

Hyposmie in Assoziation zu Risikofaktoren und prodromal
Markern für Morbus Parkinson in einer Population älter als
50 Jahre.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ngamsri, Theofanis

2016

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg
2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Garaschuk
Tag der Disputation: 22.07.2016

Inhalt

Abbildungsverzeichnis

Diagrammverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1.	Einleitung	12
1.1	Das Parkinson Syndrom.....	12
1.1.1	Definition.....	12
1.1.2	Epidemiologie	13
1.1.3	Pathophysiologie	13
1.2	Diagnostik	14
1.3	Risikofaktoren für ein iPS	16
1.3.1	Alter	17
1.3.2	Geschlecht.....	18
1.3.3	Familienanamnese und Rauch-Verhalten.....	18
1.3.4	Hyperechogenität der SubstantiaNigra	18
1.4	Prodromal Marker.....	19
1.4.1	Motorische Zeichen in der prodromal Phase	19
1.4.2	Nicht motorische Zeichen in der prodromal Phase	20
1.5	Fragestellung	23
2.	Material und Methoden.....	25
2.1	Die Studie.....	25
2.2	Ethikvotum	26
2.3	Probandenkollektiv	27
2.3.1	Einschlusskriterien.....	27

2.3.2	Ausschlusskriterien.....	27
2.3.3	Untersuchungen in der TREND-Studie.....	28
2.4	Neurologische Anamnese und Erhebung von demographischen Daten	28
2.5	Neurologische Untersuchung.....	28
2.6	Erhebung von prodromal Markern für die Gruppeneinteilung.....	29
2.6.1	Depression	29
2.6.2	RBD.....	32
2.7	Riechtest (*)	33
2.7.1	Schwellentest (*).....	33
2.7.2	Diskrimination (*)	35
2.7.3	Identifikation (*).....	36
2.7.4	TDI (*).....	36
2.8	Weitere prodromal Marker und Risikofaktoren	36
2.8.1	Obstipation	36
2.9	Transkranielle Sonographie	37
2.10	Statistik	38
2.11	Beteiligung des Doktoranden	38
3.	Ergebnisse	40
3.1	Ausgeschlossene Probanden.....	40
3.2	Fehlende Werte.....	42
3.2.1	Risikofaktoren	42
3.2.2	Prodromal Marker	43
3.3	Ermittlung der zu verwendenden Hyposmie-Bestimmungsmethode(*)	44
3.4	Charakterisierung der in dieser Arbeit verwendeten Kohorte	52
3.5	Charakterisierung der Hyposmiker und Normosmiker (*).....	57

3.5.1	Allgemein.....	57
3.5.2	Risikofaktoren.....	58
3.5.3	Prodromal Marker.....	62
4.	Diskussion.....	67
4.1	Hyposmie-Bestimmung.....	68
4.2	Risikofaktoren.....	69
4.3	Prodromal Marker.....	72
4.4	Limitationen.....	73
4.5	Schlussfolgerung.....	74
5.	Zusammenfassung.....	75
6.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	78
7.	Literaturverzeichnis.....	78
8.	Anhang.....	85
9.	Danksagung.....	104
10.	Lebenslauf.....	104

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Risikofaktoren und Prodromal Marker für iPS	17
Abb. 1.2: Studienablauf	26
Abb. 1.3: Schwellentest der Sniffin Sticks, Durchführung.....	34
Abb. 1.4: Schwellentest der Sniffin Sticks, Auswertung	35
Abb. 1.5: Transkranielle Sonographie in der mesencephallen Einstellung.....	38
Abb. 1.6: TREND-Studie	52

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1.1: Verteilung der TDI-Werte in der Gesamtkohorte.....	48
Diagramm 1.2: Verteilung der Schwellenwerte in der Gesamtkohorte	49
Diagramm 1.3: Verteilung der Diskriminationsergebnisse in der Gesamtkohorte	50
Diagramm 1.4: Verteilung der Identifikationsergebnisse in der Gesamtkohorte	51
Diagramm 1.5: Risikofaktoren. Häufigkeit im Gesamtkollektiv	56
Diagramm 1.6: Prodromal Marker in der Gesamt-Kohorte einzeln betrachtet. .	57
Diagramm 1.7: Risikofaktoren. Häufigkeit prozentual in den Gruppen (Hyposmiker / Normosmiker).....	60
Diagramm 1.8: Positive prodromal Marker in den Gruppen Hyposmiker und Normosmiker	64

Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1: permanente und aktuelle Riechstörung aufgrund organischer Ursache. RV: Riechverlust.....	41
Tab. 1.2: Ausgeschlossene Probanden. Charakterisiert nach diversen Parametern.....	42
Tab. 1.3: Gültige Werte in den Variablen der Risikofaktoren unter den berücksichtigten 670 Probanden. 1. Alter, 2. Geschlecht, 3. Beurteilung Echogenität der SN (SN), Beurteilung der Familienanamnese bezüglich PD (FAPD)	43
Tab. 1.4: Gültige Werte in den Variablen der prodromal Marker unter den berücksichtigten 670 Probanden. 1. Hyposmie (HYP), 2. Depression (DEP), 3. REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD), 4. Mildes kognitives Defizit (MCI), 5. Milde Parkinson Zeichen (MPS).....	43
Tab. 1.5: Hyposmie-Bestimmung durch den Identifikationstest (Cut-Off 12)....	44
Tab. 1.6: Anzahl der Hyposmiker und Normosmiker im Geschlechtervergleich. Hyposmie mittels des Identifikationstest bestimmt (Cut-Off 12 Stifte)	45
Tab. 1.7: Hyposmie-Bestimmung durch den TDI-Wert (Cut-Off 30.3). Alter wurde nicht berücksichtigt	45
Tab. 1.8: Anzahl der Hyposmiker und Normosmiker im Geschlechtervergleich. Hyposmie mittels des TDI-Wertes bestimmt (Cut-Off 30.3). Alter wurde nicht berücksichtigt	46
Tab. 1.9: Hyposmie-Bestimmung durch den TDI-Wert (Cut-Off 30.3). TDI ist alterskorrigiert. Als hyposmisch gelten diejenigen Probanden welche sich unterhalb der 10. Percentile in der entsprechenden Altersstufe sich befinden .	46
Tab. 1.10: Hyposmie-Bestimmung mittels der drei Methoden. 1. Mittels des Identifikationstests (Cut-Off 12 Stifte) (Identifikation 12). 2. Mittels des TDI-Wertes (Cut-Off 30.3) (TDI 30.3). 3. Mittels des TDI-Wertes welcher alterskorrigiert ist (TDI unterhalb der 10. Perzentile in der entsprechenden Altersstufe) (TDI alterskorrigiert)	47
Tab. 1.11: Demographische und klinische Parameter der in dieser Arbeit analysierten Gesamtkohorte. Daten werden präsentiert mit dem Median (Varianz) und Frequenz.....	53

Tab. 1.12: Anzahl der Risikofaktoren und prodromal Marker in der Gesamtkohorte. Mit den jeweiligen Prozentangabe in Bezug auf die Gesamtgruppe der Risikofaktoren bzw. der prodromal Marker	55
Tab. 1.13: Anzahl und Anteil der einzelnen Risikofaktoren in der Gesamtkohorte der Studie.	55
Tab. 1.14: Anzahl und Anteil der einzelnen prodromal Marker in der Gesamtkohorte der Studie	57
Tab. 1.15: Vergleich Hyposmiker mit den Normosmikern in diversen Parametern.....	58
Tab. 1.16: Demographische und klinische Parameter der Hyposmiker versus Normosmiker (eingeteilt nach alterskorrigierten TDI) bezüglich der untersuchten Risikofaktoren. Daten werden präsentiert mit dem Median (Varianz) und Frequenz.	59
Tab. 1.17: Anzahl der Risikofaktoren für iPS in Assoziation mit der Hyposmie in der TREND-Kohorte. Vergleich aller Gruppen mit der Gruppe ohne Risikofaktoren (P-Wert 0 vs alle). In der letzten Spalte Vergleich der Gruppe mit einem Risikofaktor mit allen Gruppen (P-Wert 1 vs alle)	61
Tab. 1.18: Anzahl der Risikofaktoren für iPS in Assoziation mit der Hyposmie in der TREND-Kohorte. Die Anzahl ist in zwei Gruppen Gruppen aufgeteilt (mit je max. einen Faktor und zwei oder mehr Faktoren).....	62
Tab. 1.19: Demographische und klinische Parameter der Hyposmiker und Normosmiker (eingeteilt nach dem alterskorrigierten TDI) bezüglich der untersuchten prodromal Marker. Daten werden präsentiert mit dem Median (Varianz) und Frequenz.....	63
Tab. 1.20: Anzahl der prodromal Marker für iPS in Assoziation mit der Hyposmie in der TREND-Kohorte	64
Tab. 1.21: Anzahl der prodromal Marker für iPS in Assoziation mit der Hyposmie in der TREND-Kohorte. Unter den prodromal Markern ist Hyposmie exkludiert.....	65
Tab. 1.22: Anzahl der prodromal Marker für iPS in Assoziation mit der Hyposmie in der TREND-Kohorte. Die Anzahl ist in zwei Gruppen Gruppen (mit	

je max. einen Faktor und zwei oder mehr Faktoren). Unter den prodromal
Markern ist Hyposmie exkludiert 66

Abkürzungsverzeichnis

A

AD: Alzheimer Demenz 13

ADS-L: Allgemeine Depressionsskala 30

B

BDI: BecksDepressionsinventar 30

bzw.: beziehungsweise 54, 66

C

ca.: circa 13

CT: Computertomographie 16

D

d.h.: dasheisst 33

DDs: Differenzialdiagnosen 15

DNA: "deoxyribonucleicacid" 15

DNS: Desoxyribonukleinsäure 15

DSM-IV: Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders, Version 1994 30

F

FAPD: Familienanamnese für das Parkinson Syndrom 19

G

GDS: Geriatriische Depressionsskala 30

ggf.: gegebenenfalls 13

I

ICD-10: International Statistical ClassificationofDiseasesandRelatedHealth Problems, Version 2012 30

iPS*Sidiopathisches Parkinson Syndrom*

M

MMSE: "Mini-Mental-State-Examination" 41

MPS: „Mild parkinsonian Signs“ 20

MRT: Magnetresonanztomographie 16

P

PET: Positronen Emissions Tomographie 16

PRIPS: „prospective validation of risk markers for Parkinson disease“ 21

PS: Parkinson Syndrom 15

R

RBD: Rapid-Eye-Movement-Schlaf-Verhaltensstörung 23

RBDSQ: „REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire“ 32

REM: "Rapid-Eye-Movement" 13

S

SN: Substantia nigra 13; Substantia nigra 17

SPECT: „Single Photon Emission Computed Tomography“ 16

T

TCS: Transcranielle Sonographie 16

TDI: „Threshold Discrimination Identification“ 37

TREND: Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration 21

U

UMSARS: "Unified Multiple System Atrophy Rating Scale" 37

UPDRS III: motorischen Teil der Unified Parkinson Disease Rating Scale 29

Z

z.B.: zum Beispiel 14

1. Einleitung

1.1 Das Parkinson Syndrom

1.1.1 Definition

Mit der steigenden Lebenserwartung nimmt die Bedeutung von neurodegenerativen Erkrankungen wie des Parkinson Syndroms und der Alzheimer Demenz weiter zu. Die Prävalenz dieser Erkrankungen steigt weiter an (de Rijk et al. 1995; de Rijk et al. 2000). Aus diesem Grund spielen diese Erkrankungen eine wichtige Rolle im Gesundheitssystem und tragen einen wesentlichen Teil zu den Gesundheitskosten bei.

Beschrieben wurde das Parkinson Syndrom (PS), heute als idiopathisches Parkinson Syndrom (iPS) bekannt, erstmals durch James Parkinson (1755-1824). Im Jahre 1817 beschrieb er es, mit der Symptomtrias Rigor, Tremor und Bradykinese. Veröffentlicht wurde es in „an assay on the Shaking Palsy“ 1817. Früher war es auch bekannt, als Schüttellähmung. Heutzutage zählt ebenso die posturale Instabilität als Symptom dazu. Weitere fakultative Symptome sind Störungen des vegetativen Nervensystems, Depression und neuropsychologische Auffälligkeiten. Heutzutage ist bekannt, dass es prämotorische Zeichen, sogenannte prodromal Marker für das iPS gibt, wie die Depression (Leentjens et al. 2003a), die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Postuma et al. 2009b), und die Hyposmie (Berendse and Ponsen 2006a). Diese treten viele Jahre vor der Diagnosestellung der Erkrankung in der präklinischen Phase auf.

Die große Bedeutung liegt in der Früherkennung. Die Erkrankung ist sowohl zeitig zu diagnostizieren, als auch zu behandeln, um möglichst den neurodegenerativen Prozess zu bremsen und ggf. aufzuhalten. 60% der Nervenzellen der Substantia nigra (SN) pars compacta sind bereits bei der Diagnosestellung degeneriert (Agid 1991) und der Dopamingehalt des striatalen Systems ist um ca. 80% vermindert.

1.1.2 Epidemiologie

Beim iPS steigt, mit der Zunahme des Risikofaktors Alter, auch die Prävalenz der Erkrankung. So ist die Prävalenz bei 55jährigen bei 1.5% und bei 75jährigen bereits 3.5%. Die Inzidenz beträgt 80-120/100.000 Einwohner (de Rijk et al. 1997). Zudem zählt das iPS zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen und ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Berg 2006).

1.1.3 Pathophysiologie

Die Entwicklung eines iPS ist multifaktoriell bedingt. Dabei spielen polygenetische Faktoren eine Rolle, unter dem Einfluss von autoimmunen, aber auch inflammatorischen, ischämischen, toxischen, sowie infektiösen Prozessen (Schapira 2009, 2011; Schapira and Jenner 2011).

Der pathophysiologische Mechanismus, der verantwortlich ist für die Entwicklung der motorischen Symptome, die zur Diagnose des iPS führen, ist der Untergang der melaninhaltigen Nervenzellen in der Pars compacta der SN. Dies führt zur Reduktion von Dopamin in den nigrostriatalen Bahnen (Hornykiewicz and Kish 1987). Sobald ein Anteil von ca. 60% dieser Zellen degeneriert ist, und der Dopaminanteil um ca. 80% abgenommen hat, kommt es zur Entwicklung der motorischen Symptome, welche James Parkinson 1817 beschrieben hatte. Denn ab diesem Anteil, lässt sich durch Kompensationsmechanismen (z.B. Erhöhung der Dopaminproduktion anderer Neurone) dieser Verlust nicht mehr ausgleichen (Riederer and Wuketich 1976).

Die Ursache für die selektive Degeneration der dopaminergen Neurone ist noch nicht ganz geklärt. Hierzu gibt es bereits mehrere Theorien, welche jeweils einzelne Aspekte erklären. Beispielhaft sei hier die Theorie des oxidativen Stresses genannt. Hierbei werden die Neurone, durch vermehrte Anhäufung von freien Radikalen (wie Superoxidradikale, Hydroxyradikale, Wasserstoffperoxid oder Stickoxid) geschädigt. Diese sollen entstehen, über die vermehrte Anhäufung von Eisenionen, über die Fenton-Reaktion (Jenner et al.

1992). Dadurch wird die Zellmembran durchgängiger, die Kalziumhomöostase wird gestört, Interaktionen mit der DNA finden statt und schließlich, degeneriert das Neuron (Youdim et al. 1993). Für diese Theorie wird postuliert, dass die Kompensationsmechanismen zur Reduktion der freien Radikale nicht genügen (Gerlach et al. 1994). Zudem kommt es zur Anhäufung von α -Synuclein (Eriksen et al. 2003; Periquet et al. 2007).

In der Histopathologie lassen sich beim iPS die sogenannten Lewy-Körper darstellen, welche zytoplasmatische Einschlusskörper sind und aus Ubiquitin, Neurofilamente und dem Protein α -Synuclein bestehen (Jellinger 2003, 2007, 2010).

1.2 Diagnostik

Die Diagnose eines iPS wird anhand der klinischen Kriterien gestellt. Im Weiteren muss ein symptomatisches PS sowie andere häufige Differenzialdiagnosen (DDs) ausgeschlossen werden. Danach folgend wird darauf geachtet, ob Symptome eines nicht idiopathischen PS vorliegen, dann ob eine familiäre Form vorliegt und schließlich, wird darauf geachtet, dass weiterführende Untersuchungen dies bestätigen, um die Diagnose zu erhärten.

Die klinischen Kriterien des iPS beinhalten die Bradykinese, welche eine Verlangsamung beim Beginn und der Durchführung willkürlicher Bewegungen ist, sowie mindestens eines der folgenden drei Symptome. Zum einen den muskuläre Rigor, zum anderen den Ruhetremor, wobei dieser eine Frequenz von 4-6 Herz haben sollte, in Ruhe auftritt und bei Bewegungen abnimmt, und letztlich, kann eine posturale Instabilität vorliegen. Diese darf jedoch nicht durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar sein.

Anamnestisch sollte auf DDs und damit Ausschlusskriterien geachtet werden, welche ein iPS ausschließen. Diese wären beispielsweise ein medikamentös-induziertes PS. Medikamente, welche ein iPS imitieren können, sind

beispielsweise Neuroleptika, andere Dopaminrezeptorblocker, Valproinsäure oder auch Kalziumantagonisten. Eine weitere DD könnte ein zerebraler Tumor oder ein Hydrocephalus communicans sein. Deshalb sollte jeder Parkinson Patient im Laufe der Erkrankung ein Bild vom Gehirn bekommen (CCT oder MRT). Weitere DDs können beispielsweise auch rezidivierende Schädel-Hirn-Traumata oder eine nachgewiesene Enzephalitis in der Anamnese sein. (Guideline DGN September 2012 Parkinson-Syndrome Diagnostik und Therapie). Auch eine Subcorticale vaskuläre Enzephalopathie kann klinisch wie eine Parkinsonerkrankung aussehen.

Weitere diagnostische Untersuchungen werden hinzugezogen, um die Diagnose zu erhärten oder auszuschließen. Diese sind neben der klinischen Untersuchung und Anamnese bildgebende Verfahren, wie Positronen Emissions Tomographie (PET)- und „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT)-Untersuchung, welche die Veränderungen im nigrostriatalen System darstellen (Brooks et al. 1990; Ishikawa et al. 1996; Morrish et al. 1995, 1996b, 1996a). Diese Methode stellt bisher auch die einzige Möglichkeit dar, den degenerativen Prozess im nigrostriatalen System darzustellen noch bevor die Symptome eines manifesten iPS klinisch auftauchen und die Diagnose gestellt werden kann (Brooks 1998). Weitere bildgebende Untersuchungen, wie die Computertomographie (CT), oder die Magnetresonanztomographie (MRT) werden durchgeführt, um weitere Erkrankungen auszuschließen, welche klinisch das iPS imitieren können, z.B. Hydrocephalus. Jedoch können diese Methoden, aufgrund der hohen Kosten, der geringen Verfügbarkeit und teilweise der Radioaktivität nicht als Screeningmethode eingesetzt werden. Eine weitere wichtige, und Gegenstand aktueller Forschung, ist die transkranielle B-Mode Sonographie (TCS).

Der große Vorteil der TCS liegt mitunter in der einfachen und kostengünstigen Durchführung, bei aktuell immer weiter steigenden Gesundheitskosten für die Gesellschaft. Anfänglich wurde diese Methode zur Beurteilung des zerebralen Blutflusses, arteriellen Stenosen oder Gefäßverschlüssen nach Ischämien 1990 beschrieben (Schoning et al. 1989; Bogdahn et al. 1990; Becker et al.

1991b, 1991a). Mit der TCS können auch Hirntumore sichtbar gemacht werden (Becker et al. 1991b; Becker et al. 1994). Bei Patienten mit Unipolarer Depression hat sich durch die TCS gezeigt, dass sich die Hirnstamm-Raphe in der Echogenität, als vermindert darstellt (Becker et al. 1995).

Im Falle von iPS-Patienten hat sich durch diese Methode gezeigt, dass die Echogenität der SN verändert ist (Becker et al. 1995; Berg et al. 2001a; Walter et al. 2002). Wobei 90% der iPS-Patienten eine angehobene Echogenität der SN aufweisen, die in der Regel kontralateral zu der klinisch stärker betroffenen Seite stärker ausgeprägt ist (Berg et al. 2001b; Walter et al. 2002). Aber auch ca. 10% der gesunden Menschen zeigen diese Veränderung. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass diese Veränderung einen Vulnerabilitätsfaktor, für die Schädigung des nigrostriatalen Systems, darstellt (Berg et al. 1999). Zudem hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit einer neuroleptischen Pharmakotherapie und einer hyperechogenen SN häufiger extrapyramidale Störungen auftreten (Berg et al. 2001a).

1.3 Risikofaktoren für ein iPS

Wichtig ist zu unterscheiden, ob es sich bei den Merkmalen die einer Parkinsonerkrankung vorausgehen, um einen Risikofaktor handelt oder einen prodromal Marker. Wobei man von einem Risikofaktor spricht, bei Merkmalen die es wahrscheinlicher machen, an einem idiopathischen PS zu erkranken. Diese wären beispielsweise das Alter (de Rijk et al. 2000), das Geschlecht (Baba et al. 2005), die positive Familienanamnese (Siderowf et al. 2007), und die hyperechogene SN (Berg et al. 2011). Es liegt aber noch kein neurodegenerativer Prozess vor.

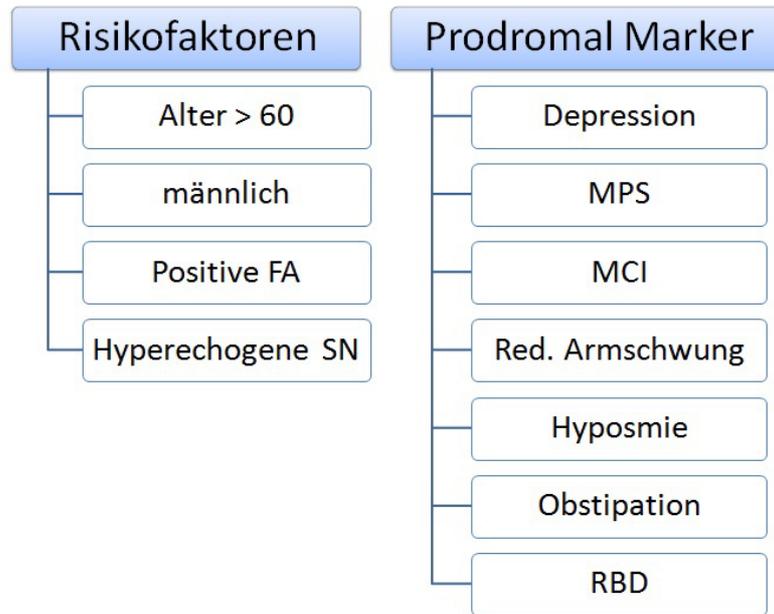


Abb. 1.1: Risikofaktoren und prodromal Marker für iPS

Positive FA: Positive Familienanamnese für Neurodegeneration,
 Hyperechogene SN: Hyperechogene Substantia Nigra, MPS: mild parkinsonian
 signs, MCI: mild cognitive impairment, Red. Armschwung: Reduzierter
 Armschwung, RBD: REM-Schlaf-Verhaltensstörung

1.3.1 Alter

Das stellt sich als einer der wichtigsten Risikofaktoren dar, da mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines iPS steigt. Und zwar steigt das Risiko stetig bis zum Alter von 89 Jahren. Im 10. Lebensjahrzehnt sinkt es wieder ab(Driver et al. 2009). In einer größeren multizentrischen Studie hat sich gezeigt, dass die Prävalenz für iPS bei über 65 Jährigen 1.8% beträgt, wobei eine Steigerung der Prävalenz stattfindet mit zunehmendem Alter. Bei 65 von 69 Jährigen beträgt die Prävalenz nur 0.6% und bei 85 bis 89 Jährigen beträgt sie bereits 2.6%. (de Rijk et al. 2000).

1.3.2 Geschlecht

Im Geschlechtervergleich hat sich u.a. gezeigt, dass das relative Risiko für die Inzidenz der Entwicklung für iPS bei Männern um 1.5fach höher liegt als bei Frauen (Wooten et al. 2004). Im Hinblick auf den Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik, gibt es keinen Unterschied im Geschlechtervergleich, aber in Hinsicht auf motorische und nicht-motorische Symptome gibt es allerdings auch Geschlechterunterschiede. In der Anamnese haben jedoch 35% der Frauen eine Depression und nur 24% der Männer. Zudem sind Frauen auch schlechter gestellt, bezüglich der UPDRS Instabilität. Männer wiederum haben eine schlechtere Stellung bezüglich der Steifigkeit (Baba et al. 2005).

