurological sciences **289**(1-2): 2-6.
- Kostic, V. S. and M. Filippi (2011). "Neuroanatomical correlates of depression and apathy in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging studies." Journal of the neurological sciences **310**(1-2): 61-63.



- Ku, S. and G. A. Glass (2010). "Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **25**(9): 1177-1182.
- Kurlan, R. (2005). ""Levodopa phobia": a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease." Neurology **64**(5): 923-924.
- Leentjens, A. F., M. Van den Akker, et al. (2003). "Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **18**(4): 414-418.
- Lewis, M. M., A. B. Smith, et al. (2009). "Asymmetrical lateral ventricular enlargement in Parkinson's disease." European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies **16**(4): 475-481.
- Li, F. J., H. F. Ji, et al. (2012). "A meta-analysis of tea drinking and risk of Parkinson's disease." TheScientificWorldJournal **2012**: 923464.
- Lieberman, A. (2006). "Depression in Parkinson's disease -- a review." Acta neurologica Scandinavica **113**(1): 1-8.
- Litvan, I. (1999). "Recent advances in atypical parkinsonian disorders." Current opinion in neurology **12**(4): 441-446.
- Litvan, I. (2007). "Update of atypical Parkinsonian disorders." Current opinion in neurology **20**(4): 434-437.
- Lyons, K. E., J. P. Hubble, et al. (1998). "Gender differences in Parkinson's disease." Clinical neuropharmacology **21**(2): 118-121.
- Maeda, T., K. Nagata, et al. (2005). "Serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum compensates for dopamine conversion from exogenously administered L-DOPA." Brain research **1046**(1-2): 230-233.
- Mahlknecht, P., A. Hotter, et al. (2010). "Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease." Neuro-degenerative diseases **7**(5): 300-318.
- Manson, A. J., P. Brown, et al. (2000). "An ambulatory dyskinesia monitor." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **68**(2): 196-201.
- Marconi, R., D. Lefebvre-Caparrós, et al. (1994). "Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease phenomenology and pathophysiology." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **9**(1): 2-12.
- Marras, C., A. Lang, et al. (2004). "Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **19**(1): 22-28.
- Marsden, C. D. (1989). "Slowness of movement in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **4 Suppl 1**: S26-37.
- Marsh, L., W. M. McDonald, et al. (2006). "Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **21**(2): 148-158.
- Martinez-Martin, P., A. Gil-Nagel, et al. (1994). "Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **9**(1): 76-83.
- Martinez-Martin, P., C. Rodriguez-Blazquez, et al. (2011). "The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(3): 399-406.
- Massano, J. and K. P. Bhatia (2012). "Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management." Cold Spring Harbor perspectives in medicine **2**(6): a008870.
- Mayeux, R. (1990). "The "serotonin hypothesis" for depression in Parkinson's disease." Advances in neurology **53**: 163-166.

