

---

**Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit dem Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen**

**„Ausprägung und Veränderungen klinischer Marker  
in der Frühphase des Morbus Parkinson“**

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

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

**vorgelegt von**

**Brändle, Barbara Elisabeth**

**2017**

---

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Plewnia

Tag der Disputation: 05.12.2016

---

Meiner Familie

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Das Bild der Parkinson-Erkrankung.....	2
1.1.1	Klinik.....	2
1.1.2	Diagnose und Differentialdiagnose.....	3
1.1.3	Epidemiologie.....	5
1.1.4	Ätiopathogenese .....	5
1.1.5	Therapie .....	8
1.1.6	Ausblick Neuroprotektion.....	8
1.2	Früherkennung der Parkinson-Erkrankung.....	9
1.2.1	Dauer der Prodromalphase .....	9
1.2.2	Krankheitsmodelle.....	9
1.2.3	Prodromalphase der PD.....	13
1.3	Ansätze zur Definition von Risikokohorten .....	21
1.3.1	Kohortenstudien .....	21
1.3.2	„Enriched-risk“-Kohorten .....	22
1.3.3	Kohorten mit bestimmten genetischen Veränderungen.....	22
1.4	Fragestellung.....	23
<b>2</b>	<b>Studienteilnehmer und Methoden .....</b>	<b>24</b>
2.1	Studiendesign.....	24
2.1.1	Rekrutierung.....	25
2.1.2	Genehmigung der Ethikkommission.....	25
2.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
2.2	Methodik.....	28
2.2.1	Transkranielle Sonographie (TCS).....	28
2.2.2	Motorische Untersuchung.....	29
2.2.3	Riechtestung .....	30
2.2.4	Autonome Funktion .....	31
2.2.5	Depression .....	32
2.2.6	Schlafdiagnostik .....	33
2.2.7	Neuropsychologische Testung .....	34
2.3	Untersuchungsablauf.....	40

2.4	Beitrag der Promovendin .....	42
2.5	Datenanalyse und Statistik .....	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
3.1	Übersicht über Studienteilnehmer und –abbrecher .....	45
3.2	Charakteristik der Gruppen.....	46
3.3	Differenzierung der PD- sowie der HR-Kohorte von der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung .....	49
3.3.1	Motorische Symptome.....	49
3.3.2	Riechfunktion.....	51
3.3.3	Autonome Funktion .....	52
3.3.4	Depression .....	54
3.3.5	Schlaf .....	55
3.3.6	Neuropsychologisches Profil .....	56
3.3.7	Braak-Stadien 1-3 im Vergleich PD-KO und HR-KO .....	59
3.4	Progressionsanalyse der Prodromalmarker in den drei Gruppen im Verlauf (EU zu FU2) .....	61
3.4.1	Motorische Marker.....	61
3.4.2	Riechfunktion.....	64
3.4.3	Autonome Funktion .....	67
3.4.4	Depression .....	70
3.4.5	Schlaf .....	71
3.4.6	Neuropsychologisches Profil .....	73
3.5	Assoziation der Veränderung motorischer und nicht-motorischer Merkmale.....	77
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>81</b>
4.1	Fragestellung I.....	82
4.2	Interpretationsgrundlage der Ergebnisse der HR-Gruppe .....	90
4.3	Fragestellung II.....	92
4.4	Erweiterung der Krankheitsmodelle.....	99
4.5	Limitationen der Studie .....	103
4.6	Ausblick .....	105

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>107</b>
5.1	Conclusion.....	109
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>110</b>
6.1	Motorische Untersuchung.....	111
	UPDRS: Unified Parkinson´s Disease Rating Scale in Auszügen.....	111
6.2	Riechtestung.....	114
6.2.1	Sniffin´ Sticks in Auszügen .....	114
6.2.2	UPSIT in Auszügen .....	114
6.3	Autonome Funktion.....	115
6.3.1	UMSARS.....	115
6.4	Depression .....	117
6.4.1	BDI in Auszügen.....	117
6.5	REM-Schlafstörungen.....	118
6.5.1	RBDSQ in Auszügen .....	118
6.5.2	PDSS in Auszügen .....	118
6.5.3	LogI/LogII .....	119
6.6	Weitere Tabellen.....	120
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>125</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>128</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>129</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>148</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>149</b>