1.3.3 Familienanamnese und Rauch-Verhalten

Es zeigt sich, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein niedrigeres Risiko für iPS haben. Jedoch nur, wenn bei den Rauchern eine negative Familienanamnese bezüglich iPS vorliegt (Allam et al. 2003).

Unabhängig vom Rauchverhalten besitzen Personen mit einer positiven Familienanamnese für iPS (FAPD) ein um 2.3fach höheres Risiko an iPS zu erkranken als diejenigen mit einer negativen FAPD. Dieses Risiko gilt für Personen welche Verwandte ersten Grades mit iPS haben (Marder et al. 1996).

1.3.4 Hyperechogenität der Substantia Nigra

Durch die Transcranielle Sonographie (TCS) lässt sich die Echogenität der SN bestimmen. Bei einer Population mit den Merkmalen, Alter über 50 Jahre und Hyperechogenität der SN zeigte sich innerhalb von 5 Jahren ein 20.6fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines iPS, im Vergleich zur Restbevölkerung (Berg et al. 2013a).

1.4 Prodromal Marker

Im Gegensatz zu den Risikofaktoren wird von prodromal Markern gesprochen bei Merkmalen, die im Rahmen einer iPS-spezifischen Pathologie entstehen können. Dabei darf jedoch die Diagnose eines iPS aufgrund der klinischen Diagnose Kriterien noch nicht gestellt werden können. Die prodromal Marker sind wiederum zu unterscheiden in motorische wie z.B. „Mild parkinsonian signs“ (MPS)(Louis and Bennett 2007), den reduzierten Armschwung (de Lau et al. 2006) und nicht motorische Marker, wie z.B. die Depression (Leentjens et al. 2003a), die Hyposmie(Ross et al. 2008), die Obstipation(Tolosa et al. 2007), REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Iranzo et al. 2006) milde kognitive Defizite (Aarsland et al. 2009).

Bezüglich der prodromal Marker, welche auch in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, erhöht das Vorliegen einer Depression das Risiko für die Entwicklung eines iPS um das 3fache(Leentjens et al. 2003a). Beim Vorliegen einer Hyposmie besteht ein 5fach erhöhtes Risiko (Ross et al. 2008). Diese Marker können Jahre bis Jahrzehnte vor Erstmanifestation der typischen Symptome und damit vor der Erstdiagnose vom iPS auftreten(Lerche et al. 2014b). Dies ist von Bedeutung, da unter anderem Studien mittels funktioneller Bildgebung und postmortalen Untersuchungen zeigen, dass eine neuroprotektive Intervention in frühen Stadien der pathophysiologischen Veränderungen deutlich effektiver ist(Halperin et al. 2009; Chang et al. 2012).

1.4.1 Motorische Zeichen in der prodromal Phase

Jahre vor der Manifestation eines iPS mit den typischen motorischen Symptomen, können sich motorische Erstsymptome im Sinne von Verlangsamung, Steifigkeit, leicht gebeugte Körperhaltung zeigen (Berg 2006). Zudem kann sich ebenfalls Jahre im Voraus ein Ruhetremor, als einziges Symptom zeigen (Deuschl 1999; Ghaemi et al. 2002). Ebenfalls kann sich vor der Manifestation des iPS ein reduzierter Armschwung zeigen (Lees 1992).

Die klinischen Hauptkriterien des iPS, wie der Ruhetremor, Rigor und Bradykinese können auch vereinzelt auftreten, ohne die klinischen Kriterien des iPS zu erfüllen oder einer anderen neurodegenerativen Erkrankung zugeordnet werden zu können. Diese werden mithin, als MPS zusammengefasst und gelten ebenfalls, als prodromal Marker (Lerche et al. 2014a).

1.4.2 Nicht motorische Zeichen in der prodromal Phase

1.4.2.1 Hyposmie

Ein weiteres Frühsymptom, welches im Rahmen dieser Arbeit näher untersucht wird, ist die Störung der Geruchswahrnehmung. Wobei die Geruchserkennung (Identifikation), aber auch die Geruchsunterscheidung betroffen sein kann. Dies lässt sich mit speziellen Tests (siehe 2.7 Riechtest) überprüfen. Zudem hat sich gezeigt, dass ca. 7% der gesunden Probanden mit einer idiopathischen Hyposmie innerhalb von 4 Jahren ein iPS entwickeln (Becker et al. 2002; Haehner et al. 2007). In mehreren Studien wird Hyposmie als Frühsymptom von iPS untersucht. In einer bedeutenden Studie (Honolulu Asia Aging Study) wurde gezeigt, dass iPS-Patienten bereits über 4 Jahre vor Diagnosestellung an einer Hyposmie leiden können (Ross et al. 2008). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass eine Einschränkung der Geruchs-Identifikation ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines iPS sein könnte. Wobei iPS-Patienten eine deutlich verminderte Identifikationsfähigkeit hatten als Gesunde (Casjens et al. 2013).

In einer weiteren Studie, die PRIPS-Studie („prospective validation of risk markers for Parkinson disease“), welche der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration) vorgeschaltet war, erfolgte ebenfalls die Untersuchung der Parameter, welche das Risiko eines iPS erhöhen. Hierbei entwickelten nach 3 Jahren 11 Probanden ein iPS. Und es zeigte sich, dass die sicherste Vorhersage für die Entwicklung eines iPS in 3 diagnostischen Schritten umfasst wird. Zum einen die Vorauswahl durch das Alter, zweitens die positive

Familienanamnese und / oder eine Hyposmie und schließlich durch ein sekundäres Screening einer Hyperchogenen SN (Berg et al. 2013b).

Dies bestätigt auch der Nachweis, dass Angehörige von Parkinson Patienten mit einer Hyposmie, mittels der SPECT-Untersuchung, eine verminderte Dopamintransporteraufnahme aufwiesen im Striatum (Dawson and Dawson 2003). Zudem wird diese Hypothese erhärtet dadurch, dass 10% der Angehörigen von Parkinson Patienten, welche eine Hyposmie aufwiesen, innerhalb von zwei Jahren selbst erkrankten (Ponsen et al. 2004).

Eine Beeinträchtigung der Geruchswahrnehmung ist jedoch nicht spezifisch für Parkinson Patienten. Da die Hyposmie mit diversen anderen Erkrankungen assoziiert ist, ist sie als alleiniger Marker für ein mögliches iPS nur begrenzt verwertbar. So ist sie z.B. mit chronischer Sinusitis, Schädel-Hirn-Trauma oder Alzheimer Demenz ebenfalls assoziiert.

1.4.2.2 Depression

Ein weiteres wichtiges Frühsymptom vom iPS stellt die Depression dar. Wobei vermutlich Mechanismen des serotonergen, noradrenergen und dopaminergen Systems dafür verantwortlich sind (Lemke et al. 2004). Liegen sowohl eine Depression und ein iPS vor, wird vermutet, dass das limbische System seine dopaminerge und cholinerge Innervation verliert und somit Einfluss auf die Amygdala nimmt, die für das emotionale Erleben wichtig ist (Remy et al. 2005).

Eine Depression kann viele Jahre vor den ersten motorischen Symptomen auftreten (Santamaria et al. 1986; Burn 2002). Ferner konnte in einer anderen Studie gezeigt werden, dass 40% der Parkinson Patienten zusätzlich die Diagnose einer Depression hatten (Cummings 1992).

Eine aktuelle Studie, welche mittels der „Taiwan National Health Insurance Research Database“ durchgeführt wurde und eine Anzahl von 23.180 Probanden enthielt, zeigte dass nach Bereinigung der Studienmerkmale von Alter und Geschlecht, Probanden mit einer Depression ein 3.24fach höheres

Risiko haben für die Entwicklung eines iPS innerhalb von 10 Jahren (Shen et al. 2013).

Depression spielt eine wichtige Rolle bei Parkinson Patienten, da es mit einer schlechteren Lebensqualität einhergeht (Lemke 2008), die Progression der motorischen Symptome schneller ist und die Prognose insgesamt schlechter ausfällt (Burn 2002).

1.4.2.3 REM-Schlaf-Verhaltensstörung

In der sogenannten Rapid-Eye-Movement-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) fehlt die Atonie der Muskulatur in den REM-Schlafphasen. Diese Störung ist vergesellschaftet mit einer höheren Prävalenz an iPS. Beim Bestehen einer idiopathischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist das Risiko des Auftretens einer Synuclein-assoziierten Erkrankung innerhalb von 10 Jahren bei 40-65% (Postuma et al. 2013a; Postuma et al. 2013b). Außerdem hat sich gezeigt, dass sich ca. 20 Jahre nach Diagnosestellung einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung bei ca. 65% der Patienten ein iPS manifestierte (Schenck et al. 2003). In der Follow-Up Untersuchung der gleichen Studie zeigte sich, dass von den 44 Probanden mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung, 36 Probanden (82%) im Verlauf eine definierte neurodegenerative Erkrankung entwickelten. Von diesen entwickelten 16 Probanden ein iPS. Selbst die verbliebenen neurologisch gesunden Probanden wiesen in der Bildgebung eine verringerte striatale Dopamintransporteraufnahme auf. Einer dieser hatte in der TCS eine Hyperechogenität der SN und zwei von denen eine Hyposmie (Iranzo et al. 2013).

Zudem zeigte sich in anderen Studien (McDade et al. 2013), dass RBD-Patienten diskrete Gangauffälligkeiten aufwiesen vor der Manifestation eines iPS. RBD gilt deshalb als wichtiges Frühsymptom für iPS.

1.4.2.4 Mildes kognitives Defizit

In einer aktuellen Kohortenstudie wurden die Prävalenz, das relative Risiko und das Profil der milden kognitiven Defizite, bei nicht behandelten iPS-Patienten ohne Demenz untersucht. Es fand sich ein 2fach erhöhtes Risiko für MCI bei iPS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Der am häufigsten vorkommende MCI-Subtyp in der Gesamtpopulation ist der amnestische MCI. Bei den iPS-Patienten ist aber der nicht-amnestische-Subtyp am häufigsten. Obwohl sich diese Ergebnisse auf iPS-Patienten beziehen ist es sinnvoll die kognitive Funktion zu untersuchen um ein iPS früh zu erkennen bzw. Personen mit einem erhöhten Risiko zu unterscheiden (Aarsland et al. 2009).

1.4.2.5 Autonome Dysfunktion

Rund 40-70% der iPS Patienten berichten über Störungen des vegetativen Nervensystems. In der HAAS Studie konnte bezüglich der Stuhlgang-Frequenz bei Personen mit <1mal/Tag eine Odds Ratio von 2.3 im Vergleich zu Personen mit einer Frequenz von 1mal/Tag gezeigt werden. Wiederum lag die Odds Ratio der gleichen Personen im Vergleich zu denen mit >2mal/Tag bei 4.8 (Savica et al. 2009).

Eine weitere Studie konnte ein 2.5fach höheres Risiko zeigen an ein iPS zu erkranken bei Personen mit einer Obstipation (Palma et al. 2013).

1.5 Fragestellung

Das Hauptziel der TREND-Studie (siehe Methodenteil 2.1 Die Studie, für genauere Beschreibung) ist es, die Frühsymptome von neurodegenerativen Erkrankungen, wie des idiopathischen Parkinson Syndroms, herauszufinden, um die Erkrankung noch vor Beginn der motorischen Symptome diagnostizieren zu können, da beim Auftreten der diagnoseweisenden Symptome bereits 60-70% der dopaminergen Neurone untergegangen sind. In dieser Tatsache wird auch der Grund gesehen, warum

bisherige neuroprotektive Therapieversuche erfolglos waren. Deshalb ist es unbedingt notwendig die Personen mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung eines iPS frühzeitig identifizieren zu können, um ggf. in dieser Gruppe eine neuroprotektive Therapie zu entwickeln und frühzeitig, noch vor dem Auftreten der beschriebenen motorischen Symptome beginnen zu können. Studien haben gezeigt, dass Symptome wie Depression, REM Schlafstörung und Hyposmie Zeichen eines fortschreitenden neurodegenerativen Prozesses sein können. Deshalb gelten Personen mit diesen Symptomen als Risikopersonen für eine spätere Parkinsonerkrankung. Jedoch nicht alle Personen mit diesen prodromal Markern entwickeln ein iPS. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob und wie die Hyposmie, als einer der bekannten prodromal Marker, mit weiteren Risikofaktoren und prodromal Markern zusammenhängt. Zudem sollen mit der vorliegenden Arbeit die verschiedenen Methoden der Hyposmie-Bestimmung verglichen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Die Studie

Die TREND-Studie steht für „Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration“ und ist eine longitudinale Beobachtungsstudie zur Früherkennung von neurodegenerativen Erkrankungen wie das idiopathische Parkinson Syndrom und die Alzheimer Demenz. In dieser Studie liegt das Hauptaugenmerk auf den Unterschieden zwischen Personen mit einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen wie iPS und AD. Als prodromal Marker wurden Depression, Hyposmie oder REM-Schlaf-Verhaltensstörung gewählt und Kontrollpersonen ohne diese Marker. Diese Gruppen wurden gewählt, da sich gezeigt hat, dass in der präklinischen Phase des idiopathischen PS, Störungen der Geruchswahrnehmung (Berendse and Ponsen 2006b), Störungen des REM-Schlafes (Postuma et al. 2009a) und auch Depressionen gehäuft auftreten (Leentjens et al. 2003b).

Des Weiteren zielt die Studie darauf ab weitere Früherkennungsmarker für iPS und AD zu finden und zu charakterisieren. Die Probanden wurden zum Zeitpunkt des Studienbeginns („Baseline-Untersuchung“) und im Verlauf alle 2 Jahre erneut untersucht bis zum Tod und deren Autopsie. Die Gesamtdauer der Untersuchung eines Probanden in der Baseline-Untersuchung betrug ca. 180 Minuten, dabei durchliefen die Probanden 5 Stationen in unterschiedlicher Reihenfolge und füllten eine Reihe von Fragebögen aus. Die 5 Stationen (siehe Abbildung 1.2) waren: 1. Prüfung der Geruchswahrnehmung, 2. Neurologische Anamnese und Untersuchung, 3. Neuropsychologische Untersuchung, 4. Posturographiemittels Accelerometer, sowie 5. Transkranielle Ultraschall-Untersuchung. Insgesamt wurden in der Baseline-Untersuchung 715 Probanden untersucht.

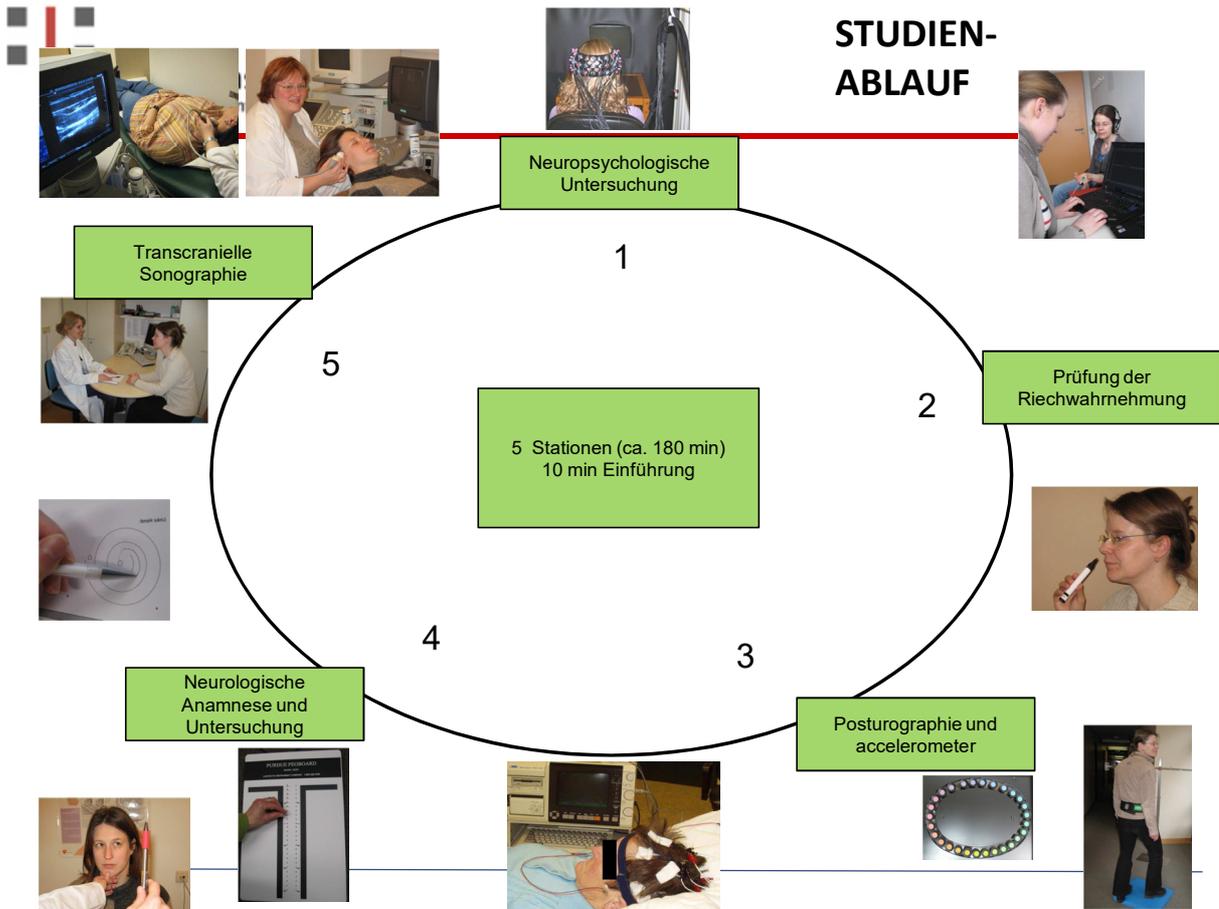


Abb. 1.2: Studienablauf

2.2 Ethikvotum

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt. Das Votum der Ethikkommission trägt die Nummer Pr.Nr. 90 / 2009 B02. Außerdem hat jeder Proband durch seine Unterschrift die schriftliche Einverständniserklärung gegeben. Zudem wurden alle Probanden vor der Durchführung am Untersuchungstag über den genauen Ablauf der Studie informiert.

2.3 Probandenkollektiv

Es wurden Probanden rekrutiert, die zum einen keine Auffälligkeiten aufwiesen und zum anderen auch Probanden, welche ein oder mehrere prodromal Markeraufwiesen. Hierfür wurden mehrere Möglichkeiten zur Rekrutierung der Probanden in Anspruch genommen. Es wurden Informationsbroschüren an Senioren-Begegnungsstätten und Gaststätten verteilt. Ebenfalls wurden Zeitungsanzeigen in der Region aufgegeben. Des Weiteren wurden Niedergelassene Hals Nasen Ohren-Ärzte und Neurologen der Region über die Studie informiert und gebeten ihre Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, die Broschüre auszuhändigen und über die Studie zu informieren.

2.3.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien galten folgende Punkte:

- Alter von 50-80 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung

2.3.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten folgende Punkte:

- psychiatrische Erkrankungen (außer unipolare Depression), jegliche Form der Demenz, Parkinson Syndrom, Epilepsie, Schlaganfall, Multiple Sklerose, Enzephalitis, maligne Tumore, Abhängigkeitserkrankungen oder Hinweise darauf
- die Notwendigkeit von Gehhilfen
- sowie die Einnahme von Antipsychotika oder anderen Substanzen, die Parkinson-Symptome hervorrufen können.
- Zudem wurden Probanden ausgeschlossen, die aufgrund einer anderen Erkrankung nicht alle Studienuntersuchungen durchführen können. Zu diesen

Kriterien zählen Paresen und ausgeprägte Einschränkungen der Seh- oder Hörfähigkeit.

2.3.3 Untersuchungen in der TREND-Studie.

Während der TREND-Studie wurden Daten aus verschiedenen Bereichen erhoben: Demografische Daten, Familien- und Sozialanamnese, Krankenvorgeschichte, aktuelle Medikation, Fragebögen zu Stimmung und Schlaf, neurologische Untersuchung, Neuropsychologische Testung mittels CERAD, Erhebung von vegetativen Symptomen, autonome Testung, Testung des Riechvermögens mit Riechstiften (Sniffin Sticks), transkranielle Ultraschall Untersuchung, quantitative Messung der axialen Motorik und Biomaterial.

In den folgenden Abschnitten werden nur die für diese Arbeit relevanten Untersuchungen weiter ausgeführt welche in die Berechnung der Resultate mit eingeflossen sind. Die Daten welche der Promovendselbst erhoben hat sind nochmals genauer markiert. Dies ist daran zu erkennen, dass der Kapiteltitlel mittels eines (*) markiert ist.

2.4 Neurologische Anamnese und Erhebung von demographischen Daten

Die Anamnese wurde anhand eines mehrteiligen Fragebogens vom Probanden beantwortet und die mündliche Befragung durch einen ärztlichen Untersucher mit dem Probanden gemeinsam erhoben.

Die mündliche Befragung bestand aus einer allgemeinen Anamnese über die betreffende Person, eine Familienanamnese, Sozialanamnese, Befragung über prämotorische Zeichen, Schlafprobleme und leichte motorische Zeichen.

2.5 Neurologische Untersuchung

Jeder Patient wurde einer standardisierten neurologischen Untersuchung unterzogen. Diese beinhaltete den motorischen Teil der „Unified Parkinson

Disease Rating Scale“ (UPDRS III) und wurde von einem erfahrenen Spezialisten für Bewegungsstörungen durchgeführt (Goetz et al. 2008). Die Diagnose eines iPS wurde nach den klinischen Kriterien der UK Brain Bank gestellt (Litvan et al. 2003).

Ein Hauptaugenmerk bei der neurologischen Untersuchung lag auch in der Beurteilung von mild parkinsoniansigns (MPS). Dabei gilt es zu beachten, dass diese, Jahre bevor die Diagnose eines iPS gestellt wird, auftauchen können. Unter MPS versteht man Zeichen, welche den typischen iPS Kriterien ähneln, jedoch nicht ausreichen um die Diagnose zu stellen. Auch Störungen des Gangbildes und der Balance werden dazugezählt(Lerche et al. 2014a).

Zur Bestimmung, welche Probanden auffällig sind, diesbezüglich und in die Gruppe der MPS-Gruppe eingeteilt werden, wurde der UPDRS hinzugezogen. Hierbei wurden folgende Items beurteilt: “speech”, “facial expression”, “rigidity neck”, “rigidity right upper extremity”, “rigidity left upper extremity”, “rigidity right leg extremity”, “rigidity left leg extremity”, “posture”, “global spontaneity of movement” (body bradykinesia), “postural tremor of hands right” und letztlich noch “postural tremor of hands left”. Eingeteilt wurden die Probanden in die MPS-Gruppe, sobald sie den oben angegebenen Items eine Summe von über einen Punkt hatten.

Zudem ist bereits bekannt, dass bei iPS Patienten ein reduzierter Armschwung herrscht und eine höhere Asymmetrie des Armschwungs als bei gesunden Probanden(Huang et al. 2012).

2.6 Erhebung von prodromal Markern für die Gruppeneinteilung

2.6.1 Depression

Zu der Einteilung in die Depressionskohorte wurde bei den Probanden ermittelt ob sie aktuell depressiv sind, oder ob sie in der Vorgeschichte an eine Depression gelitten haben. Hierzu wurden folgende Fragebögen herangezogen:

Becks Depressionsinventar (BDI) (Beck, *Manual for the Beck Depression Inventory-II*) (Rogers et al. 2005), Geriatrische Depressionsskala (GDS) (Yesavage et al. 1982) und Allgemeine Depressionsskala (ADS-L) (Clark et al. 1981) und ein Interview geführt. Der BDI besteht aus 21 Items welche der Proband selbstständig beantwortet. Aus diesen Items entsteht eine Summe von 0 bis 60, wobei man von einer „major depressive disorder“ spricht ab einer Summe von über 18 Punkten.

Für die Einteilung der Probanden der TREND-Studie in die Depression-Kohorte wurden zwei Gruppen von Probanden mit einbezogen. Zum einen wurden Probanden in diese Kohorte miteinbezogen welche in der Anamnese angaben, dass sie bereits in der Vorgeschichte an einer Depression gelitten haben. Zum anderen wurden noch die Probanden mit einbezogen welche zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung an einer Depression litten.