- Mayeux, R., Y. Stern, et al. (1984). "Altered serotonin metabolism in depressed patients with parkinson's disease." Neurology **34**(5): 642-646.
- McInerney-Leo, A., D. W. Hadley, et al. (2005). "Genetic testing in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **20**(1): 1-10.
- Mehnert, S., I. Reuter, et al. (2010). "Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease." BMC neurology **10**: 9.
- Melamed, E. and R. Djaldetti (2006). "Camptocormia in Parkinson's disease." Journal of neurology **253 Suppl 7**: VII14-16.
- Menza, M., R. D. Dobkin, et al. (2006). "Treatment of depression in Parkinson's disease." Current psychiatry reports **8**(3): 234-240.
- Menza, M., R. D. Dobkin, et al. (2009). "A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression." Neurology **72**(10): 886-892.
- Mijajlovic, M. D. (2010). "Transcranial sonography in depression." International review of neurobiology **90**: 259-272.
- Miller, J. W., J. Selhub, et al. (2003). "Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status." Neurology **60**(7): 1125-1129.
- Moock, J. (2008). "Präferenzbasierte Lebensqualitätsmessung: Der EQ-5D Fragebogen." Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin **18**(05): 245-249.
- More, S. V., H. Kumar, et al. (2013). "Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease." Mediators of inflammation **2013**: 952375.
- MovementDisorderSociety (2003). "The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **18**(7): 738-750.
- Munoz, A., Q. Li, et al. (2008). "Combined 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia." Brain : a journal of neurology **131**(Pt 12): 3380-3394.
- Murata, M. (2009). "Levodopa in the early treatment of Parkinson's disease." Parkinsonism & related disorders **15 Suppl 1**: S17-20.
- Navailles, S., B. Bioulac, et al. (2011). "Chronic L-DOPA therapy alters central serotonergic function and L-DOPA-induced dopamine release in a region-dependent manner in a rat model of Parkinson's disease." Neurobiology of disease **41**(2): 585-590.
- Nevalainen, N., S. Af Bjerken, et al. (2011). "Dopamine release from serotonergic nerve fibers is reduced in L-DOPA-induced dyskinesia." Journal of neurochemistry **118**(1): 12-23.
- Nuti, A., R. Ceravolo, et al. (2004). "Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients." European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies **11**(5): 315-320.
- Obeso, J. A., F. Grandas, et al. (1989). "Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease." Neurology **39**(11 Suppl 2): 11-19.
- Okuma, Y. (2014). "Practical approach to freezing of gait in Parkinson's disease." Practical neurology.
- Olanow, C. W., S. Fahn, et al. (1994). "A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **9**(1): 40-47.
- Olanow, C. W., J. M. Gracies, et al. (2009). "Clinical pattern and risk factors for dyskinesias following fetal nigral transplantation in Parkinson's disease: a double blind video-based analysis." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **24**(3): 336-343.
- Olanow, C. W., R. A. Hauser, et al. (2008). "A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics."

- Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **23**(15): 2194-2201.
- Olanow, C. W., M. B. Stern, et al. (2009). "The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009)." Neurology **72**(21 Suppl 4): S1-136.
- Olanow, W., A. H. Schapira, et al. (2000). "Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease." Trends in neurosciences **23**(10 Suppl): S117-126.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.
- Ossig, C. and H. Reichmann (2013). "Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage." Journal of neural transmission **120**(4): 523-529.
- Ostergaard, K., N. Sunde, et al. (2002). "Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **17**(4): 693-700.
- Paille, V., P. Brachet, et al. (2004). "Role of nigral lesion in the genesis of dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease." Neuroreport **15**(3): 561-564.
- Parkinson, J. (1817). "An essay on the shaking palsy. 1817." The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences **14**(2): 223-236; discussion 222.
- Pechevis, M., C. E. Clarke, et al. (2005). "Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study." European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies **12**(12): 956-963.
- Peto, V., C. Jenkinson, et al. (1998). "PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures." Journal of neurology **245** Suppl 1: S10-14.
- Pfeiffer, R. F. (2009). "Parkinson disease. Nonmotor symptoms in Parkinson disease: the PRIAMO study." Nature reviews. Neurology **5**(10): 531-532.
- Picillo, M., M. Rocco, et al. (2009). "Dopamine receptor agonists and depression in Parkinson's disease." Parkinsonism & related disorders **15** Suppl 4: S81-84.
- Pietracupa, S., A. Fasano, et al. (2013). "Poor self-awareness of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Clinical features and mechanisms." Parkinsonism & related disorders **19**(11): 1004-1008.
- Politis, M., W. H. Oertel, et al. (2011). "Graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease: High striatal serotonin/dopamine transporter ratio." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(11): 1997-2003.
- Postert, T., B. Lack, et al. (1999). "Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **67**(4): 457-462.
- Quelhas, R. and M. Costa (2009). "Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease." The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences **21**(4): 413-419.
- Rajagopalan, P., X. Hua, et al. (2011). "Homocysteine effects on brain volumes mapped in 732 elderly individuals." Neuroreport **22**(8): 391-395.
- Rascol, O. (2000). "The pharmacological therapeutic management of levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease." Journal of neurology **247** Suppl 2: I151-57.
- Rascol, O., D. J. Brooks, et al. (2000). "A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group." The New England journal of medicine **342**(20): 1484-1491.