## Abkürzungsverzeichnis

18F-PET	18-Fluor-Positronen-Emissions-Tomographie
AUC	Area Under the Curve
bzw.	beziehungsweise
CBD	corticobasale Degeneration
CCT	cranielle Computertomographie
COMT	Catechyl-O-Methyl-Transferase
CVLT	Californian Verbal Learning Test
DAT	Dopamintransporter
DaT-SCAN	Dopamin-Transporter-Scan
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
engl.	englisch
EU	Erstuntersuchung
FA+	positive Familienanamnese
FN	falsch negativ
FP-CIT-SPECT	<sup>123</sup> I-N- $\omega$ -Fluoropropyl-2 $\beta$ -Carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)-Nortropan
FP	falsch positiv
FSB	Farbstrichbenennen
FU1	Folgeuntersuchung nach 1 Jahr
FU2	Folgeuntersuchung nach 2 Jahren
FWIT	Farb-Wort-Interferenz-Test
FWL	Farbwortlesen
H&Y	Hoehn & Yahr
HAAS	Honolulu Asia Aging Study
HAWIE	Hamburger-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene
HPFS	Health Professional Follow-up Study
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILBD	Incidental Lewy-Body-Disease

INT	Interferenztest
LB	Lewy-Body
L-Dopa	Levodopa
LPS 50+	Leistungsprüfsystem 50+
LOG	Logisches Gedächtnis
M.	Morbus
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MCI	Mild Cognitive Impairment
MIBG	123-Meta-Iodbenzoylguanidin
MPS	Mild Parkinsonian Signs
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multi-System-Atrophie
Ncl.	Nucleus
NHS	Nurses´ Health Study
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PARS	Parkinson´s Disease At Risk Syndrome
PD	Parkinson´s Disease
PDSS	Parkinsons´ Disease Sleep Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMPP	Progression Markers in the Premotor Phase of Parkinson´s Disease
PPV	positiver prädiktiver Wert
PRIPS	Prospective validation of risk factors for the development of Parkinsonian Syndromes
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
RBD	REM-Sleep Behavior Disorder
RBDSQ	REM-Sleep-Behaviour-Disorder Screening Questionnaire
REM	Rapid-Eye-Movement
RN	richtig negativ
ROC	Receiver-Operating-Curve
ROS	reactive oxygen species



RP	richtig positiv
SE	Sensitivität
SP	Spezifität
SN	Substantia Nigra
SN+	Hyperechogene Substantia Nigra
SPECT	Single-Photon-Emission Computertomographie
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TCS	Transkranielle Sonographie
TMT	Trail-Making-Test
TOL	Tower of London
TREND	Tübinger Studie zur Erkennung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
TS	Trennschärfe
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UKBB	United Kingdom Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
WMS	Wechsler Memory Scale
ZNS	Zentralnervensystem

# 1 Einleitung

Im Jahre 1817 beschrieb James Parkinson in seiner Arbeit „An Essay on the Shaking Palsy“ (Parkinson, 1817) in Fallberichten die markanten Symptome und deren Verlauf der nach ihm benannten Krankheit `Morbus Parkinson`. Bis heute definiert sich die Parkinson-Erkrankung, wie bereits von ihm festgehalten, über erkrankungstypische Symptom-Trias bestehend aus Rigor, Tremor und Akinese (Eggert et al., 2012).

Aus den Beobachtungen gingen die Begriffe *Schüttellähmung* bzw. *Paralysis agitans* in den Sprachgebrauch über und werden mit dem englischen Begriff *Parkinson´s Disease* (PD) synonym für dieses Syndrom verwendet.

Die häufigste Form der Parkinson-Erkrankung ist das sporadisch auftretende *Primär idiopathische Parkinson-Syndrom*, auch *primäres Parkinson-Syndrom* genannt. Es macht 80-90 % der Fälle aller Parkinsonsyndrome aus. Die Erkrankung ist langsam progredient und kann noch nicht geheilt werden (Gleixner, 2009). Allerdings eröffnet die Früherkennung dieser Erkrankung die Möglichkeit, eine Therapie früher einzuleiten als zum jetzigen Zeitpunkt möglich ist. Dadurch könnte die Progression der Symptome verlangsamt werden und durch eine neuroprotektive Therapie möglicherweise die Entwicklung des klassischen Bildes aufgehalten werden (Agarwal & Stoessl, 2013; Olanow & Obeso, 2012).

Ziel dieser Arbeit ist es, eine potentielle Gruppe von Personen mit einem erhöhten Risiko für PD zu identifizieren und Marker aufzuzeigen, welche eine frühe Ausbildung der Parkinson-Erkrankung erkennen lassen.

## 1.1 Das Bild der Parkinson-Erkrankung

### 1.1.1 Klinik

Im folgenden Abschnitt werden die klassische Symptom-Trias und weitere Begleiterscheinungen der Erkrankung vorgestellt.