Zur Bestimmung ob jemand zum Untersuchungs-Zeitpunkt an einer Depression litt, wurden die Diagnose-Kriterien nach ICD-10 und nach DSM-IV herangezogen. Diese wurden durch die Auswertung der Fragebögen von BDI, GDS, und ADS-L festgelegt. Nur bei einer Übereinstimmung der Ergebnisse durch die verschiedenen Fragebögen wurde angenommen, dass ein Proband an einer Depression litt. Es wurde nach dieser Methodik vorgegangen, weil mehrere Kriterien wie z.B. Schlafprobleme oder Libidoverlust bei älteren Menschen sehr unspezifisch sind und nicht zwangsläufig eine klinische Relevanz oder Assoziation mit Depression haben müssen.

Bezüglich der Diagnose-Kriterien einer Depression nach ICD-10 und nach DSM-IV siehe folgende Auflistung:

Kriterien nach ICD-10:

Es müssen mindestens zwei der folgenden drei Kardinalsymptome erfüllt werden:

-Gedrückte Stimmung (ADS-L: Item 6>2 oder Item 18>2), verminderter Antrieb / Aktivität (ADSL: Item 20>2) oder Interesselosigkeit (BDI: Item L>1)

Zusätzlich müssen noch vier oder mehr der folgenden Nebensymptomen erfüllt sein:

Verlust der Freude (BDI: Item D>1), schlechte Konzentrationsfähigkeit (ADS-L: Item 5>2), schnellere Ermüdung (BDI: Item Q>1), Schlafstörung (BDI: Item P>1), weniger Appetit (BDI: Item R>1), weniger Selbstvertrauen / Selbstwertgefühl (BDI: Item C, Item H oder Item N >1), Schuldgefühle / Gedanken der Wertlosigkeit (BDI: Item E>1) oder Gewichtsverlust (BDI: Item S>1 ohne Absicht)

Libidoverlust war als Item zu unspezifisch. Früherwachen, psychomotorische Hemmung und Agitiertheit wurden als ebenfalls nicht spezifisch genug erfasst.

Kriterien nach DSM-IV:

Es mussten mindestens 50% der folgenden Symptome erfüllt sein, um eine Diagnose zu stellen: depressive Verstimmung (ADS-L Item 6 oder Item 18>2), Verlust der Freude (BDI: Item D>1), deutlicher Gewichtsverlust (BDI: Item S>1 ohne Absicht), Schlafstörungen (BDI: Item P>1), Psychomotorische Unruhe / Verlangsamung, Energieverlust, Wertlosigkeits- und Schuldgefühle (BDI: Item E>1), Konzentrationsmangel (ADS-L: Item 5>2) Todesgedanken / Suizidhandlungen (BDI: Item>1).

Für die Einteilung in eine aktuell vorliegende depressiven Episode wurden zudem noch die Gesamt-Scores der drei Fragebögen einbezogen, wobei ein „Cut-Off-Wert“ entsprechend von $BDI \geq 14$, $ADS-L \geq 24$ und $GDS \geq 6$ bestimmt wurde. (GDS-Literatur: Gauggel und Birkner, 1999) (BDI-Literatur: (Ruscio and Ruscio 2002)), (ADS-L-Literatur: Hautzinger&Bailer 1993)

Zudem wurde mittels des Mini-Mental-Status-Tests die kognitive Leistung der Probanden erhoben. Der Test welcher 1975 von Folstein und seinen Kollegen entwickelt wurde dient als Screening-Untersuchung zur Eruiierung von kognitiven Defiziten. Hierbei werden Schwerpunkte wie die Orientierung, Merkfähigkeit, Kurzzeitgedächtnis, Rechnen und Buchstabieren, Handlungsteil, visuell-konstruktiver Bereich getestet. Zur Auswertung gilt, dass maximal 30

Punkte erreicht werden können. Wobei ein Punktwert von unter 25 als auffällig gilt (Folstein et al. 1975).

2.6.2 RBD

Zur Einteilung der Probanden in die Kohorte der REM-Schlafstörung wurde der Fragebogen „REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire“ (RBDSQ) herangezogen (Stiasny-Kolster et al. 2007).

Dieser besteht aus insgesamt 13 Fragen. Um an eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung zu leiden muss zwangsläufig die Frage 4 (Traumbezogene Bewegung des Körpers oder der Glieder im Schlaf) mit ja beantwortet werden und mindestens eine weitere aus den folgenden: Frage 5 (potenziell gefährdendes Schlafverhalten), Frage 6 (Auslebung der Träume) und/oder Frage 7 (Beeinträchtigung des Schlafes durch Körperbewegungen). Außerdem sollte ein Mindestpunktwert von 5 erreicht werden, um an eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung zu leiden. Dieses Vorgehen wurde verwendet, um die Einteilung in die Gruppe der REM-Schlaf-Verhaltensstörung auch durch Einbezug der „*International Classification of Sleep Disorder*„ Kriterien (Thorpy 2012) durchzuführen.

Die Eingruppierung in die RBD-Gruppe kann nicht vorgenommen werden, wenn entweder der RBDSQ Fragebogen nicht ausgefüllt ist oder die Anzahl der beantworteten Fragen weniger als neun beträgt. Zudem kann ebenfalls die Eingruppierung nicht erfolgen, wenn ein Proband an einer Epilepsie oder Narkolepsie leidet, da dann die Schlafstörung alleine durch diesen Fragebogen nicht interpretiert werden kann.

Dennoch gab es in der Gesamtkohorte der TREND-Studie eine Reihe von Probanden (n=16 Probanden) ohne komplett ausgefüllten RBDSQ Fragebogen. Da es hierzu jedoch keine Literatur gibt, fand eine Orientierung an die Empfehlungen der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) statt. D.h. dass eine Gesamtanzahl von vier fehlender Antworten akzeptiert wird (ein Drittel aller Antworten). Diese werden dann extrapoliert, d.h. die fehlenden Antworten

werden durch den Mittelwert der gegebenen Antworten aller Probanden ersetzt. Falls der Mittelwert eine Kommazahl ergab, wurde diese aufgerundet.

2.7 Riechtest (*)

Der Riechtest wurde von u.a. dem Promovenden der vorliegenden Arbeit durchgeführt. Die Untersucher waren hinsichtlich aller anderen Ergebnisse der Studie verblindet. Für den Riechtest wurde der Erweiterte Test der Sniffin Sticks der Firma Burghart Messtechnik GmbH verwendet. Dieser besteht aus 3 Einzeltests. Dem Schwellentest, dem Diskriminationstest und dem Identifikationstest. Diese wurden auch immer in dieser Reihenfolge durchgeführt. Die Probanden hatten bei jedem Test geschlossene Augen, da die Riechstifte farblich markiert sind. Die Riechstifte wurden in einem Abstand von ca. 2cm vom Untersucher vor beiden Nasenlöchern des Probanden gehalten für die Dauer von ca. 2-3 Sekunden. Zwischen den drei Tests werden Pausen von mindestens 3 Minuten eingehalten. Die Probanden sollten eine Antwort geben, auch wenn sie sich unsicher fühlten. So ist es möglich auch Anosmiker zu identifizieren.

2.7.1 Schwellentest (*)

Um die Riechschwelle herauszufinden wurde bei den Probanden der Schwellentest der Sniffin Sticks durchgeführt. Dieser besteht aus insgesamt 48 Riechstiften. Diese sind unterteilt in 16 verschiedene Konzentrationsreihen aus jeweils 3 Stiften, wobei die Reihe Nr. 1 die höchste Konzentration und die Reihe Nr. 16 die niedrigste Konzentration enthält. Von den 3 Riechstiften pro Reihe enthält nur einer den Duftstoff Buthanol, die anderen zwei Stifte enthalten keinen Geruchstoff. Die Aufgabe für den Probanden besteht darin den Riechstift mit dem Geruchstoff zu erkennen. Eine Konzentrationsreihe gilt als falsch erkannt, wenn gleich beim ersten Versuch der falsche Stift ausgewählt wurde (Im Schaubild als – dargestellt). Als richtig gilt eine Reihe wenn sie beim ersten Mal richtig erkannt wurde und auch durch ein zweites Mal richtig bestätigt wird

(Im Schaubild als XX dargestellt). Wenn beim Bestätigungsversuch der falsche Stift ausgewählt wurde, gilt die Reihe als falsch (Im Schaubild als X- dargestellt). Der Untersucher selbst erkennt, ob die Antwort richtig ist, an der farblichen Markierung der Stifte. Der Proband selbst ist verblindet. Die Testung beginnt mit der niedrigsten Konzentration (Nr. 16) und wird nach jeder richtigen Antwort, die nächst höhere Konzentration getestet, bis der Proband eine Konzentration richtig erkennt. Nach der richtigen Antwort wird die Konzentration stufenweise weiter reduziert, immer um jeweils eine Stufe bis der Proband dann wieder eine Konzentration falsch erkennt. Dann wird die Konzentration wieder gesteigert. So wird der Test fortgeführt bis sich 7 Wendepunkte, d.h. 7 Konzentrationen ergeben bei der die Testung dann in die andere Richtung fortgeführt wurde. Die letzten vier Wendepunkte egal ob positiv oder negativ werden für das Ergebnis des Schwellentests einbezogen. Aus diesen vier wird ein Mittelwert gebildet, der das Ergebnis für den Schwellentest dieses Probanden ergibt. Zum besseren Verständnis siehe Abbildung 1.3 und 1.4.

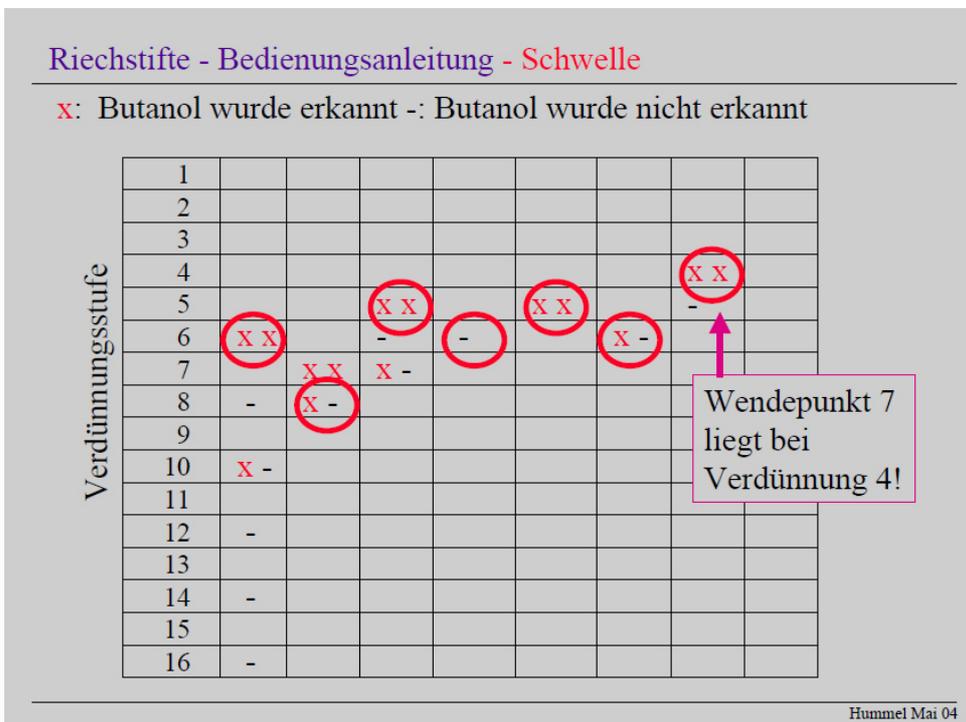


Abb. 1.3: Schwellentest der Sniffin Sticks, Durchführung
X Stift richtig erkannt, - Stift nicht erkannt.

Riechstifte - Bedienungsanleitung - Schwelle

x: Butanol wurde erkannt -: Butanol wurde nicht erkannt

Verdünnungsstufe	1								
	2								
	3								
	4								X X
	5			X X		X X			-
	6	X X		-		-		X -	
	7		X X	X -					
	8	-	X -						
	9								
	10	X -							
	11								
	12	-							
	13								
	14	-							
	15								
	16	-							

Die Schwelle liegt bei 5.25 !

Hummel Mai 04

Abb. 1.4: Schwellentest der Sniffin Sticks, Auswertung

X Stift richtig erkannt, - Stift nicht erkannt.

2.7.2 Diskrimination (*)

Um die Diskriminationsfähigkeit von Gerüchen bei den Probanden zu testen, wurde der Diskriminationstest durchgeführt, direkt im Anschluss an den Schwellentest. Dieser besteht ebenfalls aus 48 Riechstiften, die auch in 16 Gruppen aus jeweils 3 Stiften untergliedert sind. Unter jedem dreier Paar sind zwei Stifte mit dem gleichen Geruchsstoff bestückt und ein dritter Stift mit einem unterschiedlichen Geruchsstoff. Die Aufgabe für den Probanden besteht darin, den Stift zu erkennen der sich von den anderen zwei unterscheidet. Der Untersucher erkennt die richtige Antwort, wie auch beim Schwellentest, an der farblichen Markierung der Riechstifte. Bei diesem Test wird jede dreier Gruppe nur einmal getestet. Zur Auswertung vom Diskriminationstest wird die Summe der richtigen Antworten verwendet.

2.7.3 Identifikation (*)

Der Identifikationstest dient der Feststellung der Identifikationsleistung der Probanden. Dieser besteht aus 16 Stiften. Diese Stifte bestehen aus 16 alltäglichen Gerüchen. Zu jedem gereichten Stift werden vier Begriffe vorgelesen, aus denen der Proband einen Geruch auswählen muss. Die übrigen drei angebotenen Gerüche gelten als Distraktoren. Während der Untersuchung ist dem Untersucher bekannt, welcher korrekte Geruch dem gereichten Stift zuzuordnen ist.

2.7.4 TDI (*)

Der Summenwert von den drei einzelnen Tests der Riechprüfung ergibt den TDI-Wert („*ThresholdDiscriminationIdentification*“). Aus diesem lässt sich erschließen ob eine Riechstörung im Sinne einer Hyposmie oder gar Anosmie bei den einzelnen Probanden vorliegt. Ein TDI-Wert von über 30.3 entspricht einer unauffälligen Geruchswahrnehmung (Normosmie). Falls er darunter liegt, so liegt eine eingeschränkte Geruchswahrnehmung (Hyposmie) vor. Und falls dieser unter 16.5 liegt so liegt eine Anosmie vor. Bezüglich der genaueren Bestimmung der Hyposmie wird im Rahmen der Diskussion eingegangen.

2.8 Weitere prodromal Marker und Risikofaktoren

2.8.1 Obstipation

Ein Fragebogen zur Beurteilung der Obstipation stellte der „Unified Multiple System Atrophy Rating Scale“ Fragebogen (UMSARS) dar. Dieser stellt ein wichtiges Instrument zur Beurteilung von Patienten mit einer Multisystem Atrophie dar. Er besteht aus vier Teilen. Erstens aus dem Teil der Anamnese, zweitens aus dem der Motorik-Untersuchung, drittens aus der Autonomen Untersuchung und viertens aus der Globalen Behinderungs Skala. Aus diesem Fragebogen wurde der Teil zur Eruierung der Obstipation genutzt. Wobei eine

Anzahl mit null Punkten als negativ gewertet wurde und eine Anzahl von 1-4 Punkten als positiv. (Wenning et al. 2004)

2.9 Transkranielle Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung erfolgte mit Hilfe des Systems von SiemensAcuson Antares. Es wurde ein 2.5MHz Schallkopf verwendet für die transkranielle Sonographie. Die Ultraschalluntersuchungen wurden durch einen Untersucher durchgeführt, um mögliche Fehlerquellen durch unterschiedliche Untersucher zu vermeiden. Wie bei jeder anderen Untersuchungsstation der Studie, ist es auch bei der Ultraschall-Untersuchung, ohne jegliche Kenntnis der Erkrankungen oder Vorgeschichte des Probanden durchgeführt worden.

Beim liegenden Probanden wurde in einem abgedunkelten Raum ein transtemporales Schallfenster gewählt für die Messungen, mit welchen zwei Ebenen dargestellt wurden. Diese sind die Ebene des Hirnstamms und die der Ventrikel. Genaugenommen wurde in der einen Ebene die Weite des 3. Ventrikels und der Cornuanterior der Seitenventrikel durch die temporale, präaurikulare Einstellung gemessen und dabei auch Echogenitätsveränderungen der Basalganglien dargestellt. Zum anderen wurde durch die mesencephale Einstellung in mehreren Ebenen der Hirnstamm dargestellt und hierbei die SN dargestellt und gemessen bezüglich Ihrer Weite und dessen Echogenitätsstatus (siehe Abbildung 1.5).

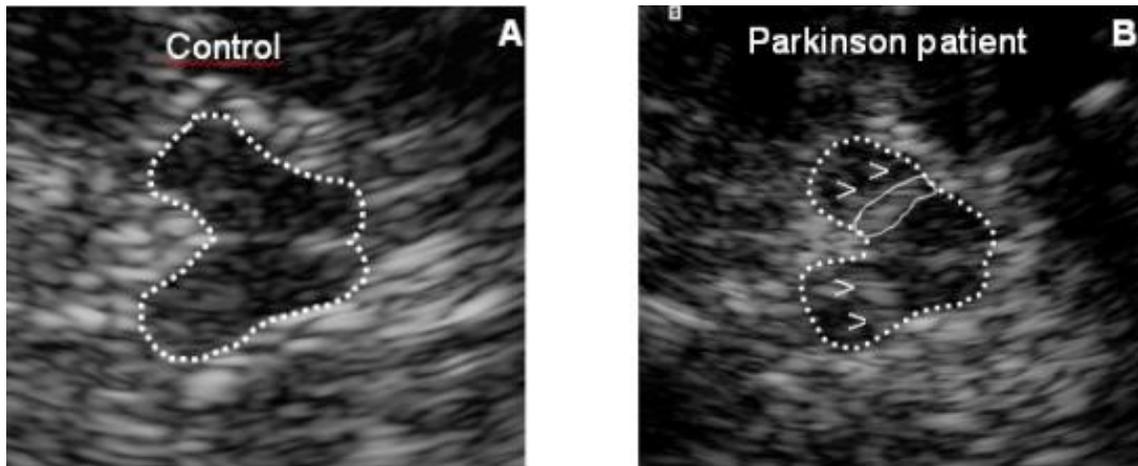


Abb. 1.5: Transkranielle Sonographie in der mesencephalen Einstellung
 A: mesencephale Einstellung mit normoechogener SN (mesencephalon gepunktet umrandet), B: Mesencephalon mit hyperechogener SN bds.(durchgehende Linie und Pfeile)

2.10 Statistik

Sämtliche Berechnungen wurden mit Hilfe der Software SPSS Statistics Version 20.0. Für die Auswertung von kategorialen Daten wie z.B. Geschlecht, Anzahl von Risikofaktoren und prodromal Markern etc. wurde der Fischer Exact Test verwendet. Zur Auswertung von nicht kategorialen Daten wie z.B. TDI, Alter, BDI, MMSE etc. wurde der Wilcoxon rank Summen Test verwendet.

2.11 Beteiligung des Doktoranden

Der Promovend war wesentlich an der Erhebung der olfaktorischen Daten beteiligt (ca. 350 Probanden). Er hat dabei die Sniffinsticks verwendet zur Durchführung der Riechtests für die Bestimmung der Identifikation, der Diskrimination und der Schwelle. In der vorliegenden Arbeit ist der Eigenteil der Erhebung der Daten in der klinischen Studie des Promovenden an einem Stern (*) im Kapiteltitel zu erkennen. In diesen, durch ein Stern, markierten Kapiteln wird zum einen die Methode der Durchführung der Datenerhebung erklärt. Zum

anderen werden die Resultate aus dieser Erhebung aufgelistet und im Diskussionsteil diskutiert und verglichen mit anderen Studien.

Die restlichen Resultate (außer den olfaktorischen Daten) welche im Ergebniskapitel aufgelistet werden und im Diskussionskapitel diskutiert werden, wurden in derselben Studie (TREND-Studie) erhoben, jedoch nicht durch den Promovenden selbst, sondern von anderen Mitarbeitern der Studiengruppe.

Aus diesem Grund ist dies für den Promovenden eine klinisch durchgeführte Studie bezüglich der Erhebung der olfaktorischen Daten. Bezüglich der Auswertung in der auch nicht selbst erhobene Daten verwendet wurden, ist dies eine statistische Arbeit. Alle genannten Daten im Kapitel der Resultate stammen aus derselben Studie (TREND-Studie).

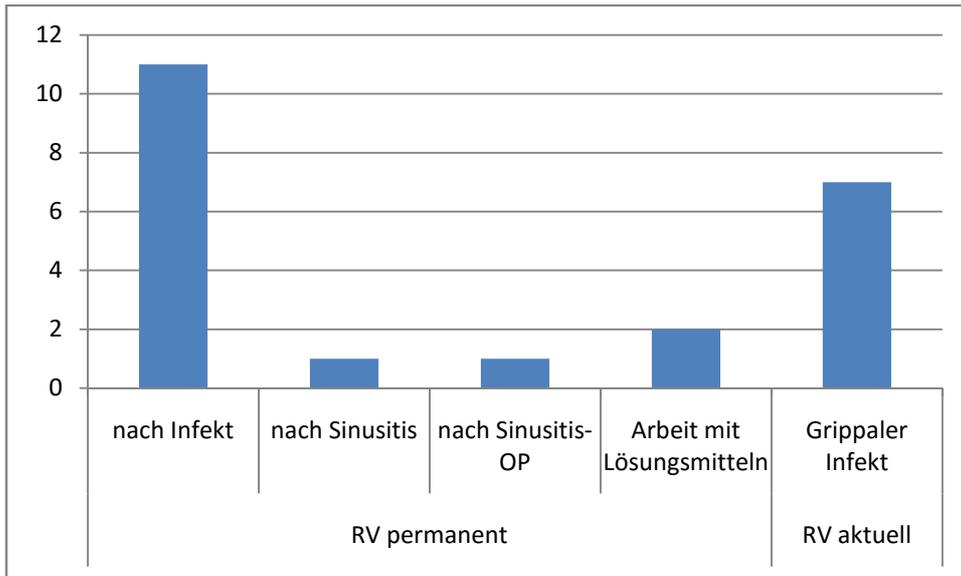
Außerdem beteiligte er sich an der Organisation und Durchführung der Studie, sowie an der Eingabe der Daten in die Access-TREND-Datenbank, welche Grundlage für die Auswertung ist. Aus der dann die Auswertung durchgeführt wurde. Die weiteren Daten die in der vorliegenden Arbeit für die Analysen verwendet wurden sind durch andere Mitarbeiter der Studiengruppe erhoben worden. Außerdem waren regelmäßige Treffen des Promovenden und der Mitarbeiter der Studiengruppe notwendig um die Ergebnisse und Daten der Studie zu besprechen und der Komplexität der Materie gerecht zu werden.

3. Ergebnisse

3.1 Ausgeschlossene Probanden

In der vorliegenden Arbeit sind von allen Probanden 38 Probanden ausgeschlossen worden, weil bei 16 aufgrund von fehlenden Daten in der Riechprüfung der TDI nicht berechnet und somit die Hyposmie nicht bestimmt werden konnte. Weitere 7 Probanden sind ausgeschlossen worden, aufgrund einer aktuellen gesundheitlichen Einschränkung mit aktuell einem bestehenden grippalen Infekt (n=7), welche eine genaue Wertung einer Riechstörung nicht eindeutig erlauben.

Die restlichen 15 wurden ausgeschlossen aufgrund einer organischen Ursache (dauerhafter Riechverlust nach einem Infekt der oberen Atemwege (n=11), nach einer Sinusitis (n=1), nach einer Operation einer Sinusitis (n=1) und bei Riechverlust bei der Arbeit mit Lösungsmitteln im Beruf (n=2)) welche für einen permanenten Geruchsverlust und Verschlechterung des Riechvermögens verantwortlich sein kann (siehe Tabelle 1.1). Dadurch wird eine Klassifizierung in der Kohorte der Hyposmie als prodromal Marker für Neurodegenerative Erkrankungen unmöglich. Eine solche organische Ursache kann, nach einem Virusinfekt oder Grunderkrankung die eine Riechstörung verursachen kann, auftreten (Croy et al. 2011).