- Rascol, O., D. J. Brooks, et al. (2006). "Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **21**(11): 1844-1850.
- Ravina, B., R. Camicioli, et al. (2007). "The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease." Neurology **69**(4): 342-347.
- Reichmann, H. (2010). "Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease." Neurodegenerative diseases **7**(5): 284-290.
- Reilmann, R., S. Bohlen, et al. (2011). "Assessment of involuntary choreatic movements in Huntington's disease--toward objective and quantitative measures." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(12): 2267-2273.
- Remy, P., M. Doder, et al. (2005). "Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system." Brain : a journal of neurology **128**(Pt 6): 1314-1322.
- Ressner, P., D. Skoloudik, et al. (2007). "Hyperchogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease." Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging **17**(2): 164-167.
- Richard, I. H. (2007). "Depression and apathy in Parkinson's disease." Current neurology and neuroscience reports **7**(4): 295-301.
- Richter, P., J. Werner, et al. (1998). "On the validity of the Beck Depression Inventory. A review." Psychopathology **31**(3): 160-168.
- Riederer, P. and S. Wuketich (1976). "Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis." Journal of neural transmission **38**(3-4): 277-301.
- Rodriguez-Oroz, M. C., M. Jahanshahi, et al. (2009). "Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms." Lancet neurology **8**(12): 1128-1139.
- Rylander, D., M. Parent, et al. (2010). "Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia." Annals of neurology **68**(5): 619-628.
- Santini, E., E. Valjent, et al. (2008). "Parkinson's disease: levodopa-induced dyskinesia and signal transduction." The FEBS journal **275**(7): 1392-1399.
- Sapkota, S., M. Gee, et al. (2014). "Association of homocysteine with ventricular dilatation and brain atrophy in Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.
- Sawada, H., T. Oeda, et al. (2010). "Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial." PloS one **5**(12): e15298.
- Schapira, A. H. (2006). "Etiology of Parkinson's disease." Neurology **66**(10 Suppl 4): S10-23.
- Schott, J. M., S. L. Price, et al. (2005). "Measuring atrophy in Alzheimer disease: a serial MRI study over 6 and 12 months." Neurology **65**(1): 119-124.
- Schrag, A. (2006). "Quality of life and depression in Parkinson's disease." Journal of the neurological sciences **248**(1-2): 151-157.
- Schrag, A. and N. Quinn (2000). "Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study." Brain : a journal of neurology **123 ( Pt 11)**: 2297-2305.
- Seidel, G., M. Kaps, et al. (1995). "Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography." Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging **5**(2): 105-108.
- Sharma, J. C., C. G. Bachmann, et al. (2010). "Classifying risk factors for dyskinesia in Parkinson's disease." Parkinsonism & related disorders **16**(8): 490-497.
- Shin, E., E. Tronci, et al. (2012). "Role of Serotonin Neurons in L-DOPA- and Graft-Induced Dyskinesia in a Rat Model of Parkinson's Disease." Parkinson's disease **2012**: 370190.