Der Rigor ist gekennzeichnet durch die Erhöhung des Muskeltonus und wird von den Betroffenen als Steifigkeit wahrgenommen. Bei passiver Bewegung der Gelenke ist das sogenannte Zahnradphänomen spürbar (Bohlhalter & Kaegi, 2011).

Ein Tremor (lat. tremere: zittern (Bhidayasiri & Reichmann, 2013)) ist eine rhythmisch Bewegung, die im Falle des Ruhetremors regelmäßig mit einer Frequenz von 4-7/Sekunde schlägt. Diese Bewegung ist bei PD Patienten insbesondere in Ruhe ausgeprägt und kann sich durch Emotionen verstärken (Eggert et al., 2012).

Die Akinese, also die Verarmung von Bewegung, macht sich durch Bradykinese (Verlangsamung) und Hypokinese (Verkleinerung) bemerkbar (Reuter, 2007). Bei einer PD resultiert eine Akinese z.B. in einem anfänglich asymmetrisch verminderten Mitschwingen der Arme und einem kleinschrittigen, schlurfenden Gang, der vor allem im Verlauf der Erkrankung eine Starthemmung aufweist. Weiter zeigt sich die verminderte Bewegungsfähigkeit in einer Hypomimie, dem Maskengesicht, in einem selteneren Lidschlag, Schluck- und Augenbewegungsstörungen, Mikrographie (Schriftbild wird kleiner) und Hypophonie (Stimme wird leiser) (Bohlhalter & Kaegi, 2011). Des Weiteren liegt eine posturale Instabilität vor, was bedeutet, dass die aufrechte Körperhaltung eingeschränkt ist und ein Balance-Ausgleich schwer fällt, weshalb die Patienten häufiger stürzen (Bohlhalter & Kaegi, 2011; Vossa et al., 2012; Kim et al., 2013c).

Störungen im vegetativen System zeigen sich im Salbengesicht, das durch Seborrhoe verursacht wird. Speichelfluss, Obstipation, Blasenfunktions- und Sexualstörungen können auftreten. Sensorische Systeme sind betroffen, was sich z.B. als Verminderung der Riechfunktion (Hyposmie/Anosmie) und in vermindertem Farbsehen äußert (Khoo et al., 2013).

Erkenntnisse in der letzten Dekade belegen, dass vielfältige, weitere nicht-motorische Veränderungen bei PD auftreten, insbesondere können Schlafstörungen, Depressionen, weitere psychiatrische Symptome und kognitive Veränderungen im Krankheitsverlauf vorkommen (Gleixner, 2009; Khoo et al., 2013).

### 1.1.2 Diagnose und Differentialdiagnose

Die klinische Diagnose wird anhand der oben genannten Symptome gestellt. Für eine valide standardisierte Diagnosestellung werden die United Kingdom Brain Bank-Kriterien (UKBB-Kriterien) angewandt (Hughes et al., 1992) (vgl. Abbildung 1). Das Hauptkriterium Bradykinese, ein weiteres Kardinalzeichen wie Rigor, Tremor oder posturale Instabilität sowie drei unterstützende Merkmale wie einseitiger Krankheitsbeginn und progressiver Verlauf müssen erfüllt sein, um die Diagnose PD stellen zu können. Als Ausschlusskriterien dürfen keine Erkrankungen vorliegen, welche die vorhandenen Symptome hinreichend erklären können oder das Auftreten eines PD unwahrscheinlich machen (vgl. Abbildung 1).

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>	<u>Unterstützende Kriterien</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bradykinese</b></li> <li style="padding-left: 20px;">und <math>\geq 1</math> der folgenden Merkmale</li> <li>• <b>Rigidität</b></li> <li>• <b>Ruhetremor 4-6Hz</b></li> <li>• <b>Posturale Instabilität</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schlaganfall</b></li> <li>• <b>Kopfverletzung</b></li> <li>• <b>Enzephalitis</b></li> <li>• <b>Behandlung mit Neuroleptika bei Symptombeginn</b></li> <li>• und andere</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><u><math>\geq 3</math> erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Einseitiger Beginn</b></li> <li>• <b>Progression</b></li> <li>• <b>Persistierender Ruhetremor</b></li> <li>• <b>Asymmetrie: Seite des Erkrankungsbeginns stärker betroffen</b></li> <li>• und andere</li> </ul>

Abbildung 1: Darstellung der modifizierten United Kingdom Brain Bank-Kriterien (aus dem Englischen übersetzt nach Hughes et al., 1992)

Der Schweregrad des PD wird anhand der Stadien nach Hoehn&Yahr (H&Y) eingeteilt (Hoehn & Yahr, 1967) (vgl. Kapitel 2.2.2.1).