Tab. 1.1: permanente und aktuelle Riechstörung aufgrund organischer Ursache.
RV: Riechverlust

Weitere 5 Probanden haben in der Baseline-Untersuchung die klinische Erstdiagnose des iPS erhalten und sind dadurch aus der Studie welche das Risikoprofil von Gesunden untersucht ausgeschlossen worden. Diese Probanden wurden in die Neurologische Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen zur weiteren Abklärung überwiesen. Von diesen 5 waren 2 Probanden bei denen die Hyposmie nicht beurteilt werden konnte und einer bei dem der Mini-Mental-Status-Test (MMSE) bei 22 lag und dadurch nicht bewertet werden konnte.

Vom Gesamten Studienkollektiv haben 3 Probanden einen MMSE Wert von weniger als 25 (19-24) und sind deshalb ausgeschlossen worden. Bei denen geht man von einer kognitiven Beeinträchtigung aus und muss dadurch verfälschte Ergebnisse in anderen Tests erwarten. Bei einem Probanden wurde kein Minimalstatus-Wert erhoben. Dieser kann deshalb nicht beurteilt werden, weshalb dieser auch ausgeschlossen wurde.

Insgesamt wurden somit 45 Probanden aus dem Gesamtkollektiv der TREND-Studie ausgeschlossen. Dadurch wurden die Datensätze von insgesamt 670 Probanden für die Resultate einbezogen.

In der folgenden Tabelle 1.2 werden die ausgeschlossenen Probanden kurz nach demographischen und klinischen Parametern charakterisiert. Von den 45 ausgeschlossenen Probanden waren 30 männlich und 15 weiblich. Sie unterscheiden sich in keinem Parameter signifikant von den nicht ausgeschlossenen im weiteren Verlauf der Arbeit analysierten Probanden.

Total N=45	Median	Minimum	Maximum
Alter [Jahre]	67	51	79
TDI	16	6	35
Schwellentest	1,6	1	16
Diskrimination	9	0	16
Identifikation	7	0	16
MMSE	28	19	30
UPDRS III (0-132)	2	0	34
Anzahl Risikofaktoren	2	0	3
Anzahlprodromal Marker	2	0	5

Tab. 1.2: Ausgeschlossene Probanden. Charakterisiert nach diversen Parametern

3.2 Fehlende Werte

3.2.1 Risikofaktoren

Von den Insgesamt 670 Probanden war bei 128 Probanden keine Aussagen möglich bezüglich der Echogenität der SN, da bei diesen Probanden entweder kein Schallfenster auf beiden Seiten vorhanden war oder nur auf einer Seite ein Schallfenster ausreichend war und auf dieser aber eine Normoechogene SN

sich herausstellte, wobei nicht sicher beurteilt werden kann ob die kontralaterale Seite nicht doch eine hyperechogene Seite aufweist. Aus diesem Grund wird im Kapitel der Risikofaktoren von einer Mindestanzahl von Risikofaktoren gesprochen bei der Berechnung und Beurteilung der Anzahl dieser. Ebenfalls konnte von den 670 Probanden bei vier Probanden der Status der Familienanamnese nicht ermittelt werden (siehe Tabelle 1.3).

	Alter	Geschlecht	SN	FAPD
Gültige Werte	670	670	542	666
Fehlende Werte	0	0	128	4

Tab. 1.3: Gültige Werte in den Variablen der Risikofaktoren unter den berücksichtigten 670 Probanden. 1. Alter, 2. Geschlecht, 3. Beurteilung Echogenität der SN (SN), Beurteilung der Familienanamnese bezüglich PD (FAPD)

3.2.2 Prodromal Marker

Vom Gesamtkollektiv konnte bei insgesamt 16 Probanden nicht bestimmt werden ob diese an einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung leiden, da bei diesen entweder der RBDSQ Fragebogen nicht ausgefüllt war oder die Anzahl der beantworteten Fragen weniger als neun betrug. Weiterhin waren unter diesen 16 Probanden ebenfalls Personen bei denen aufgrund einer Epilepsie der Fragebogen nicht interpretierbar war(siehe Tabelle 1.4).

	HYP	DEP	RBD	MCI	MPS
Gültige Werte	670	670	654	670	670
Fehlende Werte	0	0	16	0	0

Tab. 1.4: Gültige Werte in den Variablen der prodromal Marker unter den berücksichtigten 670 Probanden. 1. Hyposmie (HYP), 2. Depression (DEP), 3. REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD), 4. Mildes kognitives Defizit (MCI), 5. Milde Parkinson Zeichen (MPS)

3.3 Ermittlung der zu verwendenden Hyposmie-Bestimmungsmethode (*)

Da es drei mögliche Varianten gibt die Hyposmie zu bestimmen, wurden diese verschiedenen Methoden zunächst in der Gesamtkohorte aus TREND Baseline angewendet und anschließend die Ergebnisse verglichen. Die danach am geeignetsten erscheinende Methode wird dann für die Einteilung der Kohorte mit der alle weiteren Analysen gemacht werden, verwendet.

1. Methode: Bestimmung der Hyposmie mittels Identifikationstest

Hierbei werden den Probanden 16 verschiedene Geruchsstoffe angeboten. Dem Probanden werden pro Geruchsprobe vier mögliche Antworten durch den Untersucher genannt, wovon eine richtig ist (siehe Methodenteil und Anhang Identifikationstest). Eine Hyposmie liegt vor, wenn weniger als 12 Geruchsstoffe richtig erkannt wurden. In der TREND-Kohorte wurden von der Gesamtanzahl der 715 Probanden aus Baseline bei insgesamt 707 Personen die Werte des Identifikationstests komplett erhoben. Von denen erkannten wiederum 347 Probanden weniger als 12 Gerüche richtig und haben daher definitionsgemäß eine Hyposmie (siehe Tabelle 1.5).

	Häufigkeit	Prozent
Normosmie	360	50.3
Hyposmie	347	48.5
Gesamt	707	98.9
Fehlende Werte	8	1.1
Gesamtkohorte	715	100

Tab. 1.5: Hyposmie-Bestimmung durch den Identifikationstest (Cut-Off 12)

P < 0.001	weiblich	männlich	Gesamt
Normosmie	220	140	360
Hyposmie	157	190	347
Gesamt	377	330	707

Tab. 1.6: Anzahl der Hyposmiker und Normosmiker im Geschlechtervergleich. Hyposmie mittels des Identifikationstest bestimmt (Cut-Off 12 Stifte)

2. Methode: Hyposmie-Bestimmung mittels TDI

Eine weitere Möglichkeit die Hyposmie zu bestimmen besteht darin den TDI-Wert zu ermitteln. Dieser ist der Summenwert aus den dreiim Methodenteil genannten Tests. Aus der Literatur wird mittels diesen Wertes eine Hyposmie dann definiert wenn der Proband einen TDI-Wert von unter 30.3 hat. In der TREND-Kohorte gab es bei 31 Probanden fehlende Werte, weshalb nur bei insgesamt 684 Probanden der TDI bestimmt werden konnte. Von diesen Probanden hatten 301 Probanden einen TDI-Wert von unter 30.3 und galten somit nach dieser Bestimmungsmethode als hyposmisch (siehe Tabelle 1.7).

	Häufigkeit	Prozent
Normosmie	380	53.1
Hyposmie	304	42.5
Gesamt	684	95.7
Fehlende Werte	31	4.3
Gesamtkohorte	715	100

Tab. 1.7: Hyposmie-Bestimmung durch den TDI-Wert (Cut-Off 30.3). Alter wurde nicht berücksichtigt

P < 0.001	weiblich	männlich	Gesamt
Normosmie	227	153	380
Hyposmie	141	163	304
Gesamt	368	316	684

Tab. 1.8: Anzahl der Hyposmiker und Normosmiker im Geschlechtervergleich. Hyposmie mittels des TDI-Wertes bestimmt (Cut-Off 30.3). Alter wurde nicht berücksichtigt

3. Methode: Hyposmie-Bestimmung mittels alterskorrigiertem TDI

Die dritte Möglichkeit mit welcher die Hyposmie bestimmt werden kann, ist mittels des TDI-Wertes welcher alterskorrigiert angepasst wird. Hierbei werden die Probanden in verschiedene Altersgruppen kategorisiert wobei immer 10 Jahre eine Altersgruppe bilden. Als hyposmisch gelten hierbei diejenigen Probanden, welche die Werte bis zur 10. Percentile erreichen in jeder Altersgruppe. Dadurch ergeben sich aus der Gesamtkohorte von 715 Probanden, 94 Probanden mit einem TDI-Wert, welcher nach Kategorisierung in die entsprechende Altersgruppe einen hyposmischen Wert ergibt.

	Häufigkeit	Prozent
Normosmie	605	84.6
Hyposmie	94	13.1
Summe	699	97.8
Fehlende Werte	16	2.2
Gesamtkohorte	715	100

Tab. 1.9: Hyposmie-Bestimmung durch den TDI-Wert (Cut-Off 30.3). TDI ist alterskorrigiert. Als hyposmisch gelten diejenigen Probanden welche sich unterhalb der 10. Percentile in der entsprechenden Altersstufe sich befinden

In der folgenden Tabelle sind nochmals im Vergleich die drei einzelnen Methoden zur Ermittlung der Hyposmie gegenübergestellt (siehe Tab. 1.10). Dabei zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Bestimmungsmethoden. In den Auswertungen der vorliegenden Arbeit entschieden wir uns für die Bestimmung der Hyposmie und Einteilung der Probanden in Hyposmiker und Normosmiker, mittels des alterskorrigierten TDI-Wertes, da dieser der Studienpopulation am ehesten gerecht wird. Dies wird im Kapitel Diskussion nochmals näher erläutert.

Hyposmie-Bestimmung mittels der drei Methoden				
P<0.001	Hyposmie		Normosmie	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Identifikation 12	313	46.7	357	53.3
TDI 30.3	304	42.5	380	53.1
TDI alterskorrigiert	94	13.4	605	86.6

Tab. 1.10: Hyposmie-Bestimmung mittels der drei Methoden. 1. Mittels des Identifikationstests (Cut-Off 12 Stifte) (Identifikation 12). 2. Mittels des TDI-Wertes (Cut-Off 30.3) (TDI 30.3). 3. Mittels des TDI-Wertes welcher alterskorrigiert ist (TDI unterhalb der 10. Perzentile in der entsprechenden Altersstufe) (TDI alterskorrigiert)

Im Weiteren wird in den Diagrammen die Verteilung der TDI-Werte der Gesamtkohorte der TREND-Studie dargestellt, sowie die Einzelwerte der Schwellenbestimmung, der Diskrimination und der Identifikation.

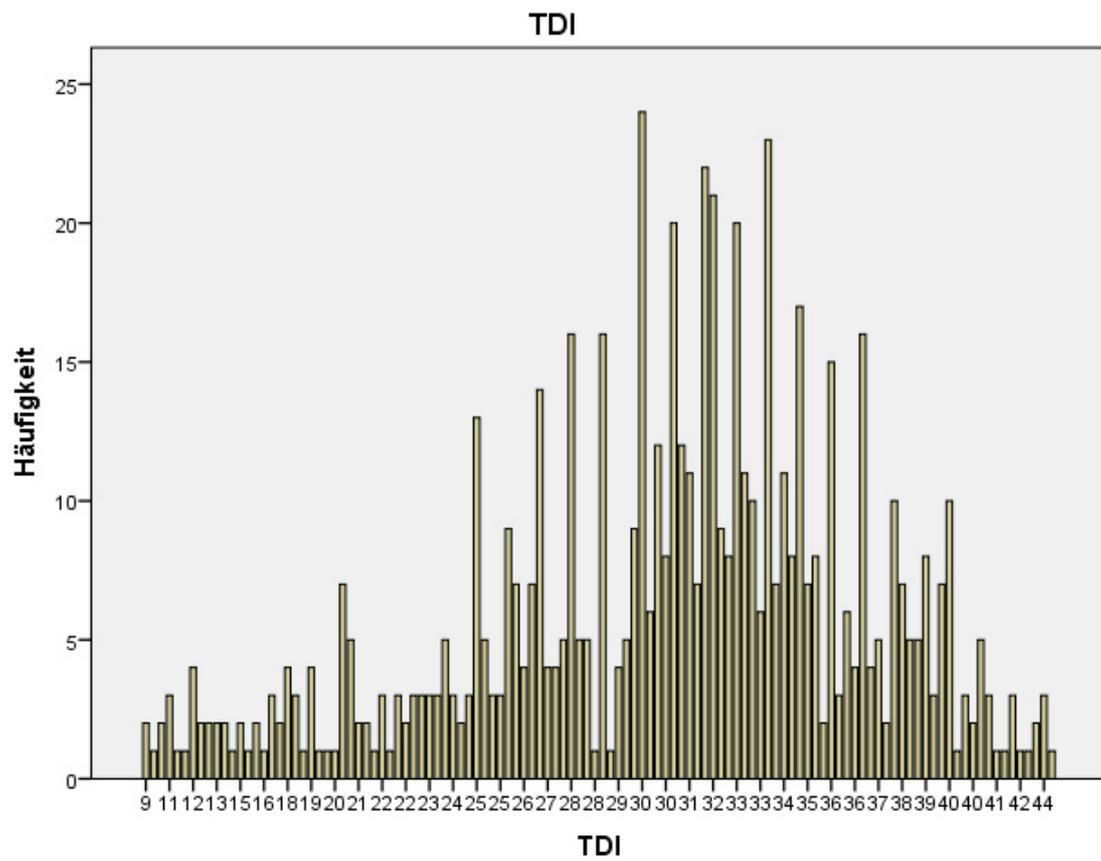


Diagramm 1.1: Verteilung der TDI-Werte in der Gesamtkohorte

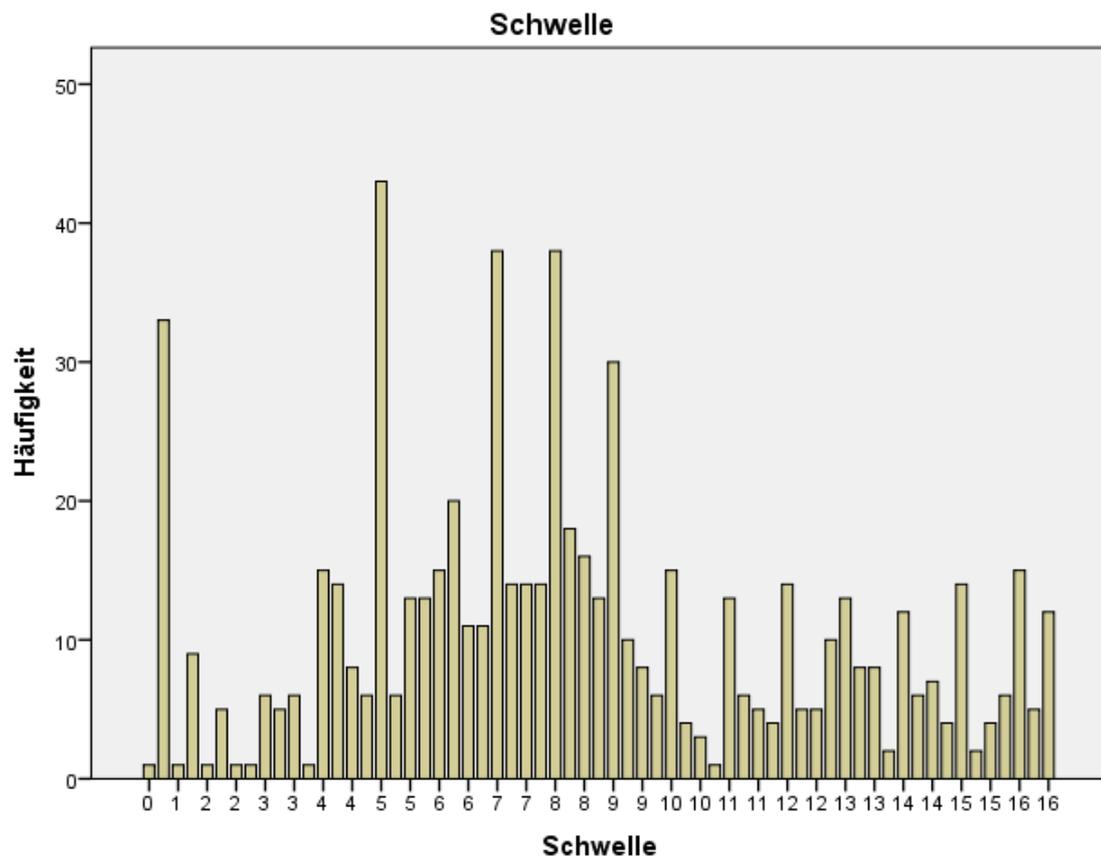


Diagramm 1.2: Verteilung der Schwellenwerte in der Gesamtkohorte

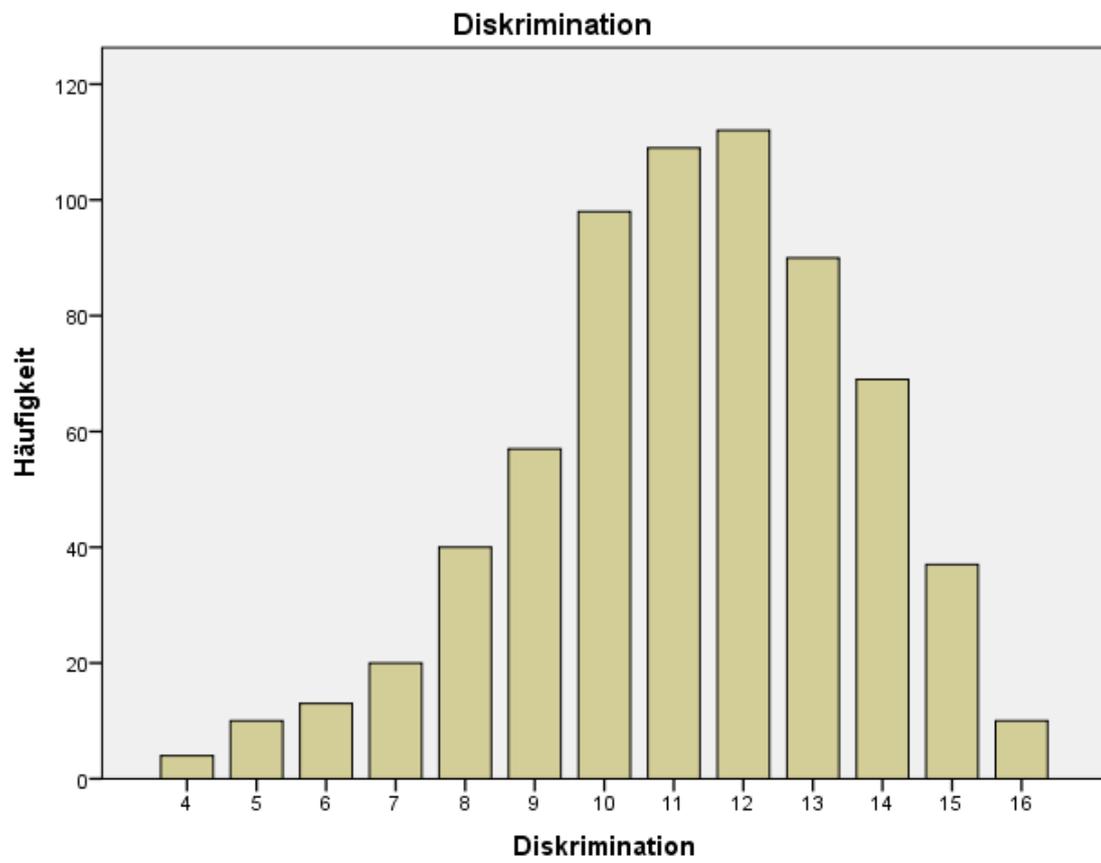


Diagramm 1.3: Verteilung der Diskriminationsergebnisse in der Gesamtkohorte

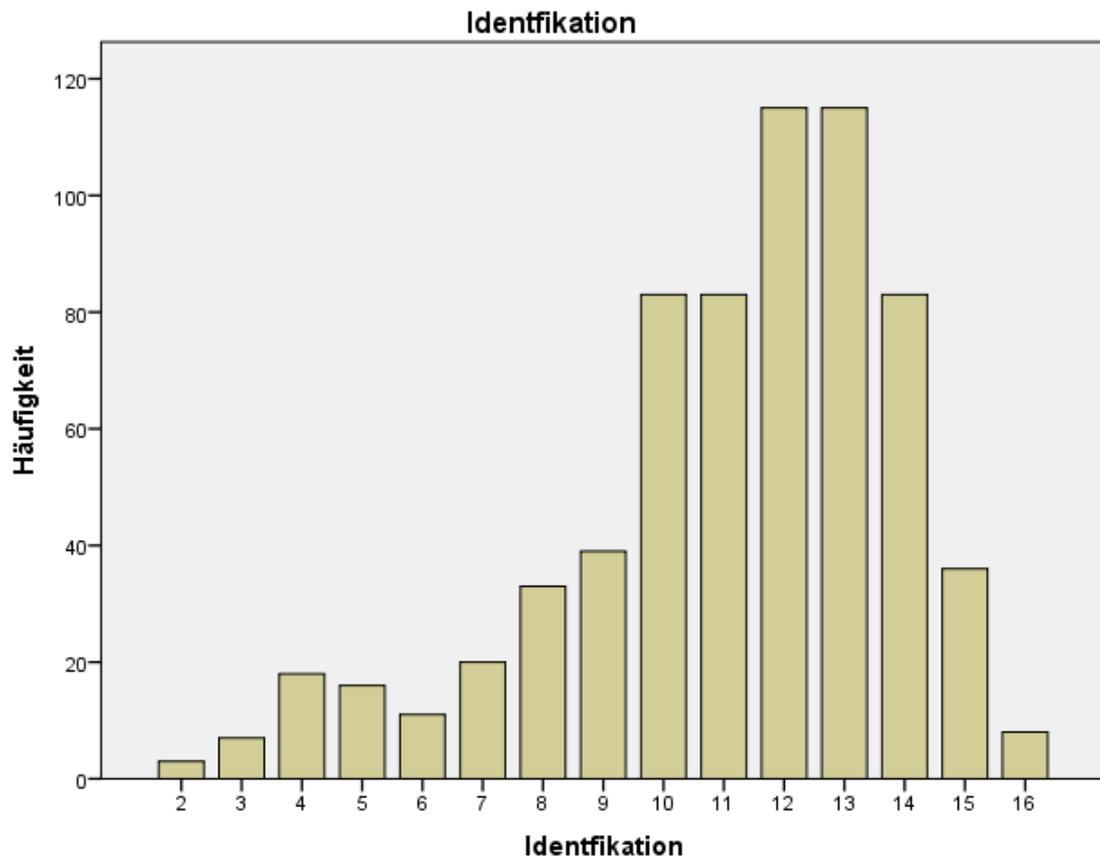


Diagramm 1.4: Verteilung der Identifikationsergebnisse in der Gesamtkohorte

Aus den Diagrammen der Einzel-Tests ist zu ersehen, dass im Vergleich der Ergebnisse beim Mittelwert von 8 unter den möglichen Ergebnissen vor allem beim Schwellentest die Probanden deutlich unter diesen Wert liegen. Dagegen erzielen die meisten Probanden beim Identifikationstest und dem Diskriminationstest meist ein höheres Ergebnis als der Mittelwert 8.

3.4 Charakterisierung der in dieser Arbeit verwendeten Kohorte

An der TREND-Baseline Untersuchung nahmen 715 Probanden teil, von denen 45 Probanden ausgeschlossen wurden (siehe Methodenteil). Dadurch wurden für die folgenden Analysen und Ergebnisse 670 Probanden und deren Resultate einbezogen. Nach der Methode des alterskorrigierten TDI lag bei 68 Personen eine Hyposmie und dementsprechend bei 602 Personen eine Normosmie vor (siehe Abb. 1.6).