- Shulman, L. M., R. L. Taback, et al. (2002). "Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease." Parkinsonism & related disorders **8**(3): 193-197.
- Sian-Hulsmann, J., S. Mandel, et al. (2011). "The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease." Journal of neurochemistry **118**(6): 939-957.
- Skapinakis, P., E. Bakola, et al. (2010). "Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." BMC neurology **10**: 49.
- Slaughter, J. R., K. A. Slaughter, et al. (2001). "Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease." The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences **13**(2): 187-196.
- Sobel, M. G. (1959). "Panel mortality and panel bias." Journal of the American Statistical Association **54**: 52-68.
- Stacy, M. A., H. Murck, et al. (2010). "Responsiveness of motor and nonmotor symptoms of Parkinson disease to dopaminergic therapy." Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry **34**(1): 57-61.
- Starkstein, S., M. Dragovic, et al. (2011). "Diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: a study of symptom patterns using latent class analysis." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(12): 2239-2245.
- Stowe, R. L., N. J. Ives, et al. (2008). "Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease." The Cochrane database of systematic reviews(2): CD006564.
- Suh, D. C., R. Pahwa, et al. (2012). "Treatment patterns and associated costs with Parkinson's disease levodopa induced dyskinesia." Journal of the neurological sciences **319**(1-2): 24-31.
- Sulzer, D. and D. J. Surmeier (2013). "Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **28**(6): 715-724.
- Takahashi, M. and T. Yamada (1999). "Viral etiology for Parkinson's disease--a possible role of influenza A virus infection." Japanese journal of infectious diseases **52**(3): 89-98.
- Tanaka, H., K. Kannari, et al. (1999). "Role of serotonergic neurons in L-DOPA-derived extracellular dopamine in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats." Neuroreport **10**(3): 631-634.
- Tandberg, E., J. P. Larsen, et al. (1997). "Risk factors for depression in Parkinson disease." Archives of neurology **54**(5): 625-630.
- Taylor Tavares, A. L., G. S. Jefferis, et al. (2005). "Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement in fine motor control from medication and deep brain stimulation." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **20**(10): 1286-1298.
- Thanvi, B., N. Lo, et al. (2007). "Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment." Postgraduate medical journal **83**(980): 384-388.
- Thompson, L. H. and C. L. Parish (2013). "Transplantation of fetal midbrain dopamine progenitors into a rodent model of Parkinson's disease." Methods in molecular biology **1059**: 169-180.
- Tolosa, E., C. Gaig, et al. (2009). "Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease." Neurology **72**(7 Suppl): S12-20.
- Tolosa, E., G. Wenning, et al. (2006). "The diagnosis of Parkinson's disease." Lancet neurology **5**(1): 75-86.

- Tomlinson, C. L., S. Patel, et al. (2013). "Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease." The Cochrane database of systematic reviews **9**: CD002817.
- Tsipouras, M. G., A. T. Tzallas, et al. (2011). "On automated assessment of Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease." Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference **2011**: 2679-2682.
- Twelves, D., K. S. Perkins, et al. (2003). "Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **18**(1): 19-31.
- Ulusoy, A., G. Sahin, et al. (2010). "Presynaptic dopaminergic compartment determines the susceptibility to L-DOPA-induced dyskinesia in rats." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **107**(29): 13159-13164.
- van de Loo, S., U. Walter, et al. (2010). "Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **81**(10): 1087-1092.
- van der Hoek, T. C., B. A. Bus, et al. (2011). "Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender." Journal of the neurological sciences **310**(1-2): 220-224.
- van Rooden, S. M., W. J. Heiser, et al. (2010). "The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **25**(8): 969-978.
- Varanese, S., Z. Birnbaum, et al. (2011). "Treatment of advanced Parkinson's disease." Parkinson's disease **2010**: 480260.
- Vidailhet, M., A. M. Bonnet, et al. (1994). "Do parkinsonian symptoms and levodopa-induced dyskinesias start in the foot?" Neurology **44**(9): 1613-1616.
- Vlaar, A., A. Hovestadt, et al. (2011). "The treatment of early Parkinson's disease: levodopa rehabilitated." Practical neurology **11**(3): 145-152.
- Wachtel, H. (1991). "Antiparkinsonian dopamine agonists: a review of the pharmacokinetics and neuropharmacology in animals and humans." Journal of neural transmission. Parkinson's disease and dementia section **3**(3): 151-201.
- Walter, U. (2013). "How to measure substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease: detailed guide with video." Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine **32**(10): 1837-1843.
- Walter, U., J. Hoepfner, et al. (2007). "Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders." Brain : a journal of neurology **130**(Pt 7): 1799-1807.
- Walter, U., D. Skoloudik, et al. (2010). "Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease." Journal of the neurological sciences **289**(1-2): 123-127.
- Walter, U., M. Wittstock, et al. (2002). "Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease." Journal of neural transmission **109**(2): 191-196.
- Weintraub, D., P. J. Moberg, et al. (2003). "Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease." Journal of geriatric psychiatry and neurology **16**(3): 178-183.
- Wenning, G. K., I. Litvan, et al. (2011). "Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **26**(6): 1083-1095.
- Wirdefeldt, K., H. O. Adami, et al. (2011). "Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence." European journal of epidemiology **26** Suppl 1: S1-58.

- Wollenweber, F. A., R. Schomburg, et al. (2011). "Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner--results from a longitudinal study on 500 subjects." Psychiatry research **191**(3): 212-216.
- Wooten, G. F., L. J. Currie, et al. (2004). "Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?" Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **75**(4): 637-639.
- Wu, R. M., H. C. Chiu, et al. (1993). "Risk factors on the occurrence of response fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease." Journal of neural transmission. Parkinson's disease and dementia section **5**(2): 127-133.
- Yamanishi, T., H. Tachibana, et al. (2013). "Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease." Internal medicine **52**(5): 539-545.
- Yang, S., M. Sajatovic, et al. (2012). "Psychosocial interventions for depression and anxiety in Parkinson's disease." Journal of geriatric psychiatry and neurology **25**(2): 113-121.
- Zimmerman, M., J. B. McGlinchey, et al. (2006). "Diagnosing major depressive disorder introduction: an examination of the DSM-IV diagnostic criteria." The Journal of nervous and mental disease **194**(3): 151-154.

## **6. Erklärungen zum Eigenanteil**

### **6.1. Studie 1**

In beiden Untersuchungsjahren war es Aufgabe der Doktorandin die Patienten zu rekrutieren, einzubestellen und über die Studie zu informieren. Im Rahmen der Untersuchung führte sie, nach ausführlicher Anleitung durch den betreuenden Arzt, die Anamnese und klinische Untersuchung der Probanden durch. Der TCS wurde nach einer Voruntersuchung durch die Doktorandin von erfahrenen Ärzten der Neurologischen Abteilung nachkontrolliert und bewertet. Nach Abschluss der Studie waren Dateneingabe und statistische Analyse ebenfalls Aufgabe der Doktorandin.

### **6.2. Studie 2**

Studie 2 wurde von der Doktorandin unter Mithilfe und Aufsicht der Betreuerin selbstständig konzipiert und umgesetzt. Die Durchführung der Studie durch die Doktorandin beinhaltete das Verfassen des Ethikantrages, Rekrutierung und Einbestellung der IPS-Probanden, Erhebung des vollständigen Untersuchungsprotokolls sowie Dateneingabe und statistische Analyse.



## 7. Veröffentlichungen

### 7.1. Abstracts

#### *Studie 1:*

*Veröffentlicht im Rahmen des „International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders“ in Dublin, 2012*

### **Risk factors for the development of Levodopa-induced dyskinesia**

Eva Schäffer<sup>1</sup>, Heiko Huber<sup>1</sup>, Inga Liepelt-Scarfone<sup>1,2</sup> & Daniela Berg<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hertie Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurodegeneration, University of Tuebingen, Germany

<sup>2</sup>German Center of Neurodegenerative Diseases (DZNE), Germany

*Objective:* To longitudinally evaluate risk factors, in main focus depression markers, in their potential influence to predict the onset of dyskinesia in Parkinson's disease (PD).