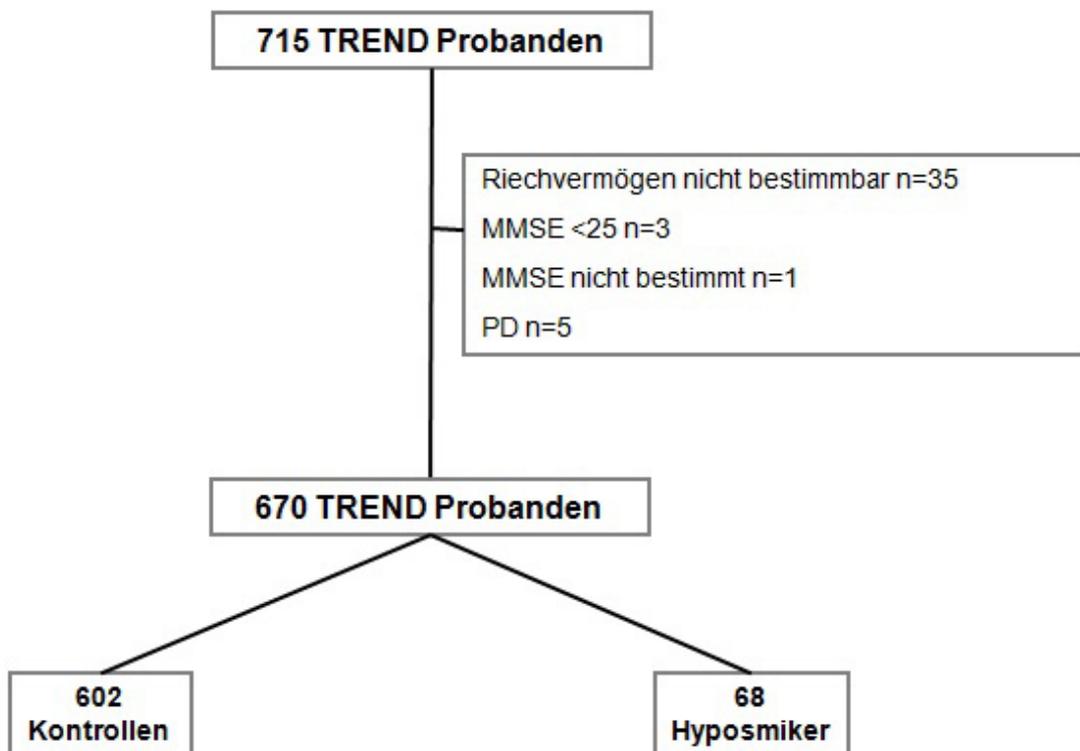


Abb. 1.6: TREND-Studie

Das durchschnittliche Alter der in dieser Arbeit analysierten Kohorte betrug 63 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 7,22$ Jahren. Der Anteil männlicher Probanden ($n=304$ Probanden) betrug 45,4% an der Gesamtkohorte. Der MMST lag im Median bei 29 Punkten und der TDI im Mittel bei 31,3 Punkten. In der

Tabelle 1.11 werden weitere verschiedene demografische und klinische Parameter für die Gesamtkohorte gelistet. Weitere Parameter sind weiter unten genauer beschrieben.

	Total N=670
Geschlecht(männlich; %)	304 (45.4%)
Alter > 60 Jahre, n	442
Alter [Jahre]	63 (48-80)
TDI	31.25 (9-45)
Schwellentest	7.5 (0-16)
Diskrimination	11 (4-16)
Identifikation	12 (2-16)
BDI	6 (0-42)
MMSE	29 (25-30)
UPDRS III (0-132)	1 (0-17)
Positive Familienanamnese	100 (15%)
Hyperechogene Substantia Nigra	371 (68.5%)
AnzahlRisikofaktoren	2 (0-4)
RBD	108 (16%)
Obstipation	300 (45.2%)
Depression	232 (34.6%)
ReduzierterArmschwung	23 (3.5%)
MCI	116 (17.3%)
MPS	108 (16.1%)
Anzahlprodromal Marker	1 (0-5)

Tab. 1.11: Demographische und klinische Parameter der in dieser Arbeit analysierten Gesamtkohorte. Daten werden präsentiert mit dem Median (Varianz) und Frequenz.

Von den 670 in dieser Arbeit analysierten Probanden, konnte bei insgesamt 637 Probanden beurteilt werden, wie viele Risikofaktoren und bei 634 Probanden wieviele prodromal Marker vorhanden waren. Als Risikofaktoren wurden Alter über 60 Jahre, männliches Geschlecht, positive Familienanamnese für iPS sowie eine hyperechogene Substantia Nigra gezählt (n=4). Die hier berücksichtigten prodromal Marker waren: RBD, Hyposmie, Depression, Obstipation, reduzierten Armschwung, MPS (*mild parkinsoniansign*) und MCI (*mild cognitive impairment*) (n=7) (siehe Tabelle 1.12).

Von den 637 auswertbaren Probanden hatten 8.3% (53 Probanden) gar keine Risikofaktoren. D.h. sie waren jünger als 60 Jahre, waren weiblichen Geschlechts, hatten eine normoechogene SN in der TCS und eine negative Familienanamnese für iPS. Entsprechend der prodromal Marker Gruppe (634 Probanden) waren 22.8% (153 Probanden) ohne jeglichen prodromal Marker. D.h. diese litten an keiner Depression zum Untersuchungszeitpunkt oder in der Vorgeschichte, keine Hyposmie, keine REM-Schlaf-Verhaltensstörung, keine milden kognitiven Defizite, keine milden Parkinson Zeichen, keine Obstipation und keinen reduzierten Armschwung.

Hinsichtlich der Risikofaktoren besaßen 30.1% (192 Probanden) mindestens einen Risikofaktor, 33.3% mindestens zwei, 25.1% mindestens drei und 3.1% alle vier Risikofaktoren. Bei den prodromal Markern besaßen von den 634 Probanden insgesamt 30.1% einen Marker, 24.6% zwei, 12.5% drei, 4% vier, 0.3% fünf und nur ein Proband (0.1%) sechs prodromal Marker.

Anzahl der Marker	Risikofaktoren N=637	Prodromal Marker N=634
Keine	53 (8.3%)	153 (22.8%)
Ein	192 (30.1%)	202 (30.1%)
Zwei	212 (33.3%)	165 (24.6%)
Drei	160 (25.1%)	84 (12.5%)
Vier	20 (3.1%)	27 (4%)
Fünf	-	2 (0.3%)
Sechs	-	1 (0,1%)

Tab. 1.12: Anzahl der Risikofaktoren und prodromal Marker in der Gesamtkohorte. Mit den jeweiligen Prozentangabe in Bezug auf die Gesamtgruppe der Risikofaktoren bzw. der prodromal Marker

In der folgenden Tabelle 1.13 sind die einzelnen Risikofaktoren aufgelistet und deren Häufigkeit im hier analysierten Gesamtkollektiv. So sind nun von insgesamt 670 eingeschlossenen und ausgewerteten Probanden insgesamt 442 älter als 60 Jahre. Zudem sind insgesamt 304 Probanden (45.4% vom Gesamt-Kollektiv) männlichen Geschlechts. 371 Probanden (68.5%) haben eine hyperechogene SN sowie 100 Probanden (15%) eine positive Familienanamnese für Neurodegenerative Erkrankungen.

Risikofaktoren	Positiv	Negativ
Alter über 60 J.	442 (66%)	228 (34%)
Männliches Geschlecht	304 (45,4%)	366 (54,6%)
Hyperechogene SN	371 (55,4%)	299 (44,6%)
Positive Familienanamnese	100 (14,9%)	570 (85,1%)

Tab. 1.13: Anzahl und Anteil der einzelnen Risikofaktoren in der Gesamtkohorte der Studie.

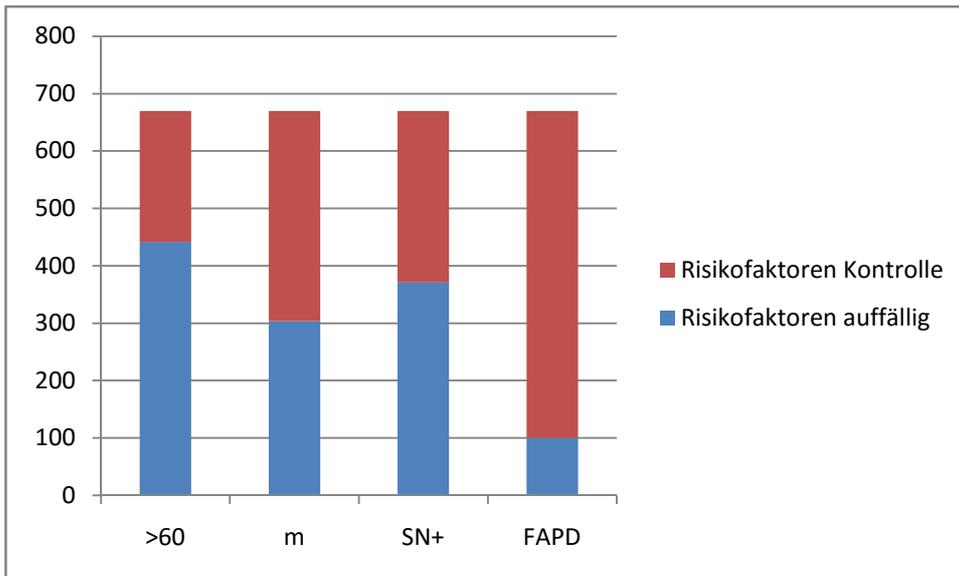


Diagramm 1.5: Risikofaktoren. Häufigkeit im Gesamtkollektiv

In der Tabelle 1.14 sind entsprechend die prodromal Marker mit der entsprechenden Häufigkeit im Kollektiv aufgelistet. Hierbei sind wie bereits beschrieben 68 Probanden (10.1%) hyposmisch und 602 Probanden (89.9%) mit normaler Riechfunktion. 232 (34.6%) waren depressiv eingestuft worden und 438 (65.4%) nicht depressiv. Eine RBD hatten 108 Probanden (16.5%) und 546 (83.5%) keine Schlafstörung. Milde kognitive Defizite wiesen 116 Personen (17.3%) auf. Entsprechend 554 (82.7%) keines. Als letzten nicht motorischen Marker wiesen eine Obstipation 300 Personen auf (45.2%) und 364 (54.8%) haben eine unauffällige Stuhlanamnese angegeben. Als motorische Frühzeichen haben 108 Personen (16.1%) milde Parkinson Zeichen und 23 (3.5%) einen reduzierten Armschwung gehabt. Wiederum 562 Personen (83.9%) keine Parkinson Zeichen und 633 (96.5%) einen normalen Armschwung aufgezeigt.

Prodromal Marker	Positiv	Kontrolle
Hyposmie	68 (10.1%)	602 (89.9%)
Depression	232 (34.6%)	438 (65.4%)
REM-Schlafstörung	108 (16.5%)	546 (83.5%)
Mild Cognitive Impairment	116 (17.3%)	554 (82.7%)
Mild Parkinsonian Sign	108 (16.1%)	562 (83.9%)
Obstipation	300 (45.2%)	364 (54.8%)
Reduzierter Armschwung	23 (3.5%)	633 (96.5%)

Tab. 1.14: Anzahl und Anteil der einzelnen prodromal Marker in der Gesamtkohorte der Studie

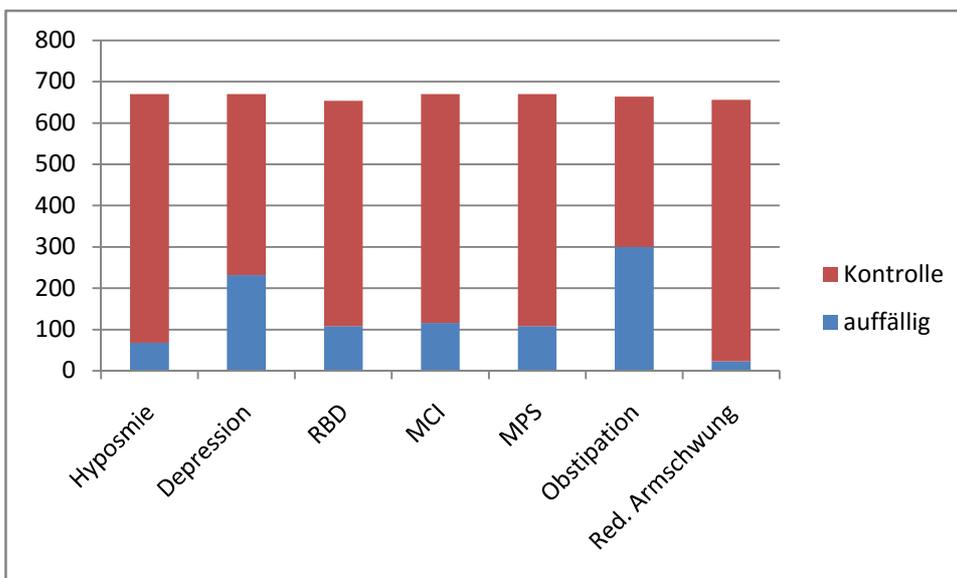


Diagramm 1.6: Prodromal Marker in der Gesamtkohorte einzeln betrachtet.

3.5 Charakterisierung der Hyposmiker und Normosmiker (*)

3.5.1 Allgemein

Von den 637 Probanden hatten 68 Probanden (10.2%) eine Hyposmie und 572 (89.8%) eine Normosmie. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters, des MMSE und des UPDRS-III (siehe Tabelle 1.15).

	Hyposmie	Normosmie	P Wert
	n=68	n=602	
Alter [Jahre]	66 (50-80)	63 (48-79)	0.277
MMSE	29 (25-30)	29 (25-30)	0.536
UPDRS-III	1 (0-15)	1 (0-17)	0.824
TDI	17 (9-27)	31.8 (20-45)	<0.001
Schwellentest	3.5 (1-9)	7.5 (0-16)	<0.001
Diskrimination	8 (4-13)	12 (5-16)	<0.001
Identifikation	5 (2-12)	12 (4-16)	<0.001

Tab. 1.15: Vergleich Hyposmiker mit den Normosmikern in diversen Parametern.

Beim ausführlichen Riechtest (Schwelle, Identifikation und Diskrimination) zeigten sich signifikante Ergebnisse ($p < 0.001$) in allen drei Untertests zwischen der Gruppe der Hyposmiker und der Normosmiker. Zu beachten ist aber, dass die drei Tests zur Bestimmung des TDI-Wertes beitragen und damit schließlich auch zur Unterteilung in Hyposmiker und Normosmiker. Im speziellen erzielten die Normosmiker im Schwellentest ein Ergebnis von 3.5 Punkten, im Diskriminationstest 8 Punkte und im Identifikationstest 5 Punkte. Entsprechend waren die Ergebnisse bei den Normosmikern 7.5, 12 und 12 Punkte. Beim Diskriminationstest also der Frage ob ein Duftstoff vorliegt oder nicht (normale Konzentration des Duftstoffes) schneiden die Hyposmiker noch recht gut ab. Sie haben aber ein eindeutiges Problem geringere Duftstoffkonzentrationen zu erkennen (Schwellentest) und den Geruch genau zu bestimmen (Identifikation).

3.5.2 Risikofaktoren

Bei der Auswertung der genannten Risikofaktoren (siehe Tabelle 1.16) ergaben sich folgende Ergebnisse. Es waren hochsignifikant ($p = 0.002$) mehr Männer unter den Hyposmikern im Vergleich zu den Normosmikern. Wobei 63.2% der Hyposmiker männlichen Geschlechtes waren und nur 43.4 % der Normosmiker.

Die Häufigkeit einer positiven Familienanamnese und das Alter ab 60 Jahren unterschied sich nicht in den einzelnen Gruppen. Wobei 13.2% der Hyposmiker und 15.2% der Normosmiker eine positive Familienanamnese bezüglich neurodegenerativer Erkrankungen hatten.

Eine Hyperechogene SN fand sich in 77.6% der Hyposmiker und in 67.4% der Normosmiker und hat sich signifikant unterschieden ($p = 0.073$) in den beiden Gruppen.

	Hyposmie n=68	Normosmie n=602	P Wert
Geschlecht (männlich)	43 (63.2%)	261 (43.4%)	0.002
Alter > 60 Jahre	43	399	0.686
Positive Familienanamnese	9 (13.2%)	91 (15.2%)	0.858
Hyperechogene Substantia Nigra	45 (77.6%)	326 (67.4%)	0.073
Anzahl der Risikofaktoren	2 (0-4)	2 (0-4)	0.038

Tab. 1.16: Demographische und klinische Parameter der Hyposmiker versus Normosmiker (eingeteilt nach alterskorrigierten TDI) bezüglich der untersuchten Risikofaktoren. Daten werden präsentiert mit dem Median (Varianz) und Frequenz.

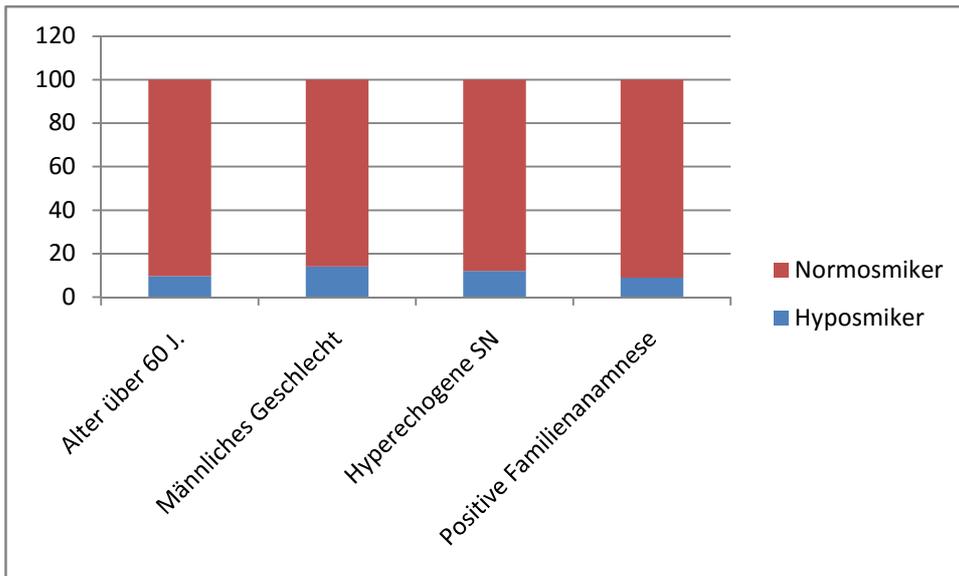


Diagramm 1.7: Risikofaktoren. Häufigkeit prozentual in den Gruppen (Hyposmiker / Normosmiker)

Bei den Risikofaktoren konnten von den 670 Probanden nur 637 Probanden zur Beurteilung herangezogen werden, weil bei insgesamt 33 Probanden die Variable HyperechogeneSN nicht beurteilt werden konnte (siehe Methodenteil Fehlende Werte). Dies ist der Grund weshalb bei der Anzahl der Risikofaktoren von einer Mindestanzahl an Risikofaktoren gesprochen wird.

In der Tabelle 1.17 werden die Gruppen von Hyposmikern mit den Normosmikern in Bezug auf die Anzahl der Risikofaktoren. Es ergibt sich ein hochsignifikanter ($p=0.038$) Unterschied zwischen den Gruppen (Gesamtvergleich). Bei der genaueren Auswertung der einzelnen Gruppen mit der verschiedenen Anzahl der Risikofaktoren ergeben sich mehrere Trends. Beispielsweise zeigt sich im Vergleich der Gruppen mit nur einem Risikofaktor mit der Gruppe mit drei Faktoren ein Trend ($p=0.072$) in Richtung der Hyposmie. Das gleiche gilt auch beim Vergleich der Gruppen mit einem und vier Risikofaktoren. Hier ergibt sich ebenfalls ein Trend ($p=0.088$) zu Gunsten der Hyposmie.

Anzahl der Risikofaktoren	Hyposmiker n=65 (10.2%)	Normosmiker n=572 (89.8%)	P-Wert 0 vs alle	P-Wert 1 vs alle
Kein	4 (6.2%)	49 (8.6%)		
Ein	15 (23.1%)	177 (30.9%)	0.607	
Zwei	21 (32.3%)	191 (33.4%)	0.413	0.489
Drei	21 (32.3%)	139 (24.3%)	0.201	0.072
Vier	4 (6.2%)	16 (2.8%)	0.137	0.088

Tab. 1.17: Anzahl der Risikofaktoren für iPS in Assoziation mit der Hyposmie in der TREND-Kohorte. Vergleich aller Gruppen mit der Gruppe ohne Risikofaktoren (P-Wert 0 vs alle). In der letzten Spalte Vergleich der Gruppe mit einem Risikofaktor mit allen Gruppen (P-Wert 1 vs alle)

In der folgenden Tabelle 1.18 wurden die Fälle nochmals zur besseren Übersicht zusammengefasst. Dazu wurden diese aufgeteilt in zwei Gruppen. Die eine Gruppe repräsentiert die Probanden mit weniger als zwei Risikofaktoren und die andere mit jeweils zwei oder mehr Risikofaktoren. Beim Vergleich dieser zwei Gruppen in Assoziation zur Variablen Hyposmie bzw. Normosmie ergibt sich ebenfalls ein Trend in Richtung der Hyposmie (p = 0.068).

Risikofaktoren	Gesamtsumme	Normosmiker	Hyposmiker
P = 0.068			
Anzahl der Risikofaktoren			
Weniger als zwei	245 (38.5%)	226 (39.5%)	19 (29.2%)
Zwei oder mehr	392 (61.5%)	346 (60.5%)	46 (70.8%)
Gesamtsumme	637 (100%)	572 (100%)	65 (100%)

Tab. 1.18: Anzahl der Risikofaktoren für iPS in Assoziation mit der Hyposmie in der TREND-Kohorte. Die Anzahl ist in zwei Gruppen aufgeteilt (mit je max. einen Faktor und zwei oder mehr Faktoren)

3.5.3 Prodromal Marker

Bei der Auswertung der genannten prodromal Marker (siehe Tabelle 1.19) ergaben sich folgende Ergebnisse. Es zeigte sich lediglich in der Gruppe der Obstipation ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0.041$) zu Gunsten der Hyposmiker im Vergleich zu den Normosmikern. Dabei haben 38 Probanden aller Hyposmiker (55.9%) an einer Obstipation gelitten und 262 aller Normosmiker (44%) eine normale Stuhlgangfrequenz gehabt.

Kein Unterschied zeigte sich in den restlichen Markern. Dabei ergaben sich folgende Prävalenzen. Die hyposmischen Probanden haben zu 12% eine RBD, 34.6% eine Depression, 3.5% einen reduzierten Armschwung, zu 17.3% eine MCI und zu 16.1% aller Hyposmiker, milde Parkinson Zeichen gehabt.

Wiederum zeigten von allen ausgewerteten Normosmikern 88% keine Schlafstörung, 35.4% waren nicht als depressiv eingestuft worden, 3.6% einen normalen Armschwung gehabt, 17.3% keine kognitiven Defizite gezeigt und schließlich 16.1% keine Parkinson Zeichen.

	Hyposmie n=68	Normosmie n=602	P Wert
RBD	13 (12%)	95 (88%)	0.604
Obstipation	38 (55.9%)	262 (44%)	0.041
Depression	19 (27.9%)	213 (35.4%)	0.282
Reduzierter Armschwung	2 (3%)	21 (3.6%)	1
MCI	12 (17.6%)	104 (17.3%)	1
MPS	11 (16.2%)	97 (16.1%)	1

Tab. 1.19: Demographische und klinische Parameter der Hyposmiker und Normosmiker (eingeteilt nach dem alterskorrigierten TDI) bezüglich der untersuchten prodromal Marker. Daten werden präsentiert mit dem Median (Varianz) und Frequenz.

In der Gruppe der prodromal Marker im speziellen wurden von den 670 Probanden nur 634 Probanden zur Beurteilung herangezogen. 16 Probanden (2.4% der 670 Probanden) hatten einen unvollständig oder gar nicht ausgefüllten RBDSQ-Fragebogen. Aufgrund dessen konnte bei diesen Probanden die Beurteilung einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung nicht durchgeführt werden. In der Datenbank hat zudem bei 6 Probanden (0.9% der 670 Probanden) die Angabe der Obstipation und bei 14 Probanden (2.1% der 670 Probanden) die Angabe des reduzierten Armschwungs gefehlt. Somit konnte diese auch nicht mitbeurteilt werden bei der Auswertung der prodromal Marker.

Von den 634 Fällen haben 66 Probanden (10.4%) eine Hyposmie und 568 (89.6%) eine Normosmie besessen. In der Tabelle 1.20 werden die Gruppen von Hyposmikern mit den Normosmikern aufgelistet mit der jeweiligen Häufigkeit zu der Anzahl der prodromal Marker.

Prodromal Marker	Hyposmie	Normosmie
P < 0.001	n=66	n=568
	(10.4%)	(89.6%)
Anzahl der prodromal Marker		
Keine	0 (0%)	153 (27%)
Ein	16 (24.2%)	186 (32.7%)
Zwei	24 (36.4%)	141 (24.8%)
Drei	16 (24.2%)	68 (12%)
Vier	8 (12.1%)	19 (3.3%)
Fünf	1 (1.5%)	1 (1.8%)
Sechs	1 (1.5%)	0 (0%)

Tab. 1.20: Anzahl der prodromal Marker für iPS in Assoziation mit der Hyposmie in der TREND-Kohorte

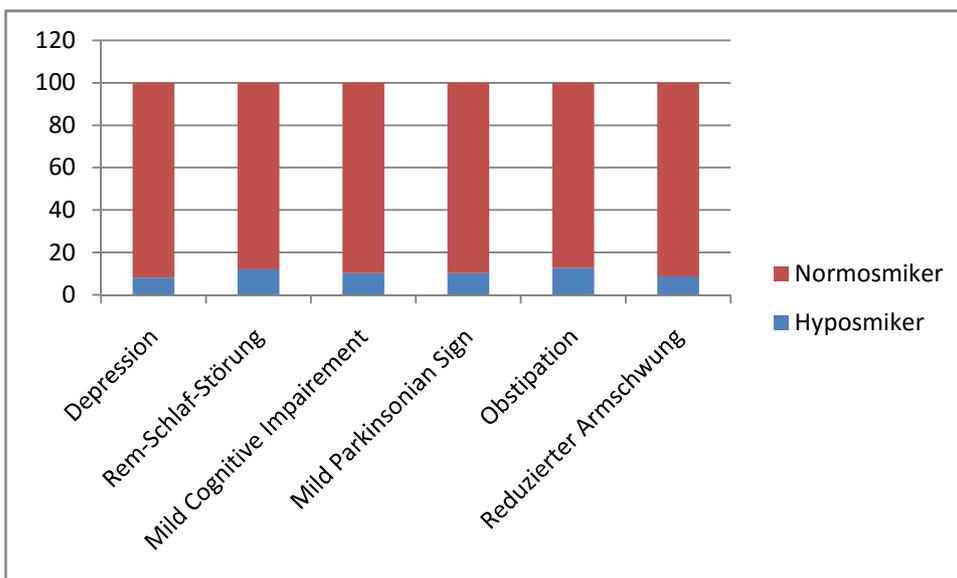


Diagramm 1.8: Positive prodromal Marker in den Gruppen Hyposmiker und Normosmiker

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen mit der Hyposmie ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0.001$).

Unter den fünf prodromal Markern befindet sich auch die Variable Hyposmie. Wenn diese bei der Anzahl der Marker entfernt wird, und nur noch die restlichen Marker (Depression, REM-Schlafstörung, mild cognitive impairment, mild parkinsoniansign, Obstipation und reduzierter Armschwung) zur Auswertung herangezogen werden (siehe Tabelle 1.21), so ergibt sich beim Vergleich der neuen Anzahl der prodromal Marker mit der Gruppe der Hyposmie kein Unterschied $p=0.679$.

Prodromal Marker	Hyposmie	Normosmie
P = 0.679	n=66	n=568
	(10.4%)	(89.6%)
Anzahl der prodromal Marker		
Keine	16 (24.2%)	153 (26.9%)
Ein	24 (36.4%)	186 (32.7%)
Zwei	16 (24.2%)	141 (24.8%)
Drei	8 (12.1%)	68 (12%)
Vier	1 (1.5%)	19 (3.3%)
Fünf	1 (1.5%)	1 (0.2%)

Tab. 1.21: Anzahl der prodromal Marker für iPS in Assoziation mit der Hyposmie in der TREND-Kohorte. Unter den prodromalMarkern ist Hyposmie exkludiert

In der folgenden Tabelle 1.22 wurden die Fälle wie auch im Kapitel der Risikofaktoren nochmals zur besseren Übersicht zusammengefasst. Dazu wurden diese ebenfalls aufgeteilt in zwei Gruppen. Die eine Gruppe repräsentiert die Probanden mit weniger als zwei Risikofaktoren und die andere mit jeweils zwei oder mehr Risikofaktoren. Beim Vergleich dieser zwei Gruppen in Assoziation zur Variablen Hyposmie bzw. Normosmie ergibt sich kein Unterschied ($p = 0.498$).

Prodromal Marker	Gesamtsumme	Normosmiker	Hyposmiker
P = 0.498			
Anzahl der			
prodromal Marker			
Weniger als zwei	379 (59.8%)	339 (59.7%)	40 (60.6%)
Zwei oder mehr	255 (40.2%)	229 (40.3%)	26 (39.4%)
Gesamtsumme	634 (100%)	568 (100%)	66 (100%)

Tab. 1.22: Anzahl der prodromal Marker für iPS in Assoziation mit der Hyposmie in der TREND-Kohorte. Die Anzahl ist in zwei Gruppen Gruppen (mit je max. einen Faktor und zwei oder mehr Faktoren). Unter den prodromal Markern ist Hyposmie exkludiert

4. Diskussion

Laut aktuellen Publikationen zeigen sich weniger falsch positive Werte und somit eine sicherere Aussage ob eine Hyposmie besteht, wenn der TDI-Wert altersangepasst korrigiert wird (Hummel et al. 2007).

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und damit der zunehmenden Bedeutung neurodegenerativer Erkrankungen, wie der Alzheimer Demenz (AD) und des idiopathischen Parkinson Syndrom (iPS), ist es wichtig, diese Erkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren, um den neurodegenerativen Prozess so früh wie möglich mittels neuroprotektiver Therapie zu verlangsamen, bzw. ganz zu stoppen (de Rijk et al. 1995). In der Literatur werden mehrere Marker beschrieben, welche vor der Diagnose auftreten können. Zu diesen Markern zählen zum einen Risikofaktoren, die eine Person trägt und welche die Wahrscheinlichkeit zur Entstehung eines iPS erhöhen. Dies sind das Alter (de Rijk et al 2000), das männliche Geschlecht (Baba, Putzke 2005), die positive Familienanamnese bezüglich neurodegenerativer Erkrankungen (Siderowf et al 2007) und die hyperreflexe SN (Berg et al 2011). Des Weiteren gibt es Marker welche sich im Rahmen des Prozesses der iPS-spezifischen Pathologie entwickeln. D.h. diese treten auf wenn der Nervenzell-Untergang begonnen hat und weiter fortschreitet. Hierbei spricht man von prodromal Markern. Dazu zählen u.a. die Hyposmie (Ross et al 2008), die Depression (Leentjens et al 2003a), die Obstipation (Tolosa Compta 2007), die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Iranzo et al 2006), der reduzierte Armschwung (de Lau 2006), die milden kognitive Defizite (Aarsland Bronnick 2009) und die milden Parkinson Zeichen (Louis & Bennett 2007). Diese unterteilt man wiederum in motorische und nicht motorische Marker.

Ziel der TREND-Studie ist es die Probanden im weiteren Verlauf der Zeit zu beobachten und alle 2 Jahre Folgeuntersuchungen durchzuführen und aus den Probanden, welche im Verlauf ein iPS entwickeln, Rückschlüsse zu ziehen durch die bisherige Ergebnisse, welche gemeinsamen Merkmale diese gehabt haben. Darüber soll dann besser in Zukunft beurteilt werden können, welche

Personen das höchste Risiko für Neurodegenerative Erkrankungen besitzen, um diese frühzeitig identifizieren zu können und ggf. eine neuroprotektive Therapie beginnen zu können. An dieser Stelle ist anzumerken, dass dies Ziel der Studie ist. Letzteres ist jedoch nicht Ziel der Vorliegenden Dissertation.

Die Hyposmie im speziellen als ein prodromal Marker der nicht motorischen Gruppe zeigt eine hohe Assoziation mit der Entwicklung des iPS. In vergangenen Studien hat sich gezeigt, dass nach Entwicklung einer idiopathischen Hyposmie bei 7% dieser Personen nach 4 Jahren ein iPS entsteht (Becker et al 2002, Haehner et al 2007). Bei der idiopathischen Hyposmie können die Identifikation, die Diskrimination und/oder die Riechschwelle betroffen sein. In der vorliegenden Arbeit liegt der Hauptfokus darin, zu beurteilen inwiefern bei Personen mit einer idiopathischen Hyposmie das erhöhte Risiko für das Auftreten eines iPS assoziiert ist mit weiteren Risikomarkern und prodromal Markern für die Erkrankung.

4.1 Hyposmie-Bestimmung

Die vorliegende Arbeit befasste sich im Speziellen mit der Bestimmung und der Prävalenz der idiopathischen Hyposmie in einer Population ohne bekannte neurodegenerative Erkrankung aber mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines iPS. Zudem wurde untersucht ob und welchen Zusammenhang es zwischen dem Vorliegen einer Hyposmie und weiteren Risikomarkern und prodromal Markern für AD und iPS gibt.

Zur Bestimmung der Prävalenz der Hyposmie wurden hierbei drei verschiedene Methoden verglichen und gegenübergestellt. Für die erste Methode zur Hyposmie-Bestimmung wurden rein die Ergebnisse des Identifikationstests verwendet.

Die zweite Möglichkeit der Hyposmie-Bestimmung war über den TDI-Wert. Der TDI-Wert ist der Summenwert aus dem Ergebnis vom Schwellentest, dem Diskriminationstest und dem Identifikationstest. Die dritte und letzte Möglichkeit

der Hyposmie-Bestimmung erfolgte ebenfalls durch Einbezug des TDI-Wertes. Jedoch wurde dieser anhand des Alters korrigiert. Weiteren Studien von Hummel und seinen Mitarbeitern (Hummel, Kobal 2007) ist zu entnehmen, dass mittels dieser Methode, es am wahrscheinlichsten ist richtige Ergebnisse (ohne Störfaktoren wie normaler Riechverlust im Alter) zu erzielen.

Beim Vergleich der drei Methoden erhielten wir in dem uns zur Verfügung stehenden Studienkollektiv mit der dritten Methode die Ergebnisse welche unserer Meinung nach am ehesten die Realität abbilden. Über diese Methode ergab unsere Auswertung, dass insgesamt 68 Probanden einen auffälligen TDI hatten in der entsprechenden Altersgruppe. Dies entspricht wiederum nur 13.5%.

Aufgrund der ungenauen Bestimmung der ersten beiden Varianten der Hyposmie-Bestimmung sind die Ergebnisse der Probanden deutlich schlechter ausgefallen. Wobei bei der ersten und der zweiten Methode knapp die Hälfte der Probanden, als schlechter riechend eingestuft wurde (1. Methode 49.1%, 2. Methode 44.4%). Über die Korrektur des TDI-Wertes mittels des Alters, reduziert sich die Gruppe der Hyposmiker signifikant auf einen Anteil von nur 13.5%. Dies entspricht eher der Realität. Ähnliche Ergebnisse erzielten weitere Studien. In der EHLS-Studie zeigte sich eine Prävalenz der Hyposmie von 24,5% in einer Population mit dem Alter 53-97 Jahren. In einer anderen Studie war die Prävalenz bei 19,1% in einer Population von über 20 Jährigen. Die Subjektive Prävalenz war in einer großen Studie (n=10.533) in Korea bei lediglich 4,5%(Lee et al. 2013).

4.2 Risikofaktoren

Man spricht von Risikofaktoren bei Merkmalen, welche eine Person mitbringt und diese die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines iPS erhöhen. In der vorliegenden Arbeit wurden Faktoren untersucht welche laut Literatur das Risiko für die Entwicklung eines iPS erhöhen. Dazu zählen das Alter über 60 Jahre(de Rijk et al. 2000), das männliche Geschlecht(Wooten et al. 2004), eine

positive Familienanamnese für neurodegenerative Erkrankungen (Marder et al. 1996) und eine hyperéchogene SN in der TCS (Berg et al. 2013a).

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals untersucht wie häufig die Risikofaktoren unter dem Studienkollektiv vorkommen. Dabei wurde festgestellt, dass von insgesamt 637 auswertbaren Probanden 8.3% (52 Probanden) keine Risikofaktoren hatten und 30.1% (192 Probanden) einen beliebigen dieser Faktoren besaßen. Des Weiteren wurde verglichen, ob die Anzahl der Risikofaktoren mit der Variable der Hyposmie zusammenhängt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0.038$). Unsere genauere Analyse zeigte das Hyposmiker im Vergleich zu Normosmikern häufiger zwei oder mehr Risikofaktoren tragen ($p=0.068$). D.h., dass Hyposmiker in der Anzahl mehr Risikofaktoren besitzen als Normosmiker. Umgekehrt gilt auch, dass je mehr Risikofaktoren eine Person trägt, desto eher liegt das Risiko vor, ebenfalls an einer Hyposmie zu leiden und umgekehrt. Dadurch lässt sich aussagen, dass die Hyposmie assoziiert ist mit der Anzahl an Risikofaktoren. Das Personen mit einer Hyposmie häufig vermehrt Risikofaktoren für ein iPS aufweisen, haben auch schon folgende Studien gezeigt (Siderowf et al. 2012). In derselben Studie wurde gezeigt, dass es eher wahrscheinlicher ist, je mehr prodromal Marker ein Proband besitzt gleichzeitig auch an einer Hyposmie zu leiden. Am wahrscheinlichsten war dies bei einer Anzahl mit vier oder fünf prodromal Marker.

Im Weiteren wurden die Risikofaktoren im Einzelnen mit der Hyposmie verglichen und hierbei zeigte sich im Falle der Variable der hyperéchogenen SN ein Unterschied ($p=0.073$). D.h. dass in unserem Probandenkollektiv ein höheres Aufkommen von hyperéchogener SN unter den Hyposmikern beobachtet wurde, als bei den Normosmikern. Folglich ist die Hyposmie assoziiert mit der hyperéchogenen SN. Dasselbe konnte auch in einer multizentrischen Studie gezeigt werden, wobei die Prävalenz der Hyposmie in der Kohorte mit einer hyperéchogenen SN bei 35.4% lag im Vergleich dazu lag die Hyposmie bei der Kohorte mit einer normoéchogenen SN bei nur 27% ($p=0.007$) (Berg et al. 2010).

Ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) zeigte sich im Geschlecht. In unserem Studienkollektiv waren mehr Männer unter den Hyposmikern vorhanden, als bei den Normosmikern. Dies konnte auch in einer großen Studie ($n=3282$) mittels der gleichen Untersuchungsmethode (sniffin sticks) gezeigt werden. Hierbei konnte ein signifikant höherer TDI-Wert bei den Frauen gezeigt werden in den Altersklassen von 16-35 und 36-55 Jahren. Kein Unterschied war jedoch in den Altersklassen von 5-15 und über 55jährigen zu sehen (Hummel et al. 2007). Dies kann darauf begründet sein, da unsere Studien-Population vorausgewählt wurde mit einem höheren Risiko an iPS zu erkranken. Da zudem bekannt ist, dass das männliche Geschlecht und die Hyposmie die Wahrscheinlichkeit erhöhen an einem iPS zu erkranken, könnte dies die Erklärung sein weshalb in unserer Population die männlichen Probanden im höheren Alter häufiger an Hyposmie leiden.

Die Hyposmiker die zusätzlich noch Risikofaktoren wie hyperechogene SN und männlichen Geschlechts sind, bilden eine Hochrisikopopulation ab. Kein Unterschied hingegen, konnte im Vergleich der Hyposmie zu der Gruppe der über 60jährigen gezeigt werden und in der Gruppe der positiven Familienanamnese. Dass in der Altersgruppe kein Unterschied gezeigt werden konnte, kann dadurch begründet sein, dass die TREND-Population zwar auf Probanden ab 50 Jahren fokussiert war, der Anteil an unter 60 jährigen war jedoch schon bei 34% (228 Probanden). Es gibt auch Studien die sich mit solchen mehrfach Faktoren beschäftigt haben. Ein gutes Beispiel dafür ist die PRIPS Studie (Berg et al. 2013b). In dieser Studie wurden bei gesunden Probanden die Faktoren Geschlecht, Hyperchogenität der SN, Hyposmie, leichte motorischen Defizite, Alter und Familienanamnese verglichen. Aufgrund der erzielten Studienergebnisse konnte ein Drei-Stufen Screening Algorithmus für die Identifikation von Personen mit erhöhtem Risiko für iPS entwickelt werden. Erstens Vorauswahl durch das Alter (> 50 Jahre). Zweitens eine positive Familienanamnese und/oder Hyposmie und drittens eine Transkranielle Untersuchung mit der Feststellung einer hyperechogenen SN.

4.3 Prodromal Marker

Bei den prodromal Markern handelt es sich um Merkmale einer Person, welche im Rahmen der iPS-spezifischen Pathologie entstehen. Diese können unter Umständen bereits Jahre im Voraus entstehen bevor die Diagnose eines iPS gestellt wird. Dazu zählen die idiopathische Hyposmie (Becker et al. 2002) selbst, die Depression (Burn 2002), die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Postuma et al. 2013a), die milden kognitiven Defizite (*mild cognitive impairment*) (Aarsland et al. 2009), die milden Parkinson Zeichen (*mild parkinsonian signs*) (Lerche et al. 2014a), die Obstipation (Palma et al. 2013) sowie letztlich auch der reduzierte Armschwung (Lees 1992).

In der Prävalenz der Anzahl der prodromal Marker zeigte sich bei der Auswertung, dass insgesamt 22.8% (153 Probanden) keine der erwähnten Marker besaßen, weitere 30.1% (202 Probanden) besaßen einen einzigen. Ähnliche Ergebnisse erzielte ebenfalls die Auswertung der PRIPS-Studie. Hierbei hatte die Kohorte mit nur einem Marker einen Anteil von 34,7% zum Studienkollektiv. Lediglich die Kohorte mit keinem Marker war bei einem Anteil von 52,2%. Ursache dafür dass unsere Kohorte mit keinem prodromal Marker so niedrig war, könnte dadurch bedingt sein, dass in unserer Auswertung das milde kognitive Defizit mit einbezogen wurde (Liepelt-Scarfone et al. 2011).

Bei der Auswertung der prodromal Marker ist die Hyposmie selbst als Marker ausgeschlossen worden da sie zur Gruppeneinteilung verwendet wurde. Beim Vergleich der Anzahl der prodromal Marker stellte sich heraus, dass es keinen Unterschied gibt zwischen den Gruppen. D.h. die Hyposmiker und die Normosmiker haben die gleiche Verteilung der Anzahl der prodromal Marker. Kein Unterschied ($p=0.498$) konnte ebenfalls bei einer entsprechend Zusammenfassung der Anzahl der Marker in zwei Gruppen mit weniger als zwei oder zwei und mehr Marker. Erwartet wurde hierbei, einen Unterschied zu erkennen. Eine mögliche Begründung hierfür kann sein, dass es sich bei den Probanden hauptsächlich um neurologisch gesunde Personen handelt, die auch nur zu einem kleinen Teil iPS oder AD bekommen werden. Bei Probanden mit einer möglichen Neurodegeneration (falls vorhanden) kann es sein, dass

diese noch nicht weit fortgeschritten ist und deshalb noch keine weiteren Marker aufgetreten sind. Möglicherweise wird sich im Verlauf der Studie ein Unterschied erkennen lassen. Es bleibt abzuwarten ob sich Probanden im Kollektiv befinden, die im Verlauf ein iPS entwickeln und durch Fortschreiten der iPS-Pathologie auch weitere prodromal Marker entwickeln. Zudem ist aus der Literatur bekannt, dass sich die einzelnen Marker zu verschiedenen Zeiten vor Diagnose der Erkrankung entwickeln (Lerche et al. 2014b).

Beim Vergleich der einzelnen Marker, zeigte sich lediglich ein hochsignifikanter Unterschied in der Variable der Obstipation. D.h., dass signifikant mehr Hyposmiker das Merkmal der Obstipation mit sich tragen, als Normosmiker. Dies könnte daran liegen, dass eine Obstipation nach der Theorie von Braak eines der frühesten prodromal Zeichen ist. Die anderen Marker treten erst auf wenn der Prozess weiter fortgeschritten ist (Braak et al. 2006).

Eine weitere mögliche Ursache für den fehlenden Unterschied in den anderen Variablen kann darin liegen, dass es teilweise nur eine sehr kleine Fallzahl von Personen mit Marker-Kombinationen gibt. So ist beispielsweise nur bei zwei Hyposmikern ein reduzierter Armschwung festgestellt worden (8.7% aller 23 Probanden mit einem reduzierten Armschwung). Weiterhin sind es, wie bereits vorher erwähnt, Merkmale, welche im Rahmen der iPS-spezifischen Pathologie entstehen. Somit wäre zu erwarten, dass mit Fortschreiten der Zeit mehr dieser Merkmale entstehen. Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, die Probanden longitudinal weiter zu beobachten und zu untersuchen.

4.4 Limitationen

Bezüglich der Aussagekraft der Resultate sollte beachtet werden, dass in bestimmten Variablen mehrere Daten gefehlt haben, bzw. nicht bei der Auswertung berücksichtigt werden konnten. So ist beispielsweise bei der Auswertung der Hyposmie bei insgesamt 5.3% (38 Probanden) die Hyposmie nicht bestimmbar gewesen. Ursächlich dafür war zum einen, dass teilweise Daten gefehlt haben (möglicherweise Untersucherfehler oder Fehler bei der

Übertragung in die Datenbank) und dadurch der TDI-Wert nicht bestimmt werden konnte oder aber auch eine Grunderkrankung vorlag, welche eine Bestimmung des Geruchssinn nicht möglich macht, das sie ebenfalls ursächlich für eine Hyposmie sein kann.

Limitierend bei der Bestimmung der Echogenität der SN war ebenfalls, dass eine Reihe von Probanden kein Schallfenster besaßen. Dadurch sind wiederum 19.1% (128 Probanden) nicht bestimmbar gewesen. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in der Vorgänger Studie (PRIPS-Studie) gezeigt werden. Es zeigen sich Einschränkungen bei der Bildgebung der TCS (Berg et al. 2013b).

Bei der Bestimmung der REM-Schlaf-Verhaltensstörung wurde zur Vereinfachung der RBDSQ-Fragebogen herangezogen. Es hat keine Untersuchung im Schlaflabor stattgefunden. Dies hat zur Folge, dass falsch positive Ergebnisse möglich sind, jedoch ist aus der Literatur bekannt, dass die Sensitivität und Spezifität des RBDSQ-Fragebogen so hoch ist, dass kaum Unterschiede zu erwarten sind.

4.5 Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass für die bestmögliche Aussage ob eine Person an einer Hyposmie leidet, der TDI-Wert herangezogen werden sollte und dieser durch Abgleich in der entsprechenden Altersgruppe korrigiert werden sollte. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Risikofaktoren bei Hyposmikern signifikant häufiger vorkommen, als bei Normosmikern. Es konnte kein Unterschied im untersuchten Probandenkollektiv bezüglich der Anzahl der prodromal Marker gezeigt werden. Lediglich beider Variable der Obstipation konnte ein signifikant häufigeres Vorkommen in der Hyposmie-Gruppe gezeigt werden. Aus diesem Grund ist es wichtig die untersuchten Probanden longitudinal weiter zu beobachten und weiter zu untersuchen. So dass man ggf. im Verlauf die Veränderungen und ein häufigeres Aufkommen von weiteren prodromal Markern aufweisen kann.

5. Zusammenfassung

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung steigt die Inzidenz und Prävalenz von neurodegenerativen Erkrankungen wie dem iPS. Jahre vor Entwicklung der typischen Symptomtrias mit Rigor, Tremor, Bradykinese und posturale Instabilität, welche für die Diagnosestellung vorausgesetzt werden, können aber bestimmte prodromal Marker entstehen. Zu denen zählen die Hyposmie, die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, die Depression, milde kognitive Defizite, die milden Parkinson Zeichen, die Obstipation, sowie auch ein reduzierter Armschwung. In der vorliegenden Arbeit wird die Hyposmie genauer untersucht. Es wurden die Bestimmungs-Methoden der Riechwahrnehmung untersucht und verglichen, wie auch deren Assoziation zu den genannten Markern. Zudem ist nachgewiesen, dass bestimmte Faktoren, welche eine Person trägt, das Risiko für die Entstehung eines iPS erhöhen können. Zu diesen Risikofaktoren zählen ein Alter über 60 Jahre, das männliche Geschlecht, eine hyperechogeneSN, sowie eine positive Familienanamnese für neurodegenerative Erkrankungen. Diese Risikofaktoren wurden in der vorliegenden Arbeit ebenfalls mit der Hyposmie assoziiert und verglichen.