*Background:* In the pharmacological therapy of PD, Levodopa- induced dyskinesia (LID) are one of the most severe side-effects with a considerable influence on the patients' quality of life. Risk factors and pathological processes promoting the development of dyskinesia are not fully understood yet, but there is some evidence that the serotonergic transmitter system might be partly responsible for the occurrence of LID.

*Methods:* 100 PD patients with a disease duration longer than 5 years and no signs of dyskinesia at baseline assessment were included. Motor performance (e.g. Hoehn&Yahr stage, UPDRS I-IV), medication, severity of depression (BDI,

PHQ-D), the lifetime prevalence of depression (according to ICD-10 criteria), patients quality of life (PDQ-39, EQ-5D) and echogenicity of the midbrain raphe on transcranial ultrasound were recorded. Patients were re-examined for the onset of dyskinesia (defined by the Unified Dyskinesia Rating Scale) after one year.

*Results:* At one year follow-up (11.8, 9-20 months) 20 patients had developed dyskinesia. They showed higher scores on the UPDRS-IV (resulting from motor fluctuations) and were more often medicated with COMT-Inhibitors at baseline assessment. Neither prevalence or severity of depression nor quality of life ( $p > 0.05$ ) indicated future onset of dyskinesia in our group.

*Conclusion:* Depression or quality of life assessments do not predict the development of dyskinesia within one year. However, as previously reported, motor fluctuations might be the first sign of LID.

### **Studie 2:**

***Veröffentlicht im Rahmen des "International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders" in Stockholm, 2014***

## **Quantitative Motor Assessment of dyskinesias in Parkinson's disease**

Eva Schaeffer<sup>1</sup>, Inga Liepelt-Scarfone<sup>1</sup>, Walter Maetzler<sup>1,2</sup>, Christian Sass<sup>3</sup>, Ralf Reilmann<sup>3,4</sup>, Daniela Berg<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurodegeneration, Hertie Institute of Clinical Brain Research, University of Tübingen, Germany

<sup>2</sup>German Center of Neurodegenerative Diseases (DZNE), Germany

<sup>3</sup>Department of Neurology, University of Muenster, Germany

<sup>4</sup>George-Huntington-Institute, Muenster, Germany

*Objective:* To define the most promising measures of the “Q-Motor” (quantitative motor) system detecting levodopa-induced dyskinesias (LID) in Parkinson’s disease (PD).

*Background:* Although LID are one of the most cumbersome complications of dopaminergic treatment in PD, there is no widely accepted assessment tool that evaluates LID quantitatively. Such devices may add to the sensitivity and reliability of clinical trials assessing novel treatments of LID.

*Methods:* In this study PD patients were separated into three groups according to their M-AIMS-Score (Modified Abnormal Involuntary Movement Scale): PD patients without dyskinesias ( $PD^{LID-}$ ,  $n = 17$ ), with slight dyskinesias ( $PD^{LID+}$ ,  $n = 15$ ) and with severe dyskinesias ( $PD^{LID++}$ ,  $n = 15$ ). All patients performed a grip-lift-task, which objectively measures involuntary movements of the upper extremity by means of an 3D-position sensor (Reilmann et al., 2011). An explorative analysis to identify measures detecting LIDs was performed with 5  $PD^{LID-}$  and 5  $PD^{LID++}$  patients; these measures were then used in the remaining patients to assess the accuracy of the system to differentiate LID.

*Results:* The measures “Orientation Index” and “Position Index” (Reilmann et al., 2011) of the grip-lift-task were identified as the parameters that best differentiate  $PD^{LID++}$  from  $PD^{LID-}$  in the training cohorts. The area under the ROC curve (AUC) in the validation cohorts yielded 0.809 for the differentiation of  $PD^{LID-}$  vs.  $PD^{LID++}$  (sensitivity 87.5%, specificity 87.5%), 0.852 for the differentiation of  $PD^{LID-}$  vs.  $PD^{LID+}$  patients (sensitivity 90.9%, specificity 65.9%), and 0.830 for the differentiation of  $PD^{LID+}$  and  $PD^{LID++}$  (AUC 0.830, sensitivity 87.5%, specificity 60.2%).

*Conclusion:* The “Orientation Index” and “Position Index” of the Q-Motor assessment are sensitive, easy to apply and non-invasive measures for the objective assessment of occurrence and severity of LID. Our results encourage further exploration of these pre-calibrated systems in multicenter studies to reduce inter-rater and inter-site variability.

## 7.2. Publikationen

***In Zusammenhang mit dieser Doktorarbeit wird in Kürze die folgende Publikation veröffentlicht:***

Schaeffer, E., Pilotto, A., Berg, D. Pharmacological Strategies for the Management of Levodopa-Induced Dyskinesia in Patients with Parkinson's Disease. CNS Drugs 2014. [accepted for publication]

**Die Ergebnisse aus Studie 2 dieser Doktorarbeit wurden in folgender Publikation zusammengefasst und befinden sich aktuell in der Revision:**

Schaeffer, E., Maetzler, W., Liepelt-Scarfone, I, Sass, C., Reilmann, R., Berg, D. Quantitative Motor Assessment of Dyskinesias in Parkinson's disease. [currently under review for the European Journal of Neurology]

## 8. Anhang

### 8.1. Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Ätiopathologisches Konzept bei IPS

**Abbildung 2:** Dopaminmetabolismus bei Gabe von Levodopa im Rahmen des IPS

**Abbildung 3:** Zusammenfassende Darstellung des aktuellen Verständnisses von LID

**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der mesencephalen Ebene

**Abbildung 5:** Darstellung der im mesencephalen Hirnstamm sichtbaren Strukturen

**Abbildung 6:** TCS-Bild mit Darstellung von Mesencephalon, Substantia nigra und Nucleus ruber

**Abbildung 7:** TCS-Bild mit Darstellung der Raphe

**Abbildung 8:** Schematische Darstellung der Messebene des 3. Ventrikels

**Abbildung 9:** TCS-Bild mit Darstellung des 3. Ventrikels und des Seitenventrikels

**Abbildung 10:** Übersicht zu Studie 1

**Abbildung 11:** Übersicht der eingeschlossenen Probanden

**Abbildung 12:** Progression motorischer Parameter sowie der täglichen L-Dopa Dosis im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Abbildung 13:** Progression sonographischer Parameter zur SN im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Abbildung 14:** Progression sonographischer Parameter der Ventrikel im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Abbildung 15:** Progression anamnestischer Parameter mit Bezug zur Depression im Vergleich der Gruppen LID- und LID+ (quantitative Parameter)

**Abbildung 16:** Progression anamnestischer Parameter mit Bezug zur Depression im Vergleich der Gruppen LID- und LID+ (dichotome Parameter) und der sonographischen Darstellung der Raphe

**Abbildung 17:** Schematische Darstellung der Vorrichtung zur *Greif-Hebe-Kraft*

**Abbildung 18:** Schematische Darstellung der Vorrichtung aus *Tippen*

**Abbildung 19:** Darstellung der Parameter aus *Tippen*

**Abbildung 20:** Übersicht zu Studie 2

**Abbildung 21:** Aufbau der Datenanalyse im Explorativen und Diskriminativen Studienteil

**Abbildung 22:** ROC-Kurve von  $PD^{LID-}$  gegen  $PD^{LID++}$

**Abbildung 23:** ROC-Kurve von  $PD^{LID-}$  gegen  $PD^{LID++}$

**Abbildung 24:** ROC-Kurve von  $PD^{LID+}$  gegen  $PD^{LID++}$

## 8.2. Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Charakterisierung von Studienabbrechern und –teilnehmern

**Tabelle 2:** Allgemeine epidemiologische und motorische Parameter bei Erstuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Tabelle 3:** Medikation zur Therapie des IPS bei Erstuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Tabelle 4:** Allgemeine sonographische Parameter bei Erstuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Tabelle 5:** Anamnestische und sonographische Parameter mit Bezug zur Depression bei Erstuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Tabelle 6:** Antidepressive Medikation bei Erstuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Tabelle 7:** Allgemeine motorische Parameter bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Tabelle 8:** Medikation zur Therapie des IPS bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Tabelle 9:** Allgemeine sonographische Parameter bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Tabelle 10:** Anamnestische und sonographische Parameter mit Bezug zu Depression bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID- und LID+