Die Untersuchungsergebnisse basieren auf der Durchführung der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration). In dieser Studie wurden gesunde Probanden (ohne bekanntes neurologisches Problem) untersucht, die entweder keinen oder einen oder mehrere der genannten prodromal Markertragen. Im weiteren Verlauf sollen die Probanden in regelmäßigen Abständen weiter untersucht werden. Die Probanden, die ein iPS entwickeln, sollen schließlich mit denen die gesund bleiben bezüglich ihrer Vorergebnisse verglichen werden und es gilt herauszufinden, welche Gemeinsamkeiten diese Probanden verbindet bzw. welche Unterschiede sie haben.

In der Baseline-Untersuchung der TREND-Studie wurden u.a. ausführliche Fragebögen eingesetzt, es wurde eine neurologische Anamnese und klinische Untersuchung durchgeführt, weiter wurde eine transkranielleUltraschall-

Untersuchung, eine neuropsychologische Untersuchung und schließlich die Prüfung der Riechwahrnehmung vorgenommen.

In dieser Arbeit wurden drei verschiedene Methoden der Hyposmie-Bestimmung miteinander verglichen. Zum einen die Bestimmung rein durch den Identifikationstest, zweitens durch die Bestimmung des TDI-Wertes. Diese beiden Methoden, zeigten eine zu hohe falsch positive Rate. Aufgrund dessen, das jedoch der TDI mit höherem Alter abnimmt, wurde schließlich zur genaueren Hyposmie-Bestimmung die Methode verwendet, wobei der TDI alterskorrigiert wird. Dadurch ergab sich eine Prävalenz der Hyposmie von 13.5% in dem untersuchten neurologisch gesunden Probandenkollektiv.

Bei der Auswertung der Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass Personen höheren Alters mit einer Hyposmie eine höhere Anzahl an Risikofaktoren tragen, als Personen mit einer Normosmie. Im Speziellen fand sich ein signifikanter Unterschied mit einem höheren Vorkommen von einer hyperechogenenSN unter den Hyposmikern. Das gleiche gilt für das männliche Geschlecht.

Beim Vergleich der prodromal Marker konnte kein Unterschied in der Anzahl der Marker zwischen den Hyposmikern und den Normosmikern gezeigt werden. Beim Vergleich der einzelnen Marker konnte lediglich bei der Obstipation ein höheres aufkommen unter den Hyposmikern gezeigt werden. Die Ursache dessen kann sein, dass die iPS-spezifische Pathologie (sofern vorhanden) bei vielen Probanden noch nicht soweit voran geschritten ist, dass es in den einzelnen Markern nachweislich ist. Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung die Probanden im weiteren Verlauf weiter zu beobachten und zu untersuchen.

6. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Neurologie Tübingen, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Daniela Berg durchgeführt.

Der Promovend war wesentlich an der Erhebung der olfaktorischen Daten beteiligt (ca. 350 Probanden). Er hat dabei die Sniffin sticks verwendet zur Durchführung der Riechtests für die Bestimmung der Identifikation, der Diskrimination und der Schwelle. Außerdem beteiligte er sich an der Organisation und Durchführung der Studie, sowie an der Eingabe der Daten in die Access-TREND-Datenbank, welche Grundlage für die Auswertung ist. Aus der dann die Auswertung durchgeführt wurde. Die weiteren Daten die in der vorliegenden Arbeit für die Analysen verwendet wurden sind durch andere Mitarbeiter der Studiengruppe erhoben worden.

Aus diesem Grund ist dies für den Promovenden eine klinisch durchgeführte Studie bezüglich der Erhebung der olfaktorischen Daten. Bezüglich der Auswertung in der auch nicht selbst erhobene Daten verwendet wurden, ist dies eine statistische Arbeit.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig (nach Anleitung von Dr. Stefanie Lerche und Prof. Dr. med. Daniela Berg) durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig (nach Anleitung von Prof. Dr. med. Daniela Berg und Dr. Stefanie Lerche) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 16.03.2015

7. Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., K. Bronnick, J. P. Larsen, O. B. Tysnes, and G. Alves. 2009. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 72 (13):1121-1126.
- Agid, Y. 1991. Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet* 337 (8753):1321-1324.
- Allam, M. F., A. S. Del Castillo, and R. F. Navajas. 2003. Parkinson's disease, smoking and family history: meta-analysis. *Eur J Neurol* 10 (1):59-62.
- Baba, Y., J. D. Putzke, N. R. Whaley, Z. K. Wszolek, and R. J. Uitti. 2005. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol* 252 (10):1201-1205.
- Becker, G., T. Becker, M. Struck, A. Lindner, K. Burzer, W. Retz, U. Bogdahn, and H. Beckmann. 1995. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry* 38 (3):180-184.
- Becker, G., A. Krone, D. Koulis, A. Lindner, E. Hofmann, W. Roggendorf, and U. Bogdahn. 1994. Reliability of transcranial colour-coded real-time sonography in assessment of brain tumours: correlation of ultrasound, computed tomography and biopsy findings. *Neuroradiology* 36 (8):585-590.
- Becker, G., A. Muller, S. Braune, T. Buttner, R. Benecke, W. Greulich, W. Klein, G. Mark, J. Rieke, and R. Thumler. 2002. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 249 Suppl 3:III/40-48.
- Becker, G., J. Winkler, and U. Bogdahn. 1991a. [Transcranial color-coded real-time sonography in the adult. 1: Normal findings and cerebrovascular ischemia]. *Ultraschall Med* 12 (2):74-79.
- . 1991b. [Transcranial color-coded real time sonography in adults. Part 2: Cerebral hemorrhage and tumors]. *Ultraschall Med* 12 (5):211-217.
- Berendse, H. W., and M. M. Ponsen. 2006a. Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract. *J Neural Transm Suppl* (70):321-325.
- . 2006b. Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract. *Journal of neural transmission. Supplementum* (70):321-325.
- Berg, D. 2006. Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *J Neural Transm Suppl* (71):123-132.
- Berg, D., G. Becker, B. Zeiler, O. Tucha, E. Hofmann, M. Preier, P. Benz, W. Jost, K. Reiners, and K. W. Lange. 1999. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 53 (5):1026-1031.
- Berg, D., S. Behnke, K. Seppi, J. Godau, S. Lerche, P. Mahlke, I. Liepelt-Scarfone, C. Pausch, N. Schneider, A. Gaenslen, K. Brockmann, K. Srujijes, H. Huber, I. Wurster, H. Stockner, S. Kiechl, J. Willeit, A. Gasperi, K. Fassbender, T. Gasser, and W. Poewe. 2013a. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 28 (2):216-219.
- Berg, D., J. Godau, K. Seppi, S. Behnke, I. Liepelt-Scarfone, S. Lerche, H. Stockner, A. Gaenslen, P. Mahlke, H. Huber, K. Srujijes, J. Klenk, K. Fassbender, W. Maetzler, and W. Poewe. 2013b. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 20 (1):102-108.

- Berg, D., B. Jabs, U. Mershdorf, H. Beckmann, and G. Becker. 2001a. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 50 (6):463-467.
- Berg, D., K. Seppi, S. Behnke, I. Liepelt, K. Schweitzer, H. Stockner, F. Wollenweber, A. Gaenslen, P. Mahlke, J. Spiegel, J. Godau, H. Huber, K. Surlis, S. Kiechl, M. Bentele, A. Gasperi, T. Schubert, T. Hirz, M. Probst, V. Schneider, J. Klenk, M. Sawires, J. Willeit, W. Maetzler, K. Fassbender, T. Gasser, and W. Poewe. 2011. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol* 68 (7):932-937.
- Berg, D., K. Seppi, I. Liepelt, K. Schweitzer, F. Wollenweber, B. Wolf, U. Dillmann, H. Stockner, J. Godau, S. Kiechl, A. Gaenslen, J. Willeit, A. Di Santo, W. Maetzler, T. Gasser, W. Poewe, and S. Behnke. 2010. Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov Disord* 25 (10):1464-1469.
- Berg, D., C. Siefker, P. Ruprecht-Dorfler, and G. Becker. 2001b. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 56 (1):13-17.
- Bogdahn, U., G. Becker, J. Winkler, K. Greiner, J. Perez, and B. Meurers. 1990. Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke* 21 (12):1680-1688.
- Braak, H., R. A. de Vos, J. Bohl, and K. Del Tredici. 2006. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 396 (1):67-72.
- Brooks, D. J. 1998. The early diagnosis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 44 (3 Suppl 1):S10-18.
- Brooks, D. J., E. P. Salmon, C. J. Mathias, N. Quinn, K. L. Leenders, R. Bannister, C. D. Marsden, and R. S. Frackowiak. 1990. The relationship between locomotor disability, autonomic dysfunction, and the integrity of the striatal dopaminergic system in patients with multiple system atrophy, pure autonomic failure, and Parkinson's disease, studied with PET. *Brain* 113 (Pt 5):1539-1552.
- Burn, D. J. 2002. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 9 Suppl 3:44-54.
- Casjens, S., A. Eckert, D. Woitalla, G. Ellrichmann, M. Turewicz, C. Stephan, M. Eisenacher, C. May, H. E. Meyer, T. Bruning, and B. Pesch. 2013. Diagnostic value of the impairment of olfaction in Parkinson's disease. *PLoS One* 8 (5):e64735.
- Chang, Y. L., S. J. Chen, C. L. Kao, S. C. Hung, D. C. Ding, C. C. Yu, Y. J. Chen, H. H. Ku, C. P. Lin, K. H. Lee, Y. C. Chen, J. J. Wang, C. C. Hsu, L. K. Chen, H. Y. Li, and S. H. Chiou. 2012. Docosahexaenoic acid promotes dopaminergic differentiation in induced pluripotent stem cells and inhibits teratoma formation in rats with Parkinson-like pathology. *Cell Transplant* 21 (1):313-332.
- Clark, V. A., C. S. Aneshensel, R. R. Frerichs, and T. M. Morgan. 1981. Analysis of effects of sex and age in response to items on the CES-D scale. *Psychiatry Res* 5 (2):171-181.

- Croy, I., B. N. Landis, T. Meusel, H. S. Seo, F. Krone, and T. Hummel. 2011. Patient adjustment to reduced olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137 (4):377-382.
- Cummings, J. L. 1992. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 149 (4):443-454.
- Dawson, T. M., and V. L. Dawson. 2003. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 302 (5646):819-822.
- de Lau, L. M., P. J. Koudstaal, A. Hofman, and M. M. Breteler. 2006. Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study. *Arch Neurol* 63 (3):362-365.
- de Rijk, M. C., M. M. Breteler, G. A. Graveland, A. Ott, D. E. Grobbee, F. G. van der Meche, and A. Hofman. 1995. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 45 (12):2143-2146.
- de Rijk, M. C., L. J. Launer, K. Berger, M. M. Breteler, J. F. Dartigues, M. Baldereschi, L. Fratiglioni, A. Lobo, J. Martinez-Lage, C. Trenkwalder, and A. Hofman. 2000. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54 (11 Suppl 5):S21-23.
- de Rijk, M. C., C. Tzourio, M. M. Breteler, J. F. Dartigues, L. Amaducci, S. Lopez-Pousa, J. M. Manubens-Bertran, A. Alperovitch, and W. A. Rocca. 1997. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62 (1):10-15.
- Deuschl, G. 1999. Differential diagnosis of tremor. *J Neural Transm Suppl* 56:211-220.
- Driver, J. A., G. Logroscino, J. M. Gaziano, and T. Kurth. 2009. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* 72 (5):432-438.
- Eriksen, J. L., T. M. Dawson, D. W. Dickson, and L. Petrucelli. 2003. Caught in the act: alpha-synuclein is the culprit in Parkinson's disease. *Neuron* 40 (3):453-456.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, and P. R. McHugh. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12 (3):189-198.
- Gerlach, M., D. Ben-Shachar, P. Riederer, and M. B. Youdim. 1994. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem* 63 (3):793-807.
- Ghaemi, M., J. Raethjen, R. Hilker, J. Rudolf, J. Sobesky, G. Deuschl, and W. D. Heiss. 2002. Monosymptomatic resting tremor and Parkinson's disease: a multitracer positron emission tomographic study. *Mov Disord* 17 (4):782-788.
- Goetz, C. G., B. C. Tilley, S. R. Shaftman, G. T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M. B. Stern, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A. E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P. A. LeWitt, D. Nyenhuis, C. W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J. A. Teresi, J. J. van Hilten, and N. LaPelle. 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23 (15):2129-2170.

- Haehner, A., T. Hummel, C. Hummel, U. Sommer, S. Junghanns, and H. Reichmann. 2007. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 22 (6):839-842.
- Halperin, I., M. Morelli, A. D. Korczyn, M. B. Youdim, and S. A. Mandel. 2009. Biomarkers for evaluation of clinical efficacy of multipotential neuroprotective drugs for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neurotherapeutics* 6 (1):128-140.
- Hornykiewicz, O., and S. J. Kish. 1987. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45:19-34.
- Huang, X., J. M. Mahoney, M. M. Lewis, D. Guangwei, S. J. Piazza, and J. P. Cusumano. 2012. Both coordination and symmetry of arm swing are reduced in Parkinson's disease. *Gait Posture* 35 (3):373-377.
- Hummel, T., G. Kobal, H. Gudziol, and A. Mackay-Sim. 2007. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264 (3):237-243.
- Iranzo, A., J. L. Molinuevo, J. Santamaria, M. Serradell, M. J. Marti, F. Valldeoriola, and E. Tolosa. 2006. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 5 (7):572-577.
- Iranzo, A., E. Tolosa, E. Gelpi, J. L. Molinuevo, F. Valldeoriola, M. Serradell, R. Sanchez-Valle, I. Vilaseca, F. Lomena, D. Vilas, A. Llado, C. Gaig, and J. Santamaria. 2013. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12 (5):443-453.
- Ishikawa, T., V. Dhawan, K. Kazumata, T. Chaly, F. Mandel, J. Neumeyer, C. Margouleff, B. Babcheyck, I. Zanzi, and D. Eidelberg. 1996. Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123-beta CIT-FP/SPECT and fluorine-18-FDOPA/PET. *J Nucl Med* 37 (11):1760-1765.
- Jellinger, K. A. 2003. Neuropathological spectrum of synucleinopathies. *Mov Disord* 18 Suppl 6:S2-12.
- . 2007. Morphological substrates of parkinsonism with and without dementia: a retrospective clinico-pathological study. *J Neural Transm Suppl* (72):91-104.
- . 2010. The neuropathologic substrate of Parkinson disease dementia. *Acta Neuropathol* 119 (1):151-153.
- Jenner, P., D. T. Dexter, J. Sian, A. H. Schapira, and C. D. Marsden. 1992. Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol* 32 Suppl:S82-87.
- Lee, W. H., J. H. Wee, D. K. Kim, C. S. Rhee, C. H. Lee, S. Ahn, J. H. Lee, Y. S. Cho, K. H. Lee, K. S. Kim, S. W. Kim, A. Lee, and J. W. Kim. 2013. Prevalence of subjective olfactory dysfunction and its risk factors: korean national health and nutrition examination survey. *PLoS One* 8 (5):e62725.
- Leentjens, A. F., M. Van den Akker, J. F. Metsemakers, R. Lousberg, and F. R. Verhey. 2003a. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 18 (4):414-418.

- . 2003b. 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.
- Lees, A. J. 1992. When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin? *Mov Disord* 7 (2):110-116.
- Lemke, M. R. 2008. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 15 Suppl 1:21-25.
- Lemke, M. R., G. Fuchs, I. Gemende, B. Herting, C. Oehlwein, H. Reichmann, J. Rieke, and J. Volkmann. 2004. Depression and Parkinson's disease. *J Neurol* 251 Suppl 6:VI/24-27.
- Lerche, S., M. Hobert, K. Brockmann, I. Wurster, A. Gaenslen, S. Hasmann, G. W. Eschweiler, W. Maetzler, and D. Berg. 2014a. Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crosssectional findings in 992 individuals. *PLoS One* 9 (3):e92878.
- Lerche, S., K. Seppi, S. Behnke, I. Liepelt-Scarfone, J. Godau, P. Mahlknecht, A. Gaenslen, K. Brockmann, K. Srulijes, H. Huber, I. Wurster, H. Stockner, S. Kiechl, J. Willeit, A. Gasperi, K. Fassbender, W. Poewe, and D. Berg. 2014b. Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol* 261 (1):180-187.
- Liepelt-Scarfone, I., S. Behnke, J. Godau, K. J. Schweitzer, B. Wolf, A. Gaenslen, and D. Berg. 2011. Relation of risk factors and putative premotor markers for Parkinson's disease. *J Neural Transm* 118 (4):579-585.
- Litvan, I., K. P. Bhatia, D. J. Burn, C. G. Goetz, A. E. Lang, I. McKeith, N. Quinn, K. D. Sethi, C. Shults, and G. K. Wenning. 2003. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 18 (5):467-486.
- Louis, E. D., and D. A. Bennett. 2007. Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. *Mov Disord* 22 (12):1681-1688.
- Marder, K., M. X. Tang, H. Mejia, B. Alfaro, L. Cote, E. Louis, J. Groves, and R. Mayeux. 1996. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology* 47 (1):155-160.
- McDade, E. M., B. P. Boot, T. J. Christianson, V. S. Pankratz, B. F. Boeve, T. J. Ferman, K. Bieniek, J. H. Hollman, R. O. Roberts, M. M. Mielke, D. S. Knopman, and R. C. Petersen. 2013. Subtle gait changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 28 (13):1847-1853.
- Morrish, P. K., G. V. Sawle, and D. J. Brooks. 1995. Clinical and [18F] dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59 (6):597-600.
- . 1996a. The rate of progression of Parkinson's disease. A longitudinal [18F]DOPA PET study. *Adv Neurol* 69:427-431.
- . 1996b. Regional changes in [18F]dopa metabolism in the striatum in Parkinson's disease. *Brain* 119 (Pt 6):2097-2103.
- Palma, J. A., M. M. Carmona-Abellan, N. Barriobero, C. Trevino-Peinado, M. Garcia-Lopez, E. Fernandez-Jarne, and M. R. Luquin. 2013. Is cardiac function impaired in premotor Parkinson's disease? A retrospective cohort study. *Mov Disord* 28 (5):591-596.

- Periquet, M., T. Fulga, L. Myllykangas, M. G. Schlossmacher, and M. B. Feany. 2007. Aggregated alpha-synuclein mediates dopaminergic neurotoxicity in vivo. *J Neurosci* 27 (12):3338-3346.
- Ponsen, M. M., D. Stoffers, J. Booij, B. L. van Eck-Smit, E. Wolters, and H. W. Berendse. 2004. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56 (2):173-181.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, and J. Montplaisir. 2013a. Rapid eye movement sleep behavior disorder as a biomarker for neurodegeneration: the past 10 years. *Sleep Med* 14 (8):763-767.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, and J. Y. Montplaisir. 2013b. REM Sleep Behavior Disorder and Prodromal Neurodegeneration - Where Are We Headed? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 3.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, M. Vendette, M. L. Fantini, J. Massicotte-Marquez, and J. Montplaisir. 2009a. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 72 (15):1296-1300.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, M. Vendette, and J. Y. Montplaisir. 2009b. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain* 132 (Pt 12):3298-3307.
- Remy, P., M. Doder, A. Lees, N. Turjanski, and D. Brooks. 2005. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128 (Pt 6):1314-1322.
- 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. *J Neural Transm* 38 (3-4):277-301.
- Rogers, W. H., D. A. Adler, K. M. Bungay, and I. B. Wilson. 2005. Depression screening instruments made good severity measures in a cross-sectional analysis. *J Clin Epidemiol* 58 (4):370-377.
- Ross, G. W., H. Petrovitch, R. D. Abbott, C. M. Tanner, J. Popper, K. Masaki, L. Launer, and L. R. White. 2008. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 63 (2):167-173.
- Ruscio, A. M., and J. Ruscio. 2002. The latent structure of analogue depression: should the Beck Depression Inventory be used to classify groups? *Psychol Assess* 14 (2):135-145.
- Santamaria, J., E. Tolosa, and A. Valles. 1986. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 36 (8):1130-1133.
- Savica, R., J. M. Carlin, B. R. Grossardt, J. H. Bower, J. E. Ahlskog, D. M. Maraganore, A. E. Bharucha, and W. A. Rocca. 2009. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 73 (21):1752-1758.
- Schapira, A. H. 2009. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurol Clin* 27 (3):583-603, v.
- . 2011. Mitochondrial pathology in Parkinson's disease. *Mt Sinai J Med* 78 (6):872-881.
- Schapira, A. H., and P. Jenner. 2011. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 26 (6):1049-1055.
- Schenck, C. H., A. L. Callies, and M. W. Mahowald. 2003. Increased percentage of slow-wave sleep in REM sleep behavior disorder (RBD): a reanalysis of

- previously published data from a controlled study of RBD reported in SLEEP. *Sleep* 26 (8):1066; author reply 1067.
- Schoning, M., D. Grunert, and B. Stier. 1989. [Transcranial duplex sonography through intact bone: a new diagnostic procedure]. *Ultraschall Med* 10 (2):66-71.
- Shen, C. C., S. J. Tsai, C. L. Perng, B. I. Kuo, and A. C. Yang. 2013. Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study. *Neurology* 81 (17):1538-1544.
- Siderowf, A., D. Jennings, J. Connolly, R. L. Doty, K. Marek, and M. B. Stern. 2007. Risk factors for Parkinson's disease and impaired olfaction in relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22 (15):2249-2255.
- Siderowf, A., D. Jennings, S. Eberly, D. Oakes, K. A. Hawkins, A. Ascherio, M. B. Stern, and K. Marek. 2012. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord* 27 (3):406-412.
- Stiasny-Kolster, K., G. Mayer, S. Schafer, J. C. Moller, M. Heinzel-Gutenbrunner, and W. H. Oertel. 2007. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord* 22 (16):2386-2393.
- Thorpy, M. J. 2012. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics* 9 (4):687-701.
- Tolosa, E., Y. Compta, and C. Gaig. 2007. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 13 Suppl:S2-7.
- Walter, U., M. Wittstock, R. Benecke, and D. Dressler. 2002. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 109 (2):191-196.
- Wenning, G. K., F. Tison, K. Seppi, C. Sampaio, A. Diem, F. Yekhlef, I. Ghorayeb, F. Ory, M. Galitzky, T. Scaravilli, M. Bozi, C. Colosimo, S. Gilman, C. W. Shults, N. P. Quinn, O. Rascol, and W. Poewe. 2004. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 19 (12):1391-1402.
- Wooten, G. F., L. J. Currie, V. E. Bovbjerg, J. K. Lee, and J. Patrie. 2004. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (4):637-639.
- Yesavage, J. A., T. L. Brink, T. L. Rose, O. Lum, V. Huang, M. Adey, and V. O. Leirer. 1982. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 17 (1):37-49.
- Youdim, M. B., D. Ben-Shachar, and P. Riederer. 1993. The possible role of iron in the etiopathology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 8 (1):1-12.

8. Anhang

Sniffin Sticks

Patienten ID:

Sniffin' Sticks

Sniffin' Sticks: Diskrimination

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

Ergebnis:

Sniffin' Sticks: Schwellentest

Verdünnung	1	2	3	4	5	6	7
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							

GBR
BRG
RGB

Ergebnis:

Sniffin' Sticks: Identifikation 16

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummibär	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin

9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Gewürznelke	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Ergebnis:

Beck Depressionsinventar

1. Beck Depressions- Inventar (BDI)

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann **die eine Aussage in jeder Gruppe heraus**, die am **besten** beschreibt, wie Sie sich **in den letzten 3 Tagen einschließlich heute** gefühlt haben und kreuzen Sie die **dazugehörige Ziffer 0, 1, 2 oder 3** an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren.

Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A	<ul style="list-style-type: none"> • Ich bin nicht traurig. • Ich bin traurig. • Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los. • Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage. 	0 1 2 3
B	<ul style="list-style-type: none"> • Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft. • Ich sehe mutlos in die Zukunft. • Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann. • Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann. 	0 1 2 3
C	<ul style="list-style-type: none"> • Ich fühle mich nicht als Versager. • Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt. • Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloss eine Menge Fehlschläge. • Ich habe das Gefühl als Mensch ein völliger Versager zu sein. 	0 1 2 3
D	<ul style="list-style-type: none"> • Ich kann die Dinge genau so genießen wie früher. • Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher. • Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen. • Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt. 	0 1 2 3
E	<ul style="list-style-type: none"> • Ich habe keine Schuldgefühle. • Ich habe häufig Schuldgefühle. • Ich habe fast immer Schuldgefühle. • Ich habe immer Schuldgefühle. 	0 1 2 3
F	<ul style="list-style-type: none"> • Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein. • Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden. • Ich erwarte, bestraft zu werden. • Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein. 	0 1 2 3
G	<ul style="list-style-type: none"> • Ich bin nicht von mir enttäuscht. • Ich bin von mir enttäuscht. • Ich finde mich fürchterlich. • Ich hasse mich. 	0 1 2 3
H	<ul style="list-style-type: none"> • Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen. • Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen. • Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel. • Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefliegt. 	0 1 2 3

Summe: _____

I	• Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.	0
	• Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.	1
	• Ich möchte mich am liebsten umbringen.	2
	• Ich würde nicht umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.	3
J	• Ich weine nicht öfter als früher.	0
	• Ich weine jetzt mehr als früher.	1
	• Ich weine jetzt die ganze Zeit.	2
	• Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.	3
K	• Ich bin nicht reizbarer als sonst.	0
	• Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.	1
	• Ich fühle mich dauernd gereizt.	2
	• Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.	3
L	• Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.	0
	• Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.	1
	• Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.	2
	• Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.	3
M	• Ich bin so entschlossen wie immer.	0
	• Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.	1
	• Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.	2
	• Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.	3
N	• Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.	0
	• Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.	1
	• Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.	2
	• Ich finde mich hässlich.	3
O	• Ich kann so gut arbeiten wie früher.	0
	• Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.	1
	• Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.	2
	• Ich bin unfähig zu arbeiten.	3
P	• Ich schlafe so gut wie sonst.	0
	• Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.	1
	• Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.	2
	• Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.	3
Q	• Ich ermüde nicht stärker als sonst.	0
	• Ich ermüde schneller als früher.	1
	• Fast alles ermüdet mich.	2
	• Ich bin zu müde, um etwas zu tun.	3
R	• Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.	0
	• Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.	1
	• Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.	2
	• Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.	3

Summe: ____

S	• Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.	0
	• Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.	1
	• Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.	2
	• Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.	3
	• Ich esse absichtlich weniger um abzunehmen _____ Ja _____ Nein	

T	• Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.	0
	• Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.	1
	• Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.	2
	• Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.	3

U	• Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.	0
	• Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.	1
	• Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.	2
	• Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.	3

Summe: _____

1. Zwischensumme: _____

2. Zwischensumme: _____

3. Zwischensumme: _____

Gesamt: _____

The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, Inc.
 Copyright © 1978 by Aron T. Beck. All rights reserved.
 Deutsche Ausgabe 1993 bei Verlag Hans Huber, Bern.
 Mit freundlicher Genehmigung des Verlages Hans Huber

GDS			
		Ja	Nein
1.	Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden.		
2.	Haben Sie viele Ihrer Aktivitäten und Interessen aufgegeben?		
3.	Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei leer?		
4.	Ist Ihnen oft langweilig?		
5.	Sind Sie meistens guter Laune?		
6.	Befürchten sie, dass Ihnen etwas Schlimmes zustoßen könnte?		
7.	Fühlen Sie sich meistens glücklich?		
8.	Fühlen Sie sich oft hilflos?		
9.	Sind Sie lieber zu Hause, anstatt auszugehen und etwas zu unternehmen?		
10.	Haben sie das Gefühl, mit dem Gedächtnis mehr Schwierigkeiten zu haben als andere Leute?		
11.	Finden Sie, es sei schön am Leben zu sein?		
12.	Haben Sie im Moment das Gefühl, wertlos zu sein?		
13.	Fühlen Sie sich kraftvoll?		
14.	Finden Sie, Ihre Lage sei hoffnungslos?		
15.	Haben Sie das Gefühl, dass es den meisten Leuten Ihres Alters besser geht als Ihnen?		

ADS-L

**Allgemeine Depressionsskala
ADS-L**

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen immer die Antwort an, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entspricht oder entsprochen hat.

A = selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag) B = manchmal (1 bis 2 Tage lang) C = öfters (3 bis 4 Tage lang) D = meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)	A	B	C	D
Während der letzten Woche...				
1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	0	1	2	3
2. hatte ich kaum Appetit.	0	1	2	3
3. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten, aufzumuntern	0	1	2	3
4. kam ich mir genau so gut vor wie andere.	3	2	1	0
5. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren.	0	1	2	3
6. war ich deprimiert/niedergeschlagen.	0	1	2	3
7. war alles anstrengend für mich.	0	1	2	3
8. dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft.	3	2	1	0
9. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag.	0	1	2	3
10. hatte ich Angst.	0	1	2	3
11. habe ich schlecht geschlafen.	0	1	2	3
12. war ich fröhlich gestimmt.	3	2	1	0
13. habe ich weniger als sonst geredet.	0	1	2	3
14. fühlte ich mich einsam.	0	1	2	3
15. waren die Leute unfreundlich zu mir.	0	1	2	3
16. habe ich das Leben genossen.	3	2	1	0
17. musste ich weinen.	0	1	2	3
18. war ich traurig.	0	1	2	3
19. hatte ich das Gefühl, dass mich die Leute nicht leiden können.	0	1	2	3
20. konnte ich mich zu nichts aufraffen.	0	1	2	3
SUMME				

REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire
Deutsche Version

Patienten ID			
Erhebungsdatum			
	dd	mm	yyyy

Bitte kreuzen Sie bei den nachfolgenden Fragen an, welche Antwort auf Ihr Schlafverhalten zutrifft!

1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume

- ja nein

2. Meine Träume haben des öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.

- ja nein

3. Die Traum Inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.

- ja nein

4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.

- ja nein

5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.

- ja nein
-

6. Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:
6.1. - laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen

ja nein

6.2. - plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen, „Kämpfen“

ja nein

6.3. - Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett

ja nein

6.4 - um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille

ja nein

7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.

ja nein

8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.

ja nein

9. Mein Schlaf ist häufiger gestört.

ja nein

10. Bei mir liegt / lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns), welche?

ja nein

Gesamtpunktwert:

Part III: Motor Examination

Overview: This portion of the scale assesses the motor signs of PD. In administering Part III of the MDS-UPDRS the examiner should comply with the following guidelines:

At the top of the form, mark whether the patient is on medication for treating the symptoms of Parkinson's disease and, if on levodopa, the time since the last dose.

Also, if the patient is receiving medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease, mark the patient's clinical state using the following definitions:

- ON is the typical functional state when patients are receiving medication and have a good response.
- OFF is the typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medications.

The investigator should "rate what you see". Admittedly, concurrent medical problems such as stroke, paralysis, arthritis, contracture, and orthopedic problems such as hip or knee replacement and scoliosis may interfere with individual items in the motor examination. In situations where it is absolutely impossible to test (e.g., amputations, plegia, limb in a cast), use the notation "UR" for Unable to Rate. Otherwise, rate the performance of each task as the patient performs in the context of co-morbidities.

All items must have an integer rating (no half points, no missing ratings).

Specific instructions are provided for the testing of each item. These should be followed in all instances. The investigator demonstrates while describing tasks the patient is to perform and rates function immediately thereafter. For Global Spontaneous Movement and Rest Tremor items (3.14 and 3.17), these items have been placed purposefully at the end of the scale because clinical information pertinent to the score will be obtained throughout the entire examination.

At the end of the rating, indicate if dyskinesia (chorea or dystonia) was present at the time of the examination, and if so, whether these movements interfered with the motor examination.

3a Is the patient on medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease? No Yes

3b If the patient is receiving medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease, mark the patient's clinical state using the following definitions:

- ON: On is the typical functional state when patients are receiving medication and have a good response.
- OFF: Off is the typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medications.

3c Is the patient on Levodopa? No Yes

3.C1 If yes, minutes since last levodopa dose: _____

	SCORE
<p>3.1 SPEECH</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Listen to the patient's free-flowing speech and engage in conversation if necessary. Suggested topics: ask about the patient's work, hobbies, exercise, or how he got to the doctor's office. Evaluate volume, modulation (prosody) and clarity, including slurring, palilalia (repetition of syllables) and tachyphemia (rapid speech, running syllables together).</p> <p>0: Normal: No speech problems.</p> <p>1: Slight: Loss of modulation, diction or volume, but still all words easy to understand.</p> <p>2: Mild: Loss of modulation, diction, or volume, with a few words unclear, but the overall sentences easy to follow.</p> <p>3: Moderate: Speech is difficult to understand to the point that some, but not most, sentences are poorly understood.</p> <p>4: Severe: Most speech is difficult to understand or unintelligible.</p>	<input data-bbox="1155 593 1206 647" type="text"/>
<p>3.2 FACIAL EXPRESSION</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Observe the patient sitting at rest for 10 seconds, without talking and also while talking. Observe eye-blink frequency, masked facies or loss of facial expression, spontaneous smiling and parting of lips.</p> <p>0: Normal: Normal facial expression.</p> <p>1: Slight: Minimal masked facies manifested only by decreased frequency of blinking.</p> <p>2: Mild: In addition to decreased eye-blink frequency, Masked facies present in the lower face as well, namely fewer movements around the mouth, such as less spontaneous smiling, but lips not parted.</p> <p>3: Moderate: Masked facies with lips parted some of the time when the mouth is at rest.</p> <p>4: Severe: Masked facies with lips parted most of the time when the mouth is at rest.</p>	<input data-bbox="1161 1189 1212 1243" type="text"/>

		SCORE
<p>3.3 RIGIDITY</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Rigidity is judged on slow passive movement of major joints with the patient in a relaxed position and the examiner manipulating the limbs and neck. First, test without an activation maneuver. Test and rate neck and each limb separately. For arms, test the wrist and elbow joints simultaneously. For legs, test the hip and knee joints simultaneously. If no rigidity is detected, use an activation maneuver such as tapping fingers, fist opening/closing, or heel tapping in a limb not being tested. Explain to the patient to go as limp as possible as you test for rigidity.</p> <p>0: Normal: No rigidity.</p> <p>1: Slight: Rigidity only detected with activation maneuver.</p> <p>2: Mild: Rigidity detected without the activation maneuver, but full range of motion is easily achieved.</p> <p>3: Moderate: Rigidity detected without the activation maneuver; full range of motion is achieved with effort.</p> <p>4: Severe: Rigidity detected without the activation maneuver and full range of motion not achieved.</p>		<input type="checkbox"/> Neck <input type="checkbox"/> RUE <input type="checkbox"/> LUE <input type="checkbox"/> RLE <input type="checkbox"/> LLE
<p>3.4 FINGER TAPPING</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Each hand is tested separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to tap the index finger on the thumb 10 times as quickly AND as big as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the tapping movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the 10 taps.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during tapping; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the 10-tap sequence.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during tapping or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) the amplitude decrements starting after the 1st tap.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>		<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L

3.5 HAND MOVEMENTS	SCORE
<p>Instructions to examiner: Test each hand separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to make a tight fist with the arm bent at the elbow so that the palm faces the examiner. Have the patient open the hand 10 times as fully AND as quickly as possible. If the patient fails to make a tight fist or to open the hand fully, remind him/her to do so. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problem.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the task.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the task.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) the amplitude decrements starting after the 1st open-and-close sequence.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1157 481 1212 537" type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1157 616 1212 672" type="checkbox"/> L </div>
<p>3.6 PRONATION-SUPINATION MOVEMENTS OF HANDS</p> <p>Instructions to examiner: Test each hand separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to extend the arm out in front of his/her body with the palms down; then to turn the palm up and down alternately 10 times as fast and as fully as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the sequence.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the sequence.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing c) the amplitude decrements starting after the 1st supination-pronation sequence.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1157 1041 1212 1097" type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1157 1176 1212 1232" type="checkbox"/> L </div>

		SCORE
3.7 TOE TAPPING		
<p><u>Instructions to examiner:</u> Have the patient sit in a straight-backed chair with arms, both feet on the floor. Test each foot separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to place the heel on the ground in a comfortable position and then tap the toes 10 times as big and as fast as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p>		
0: Normal:	No problem.	<input type="checkbox"/>
1: Slight:	Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the tapping movement; b) slight slowing; c) amplitude decrements near the end of the ten taps.	R <input type="checkbox"/>
2: Mild:	Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the tapping movements; b) mild slowing; c) amplitude decrements midway in the task.	<input type="checkbox"/>
3: Moderate:	Any of the following: a) more than 5 interruptions during the tapping movements or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) amplitude decrements after the first tap.	L <input type="checkbox"/>
4: Severe:	Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.	
3.8 LEG AGILITY		
<p><u>Instructions to examiner:</u> Have the patient sit in a straight-backed chair with arms. The patient should have both feet comfortably on the floor. Test each leg separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to place the foot on the ground in a comfortable position and then raise and stomp the foot on the ground 10 times as high and as fast as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p>		
0: Normal:	No problems.	<input type="checkbox"/>
1: Slight:	Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) amplitude decrements near the end of the task.	R <input type="checkbox"/>
2: Mild:	Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowness; c) amplitude decrements midway in the task.	<input type="checkbox"/>
3: Moderate:	Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing in speed; c) amplitude decrements after the first tap.	L <input type="checkbox"/>
4: Severe:	Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.	

3.9 ARISING FROM CHAIR	SCORE
<p>Instructions to examiner: Have the patient sit in a straight-backed chair with arms, with both feet on the floor and sitting back in the chair (if the patient is not too short). Ask the patient to cross his/her arms across the chest and then to stand up. If the patient is not successful, repeat this attempt a maximum up to two more times. If still unsuccessful, allow the patient to move forward in the chair to arise with arms folded across the chest. Allow only one attempt in this situation. If unsuccessful, allow the patient to push off using his/her hands on the arms of the chair. Allow a maximum of three trials of pushing off. If still not successful, assist the patient to arise. After the patient stands up, observe the posture for item 3.13</p> <p>0: Normal: No problems. Able to arise quickly without hesitation.</p> <p>1: Slight: Arising is slower than normal; or may need more than one attempt; or may need to move forward in the chair to arise. No need to use the arms of the chair.</p> <p>2: Mild: Pushes self up from arms of chair without difficulty.</p> <p>3: Moderate: Needs to push off, but tends to fall back; or may have to try more than one time using arms of chair, but can get up without help.</p> <p>4: Severe: Unable to arise without help.</p>	<input data-bbox="1165 593 1220 649" type="checkbox"/>
<p>3.10 GAIT</p> <p>Instructions to examiner: Testing gait is best performed by having the patient walking away from and towards the examiner so that both right and left sides of the body can be easily observed simultaneously. The patient should walk at least 10 meters (30 feet), then turn around and return to the examiner. This item measures multiple behaviors: stride amplitude, stride speed, height of foot lift, heel strike during walking, turning, and arm swing, but not freezing. Assess also for "freezing of gait" (next item 3.11) while patient is walking. Observe posture for item 3.13</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Independent walking with minor gait impairment.</p> <p>2: Mild: Independent walking but with substantial gait impairment.</p> <p>3: Moderate: Requires an assistance device for safe walking (walking stick, walker) but not a person.</p> <p>4: Severe: Cannot walk at all or only with another person's assistance.</p>	<input data-bbox="1165 1209 1220 1265" type="checkbox"/>

	SCORE
<p>3.11 FREEZING OF GAIT</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> While assessing gait, also assess for the presence of any gait freezing episodes. Observe for start hesitation and stuttering movements especially when turning and reaching the end of the task. To the extent that safety permits, patients may NOT use sensory tricks during the assessment.</p> <p>0: Normal: No freezing.</p> <p>1: Slight: Freezes on starting, turning or walking through doorway with a single halt during any of these events, but then continues smoothly without freezing during straight walking.</p> <p>2: Mild: Freezes on starting, turning or walking through doorway with more than one halt during any of these activities, but continues smoothly without freezing during straight walking.</p> <p>3: Moderate: Freezes once during straight walking.</p> <p>4: Severe: Freezes multiple times during straight walking.</p>	<input data-bbox="1157 548 1209 604" type="checkbox"/>
<p>3.12 POSTURAL STABILITY</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> The test examines the response to sudden body displacement produced by a <u>quick, forceful</u> pull on the shoulders while the patient is standing erect with eyes open and feet comfortably apart and parallel to each other. Test retropulsion. Stand behind the patient and instruct the patient on what is about to happen. Explain that s/he is allowed to take a step backwards to avoid falling. There should be a solid wall behind the examiner, at least 1-2 meters away to allow for the observation of the number of retropulsive steps. The first pull is an instructional demonstration and is purposely milder and not rated. The second time the shoulders are pulled briskly and forcefully towards the examiner with enough force to displace the center of gravity so that patient MUST take a step backwards. The examiner needs to be ready to catch the patient, but must stand sufficiently back so as to allow enough room for the patient to take several steps to recover independently. Do not allow the patient to flex the body abnormally forward in anticipation of the pull. Observe for the number of steps backwards or falling. Up to and including two steps for recovery is considered normal, so abnormal ratings begin with three steps. If the patient fails to understand the test, the examiner can repeat the test so that the rating is based on an assessment that the examiner feels reflects the patient's limitations rather than misunderstanding or lack of preparedness. Observe standing posture for item 3.13</p> <p>0: Normal: No problems: Recovers with one or two steps.</p> <p>1: Slight: 3-5 steps, but subject recovers unaided.</p> <p>2: Mild: More than 5 steps, but subject recovers unaided.</p> <p>3: Moderate: Stands safely, but with absence of postural response; falls if not caught by examiner.</p> <p>4: Severe: Very unstable, tends to lose balance spontaneously or with just a gentle pull on the shoulders.</p>	<input data-bbox="1173 1120 1225 1176" type="checkbox"/>

3.13 POSTURE	SCORE
<p>Instructions to examiner: Posture is assessed with the patient standing erect after arising from a chair, during walking, and while being tested for postural reflexes. If you notice poor posture, tell the patient to stand up straight and see if the posture improves (see option 2 below). Rate the worst posture seen in these three observation points. Observe for flexion and side-to-side leaning.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Not quite erect, but posture could be normal for older person.</p> <p>2: Mild: Definite flexion, scoliosis or leaning to one side, but patient can correct posture to normal posture when asked to do so.</p> <p>3: Moderate: Stooped posture, scoliosis or leaning to one side that cannot be corrected volitionally to a normal posture by the patient.</p> <p>4: Severe: Flexion, scoliosis or leaning with extreme abnormality of posture.</p>	<input data-bbox="1166 510 1222 566" type="checkbox"/>
<p>3.14 GLOBAL SPONTANEITY OF MOVEMENT (BODY BRADYKINESIA)</p> <p>Instructions to examiner: This global rating combines all observations on slowness, hesitancy, and small amplitude and poverty of movement in general, including a reduction of gesturing and of crossing the legs. This assessment is based on the examiner's global impression after observing for spontaneous gestures while sitting, and the nature of arising and walking.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Slight global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>2: Mild: Mild global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>3: Moderate: Moderate global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>4: Severe: Severe global slowness and poverty of spontaneous movements.</p>	<input data-bbox="1166 898 1222 954" type="checkbox"/>
<p>3.15 POSTURAL TREMOR OF THE HANDS</p> <p>Instructions to examiner: All tremor, including re-emergent rest tremor, that is present in this posture is to be included in this rating. Rate each hand separately. Rate the highest amplitude seen. Instruct the patient to stretch the arms out in front of the body with palms down. The wrist should be straight and the fingers comfortably separated so that they do not touch each other. Observe this posture for 10 seconds.</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: Tremor is present but less than 1 cm in amplitude.</p> <p>2: Mild: Tremor is at least 1 but less than 3 cm in amplitude.</p> <p>3: Moderate: Tremor is at least 3 but less than 10 cm in amplitude.</p> <p>4: Severe: Tremor is at least 10 cm in amplitude.</p>	<input data-bbox="1174 1211 1230 1267" type="checkbox"/> R <input data-bbox="1174 1346 1230 1402" type="checkbox"/> L

	SCORE
<p>3.16 KINETIC TREMOR OF THE HANDS</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> This is tested by the finger-to-nose maneuver. With the arm starting from the outstretched position, have the patient perform at least three finger-to-nose maneuvers with each hand reaching as far as possible to touch the examiner's finger. The finger-to-nose maneuver should be performed slowly enough not to hide any tremor that could occur with very fast arm movements. Repeat with the other hand, rating each hand separately. The tremor can be present throughout the movement or as the tremor reaches either target (nose or finger). Rate the highest amplitude seen.</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: Tremor is present but less than 1 cm in amplitude.</p> <p>2: Mild: Tremor is at least 1 but less than 3 cm in amplitude.</p> <p>3: Moderate: Tremor is at least 3 but less than 10 cm in amplitude.</p> <p>4: Severe: Tremor is at least 10 cm in amplitude.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1165 481 1220 537" type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1165 616 1220 672" type="checkbox"/> L </div>
<p>3.17 REST TREMOR AMPLITUDE</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> This and the next item have been placed purposefully at the end of the examination to allow the rater to gather observations on rest tremor that may appear at any time during the exam, including when quietly sitting, during walking and during activities when some body parts are moving but others are at rest. Score the maximum amplitude that is seen at any time as the final score. Rate only the amplitude and not the persistence or the intermittency of the tremor.</p> <p>As part of this rating, the patient should sit quietly in a chair with the hands placed on the arms of the chair (not in the lap) and the feet comfortably supported on the floor for 10 seconds with no other directives. Rest tremor is assessed separately for all four limbs and also for the lip/jaw. Rate only the maximum amplitude that is seen at any time as the final rating.</p> <p>Extremity ratings</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: < 1 cm in maximal amplitude.</p> <p>2: Mild: > 1 cm but < 3 cm in maximal amplitude.</p> <p>3: Moderate: 3 - 10 cm in maximal amplitude.</p> <p>4: Severe: > 10 cm in maximal amplitude.</p> <p>Lip/Jaw ratings</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: < 1 cm in maximal amplitude.</p> <p>2: Mild: > 1 cm but < 2 cm in maximal amplitude.</p> <p>3: Moderate: > 2 cm but < 3 cm in maximal amplitude.</p> <p>4: Severe: > 3 cm in maximal amplitude.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1173 817 1228 884" type="checkbox"/> RUE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1173 952 1228 1019" type="checkbox"/> LUE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1173 1086 1228 1153" type="checkbox"/> RLE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1173 1220 1228 1288" type="checkbox"/> LLE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1181 1355 1236 1422" type="checkbox"/> Lip/Jaw </div>

9. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Berg für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die Möglichkeit eigene Ideen und Fragestellungen zu verwirklichen. Ihre unermessliche Geduld, Ihre Anregungen und konstruktiven Ratschläge habe ich sehr geschätzt.

Dr. Stefanie Lerche danke ich für die hilfreiche und zielgerichtete Betreuung meiner Arbeit, zudem die nötige Motivation bei Misserfolgen. Eine bessere Betreuerin hätte ich mir nicht vorstellen können.

Des Weiteren danke ich dem ganzen Studien-Team der TREND-Studie für die tolle Unterstützung und reibungslose Durchführung des Studien-Ablaufs und die große Hilfsbereitschaft bei jeglichen studientechnischen Fragen.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für die fortwährende Unterstützung und ihr Interesse an meiner Arbeit und weil es sie einfach gibt auf dieser Welt.

Mein größter Dank geht an meine Partnerin Anja für ihre unermüdliche Unterstützung, ihre Liebe und Motivation zudem dafür, dass sie die langen Zeiten, vielen Abende und Wochenenden am Schreibtisch toleriert hat. Ihre konstruktive Kritik und Ratschläge haben erst vieles ermöglicht. Von Herzen Danke!

10. Lebenslauf

Persönliche Daten: Ngamsri Theofanis
Geboren am 06.06.1984
in Alexandroupolis, Griechenland

Schulbildung:

1990 - 1996 Grundschule in Feres, Griechenland
1996 - 1999 Gymnasium in Reutlingen
1999 - 2002 Lyzeum in Tübingen
2003 Hochschulzugangsberechtigung

Hochschulstudium:

2004 - 2005 Biologie an der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
2005 - 2008 Humanmedizin an der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
2008 1. Staatsexamen
2008 Humanmedizin an der Universität Hamburg
2008 - 2012 Humanmedizin an der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
23.11.2012 2. Staatsexamen
30.11.2012 Approbation

Ärztliche Berufstätigkeit:

01/2013 - 08/2013 Assistenzarzt in der Urologie, Universitätsklinik Tübingen
09/2013 – 03/2016 Assistenzarzt an den St. Galler Kantonalen Psychiatrischen
Diensten - Sektor Nord, Schweiz
Seit 04/2016 Assistenzarzt in der Neurologie, Universitätsspital Zürich,
Schweiz