**Tabelle 11:** Antidepressive Medikation bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich der Gruppen LID+ und LID-

**Tabelle 12:** Progression motorischer Parameter sowie der Medikation zur Therapie des IPS im Vergleich der Gruppen LID+ und LID-

**Tabelle 13:** Progression anamnestischer Parameter mit Bezug zur Depression im Vergleich der Gruppen LID- und LID+ (quantitative Parameter)

**Tabelle 14:** Progression anamnestischer Parameter mit Bezug zur Depression im Vergleich der Gruppen LID- und LID+ (dichotome Parameter)

**Tabelle 15:** Charakterisierung der Kohorte (Kontrollen, PD<sup>LID-</sup> und PD<sup>LID+/++</sup>)

**Tabelle 16:** Charakterisierung der Kohorte (PD<sup>LID+</sup> und PD<sup>LID++</sup>)

**Tabelle 17:** Explorativer Studienteil – Statistische Analyse aller Parameter (Teil 1)

**Tabelle 18:** Explorativer Studienteil – Statistische Analyse aller Parameter (Teil 2)

**Tabelle 19:** ROC-Analyse von Orientierungs- und Positionsindex im Vergleich der Gruppen PD<sup>LID-</sup>, PD<sup>LID+</sup> und PD<sup>LID++</sup>

**Tabelle 20:** ROC-Analyse von Orientierungs- und Positionsindex im Vergleich der Gruppen PD<sup>LID+</sup> und PD<sup>LID++</sup> und der Kontrollgruppe

**Tabelle 21:** Korrelationen der diskriminativen Q-Motor Parameter mit den erhobenen LID – Skalen

### Danksagung

Mein ganz besonderer Dank geht an Frau Prof. Dr. Daniela Berg, die in mir die Freude an der Neurologie geweckt hat. Mit ihrer unerschöpflichen Motivation und Warmherzigkeit hat sie mir über viele anstrengende Phasen der Doktorarbeit hinweggeholfen und den Blick fürs Wesentliche eröffnet.

Für die Ideenentwicklung und die große Unterstützung bei meiner ersten Studie möchte ich zudem meinem Betreuer Heiko Huber sehr danken, ohne den diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Ebenfalls von ganzem Herzen dankbar für Freundschaft und Beistand bin ich Frau Dr. Inga Liepelt-Scarfone. Sie leistete großartige, unersetzliche Hilfe in ganz entscheidenden Phasen dieser Doktorarbeit. Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung Neurodegeneration für die stets freundliche und zuvorkommende Hilfe bedanken. Zu nennen sind hier insbesondere Prof. Dr. Walter Mätzler (für grundlegende Ideen und Hilfestellungen mit der Q-Motor Arbeit), Katharina Gauss, Tanja Heger, Ina Posner, Bettina Faust, Isabel Wurster, Karin Srulijes, Kathrin Brockmann, Jana Godau und Alexandra Gaenslen.

Letztendlich entscheidend für die Realisierung dieser Studie waren zudem die vielen motivierten Patienten und Angehörigen. Ihre Bereitschaft, oft lange Wege und Untersuchungen für einen Fortschritt der Wissenschaft in Kauf zu nehmen, ist von unschätzbarem Wert.

Nicht nur diese Arbeit, sondern auch das Medizinstudium wäre mir ohne meine Eltern und meine Schwester Sarah nicht gelungen. Für alles, was ihr mir an Werten und Liebe mit auf den Weg gegeben habt, werde ich nie genug danken können.