Da die definitive Diagnose nur post mortem durch neuropathologische Untersuchungen erfolgen kann (Litvan et al., 2003), werden zur Diagnosestellung weitere Untersuchungen genutzt, die ein dopaminerges Defizit belegen: Das Ansprechen auf den L-Dopa-Test kann eine PD bestätigen (Gleixner, 2009; Eggert et al., 2012). Bildgebende Verfahren, die den dopaminergen Metabolismus des nigrostriatalen Systems darstellen, wie z.B. 18F-PET (18-Fluor-Positronen-Emissions-Tomographie) und FP-CIT-SPECT (<sup>123</sup>I-N-ω-Fluoropropyl-2β-Carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)Nortropan)-

Untersuchungen können Veränderungen im Dopamin-Metabolismus der Neurone schon in einer frühen Phase detektieren und vor allem im Rahmen von Studien zur Verlaufsbeurteilung genutzt werden (Brooks, 2000; Eggert et al., 2012).

Zum Teil treten Parkinson-Symptome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen auf. Dies ist z.B. bei den *atypischen Parkinson-Syndromen* der Fall. Sie sprechen schlechter auf Levodopa (L-Dopa) an. Zu ihnen zählen die Multisystematrophie (MSA), progressive supranukleäre Blickparese (PSP), corticobasale Demenz (CBD) und Lewy-Körperchen-Demenz (Gleixner, 2009; Bohlhalter & Kaegi, 2011; Eggert et al., 2012).

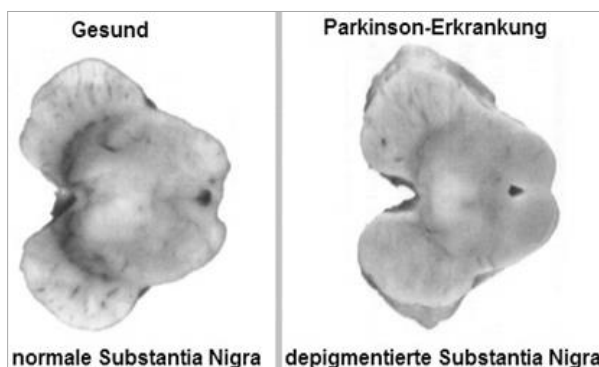
Daneben gibt es weitere Parkinson-Symptome, die nicht im Rahmen eines neurodegenerativen Prozesses auftreten, sondern eine Begleiterscheinung anderer Krankheiten sind. Sie werden *sekundäre Parkinson-Syndrome* genannt. Ursachen können eine Durchblutungsstörung, ein Tumor, eine Entzündung oder eine Verletzung des Gehirns sein, eine Intoxikation, ein Hydrozephalus, die Einnahme bestimmter Medikamente oder eine psychogene Störung (Eggert et al., 2012). Es ist wichtig, diese Krankheiten zu erkennen, da sie in der Regel kausal therapiert werden können (Bohlhalter & Kaegi, 2011). Um eine hirnorganische Ursache der Parkinson-Symptomatik auszuschließen, sollte einmal im Leben eines PD-Patienten eine Bildgebung (cranielle Computertomographie (CCT) oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)) durchgeführt werden (Bohlhalter & Kaegi, 2011).

### 1.1.3 Epidemiologie

Die vorliegenden epidemiologischen Daten der Parkinson-Erkrankung können nur als eine Annäherung verstanden werden, weil sie geographischen und ethnischen Einflüssen unterliegen (Willis et al., 2010) und die Studien unterschiedliche Methoden und Definitionen der Erkrankung nutzen (Campenhausen et al., 2005; Fritsch et al., 2012). Die Prävalenz der Parkinson-Erkrankung liegt bei 0,1 - 0,3 % der Gesamtbevölkerung (Lau & Breteler, 2006; Gleixner, 2009) und steigt altersabhängig an, sodass sie in der Altersgruppe der > 65 Jährigen bei 1,0 % und bei > 85-Jährigen bei bis zu 4,3 % liegt (Rijk et al., 1995 und 1997; Fritsch et al., 2012). Die Inzidenz liegt bei 0,3/1000 Personen pro Jahr bei den > 65-Jährigen und bei bis zu 4,4/1000 Personen pro Jahr bei > 85-Jährigen (Lau et al., 2004). Durch die Veränderung der Altersstruktur wird es in den nächsten Jahrzehnten einen Anstieg der neurodegenerativen Erkrankungen geben (Dorsey et al., 2007).

### 1.1.4 Ätiopathogenese

PD-typische motorische Symptome resultieren aus einem Zellverlust in der Substantia Nigra (SN), Zona compacta, woraus ein Dopaminmangel im nigrostriatalen System entsteht, das für Bewegung und Koordination zuständig ist (Bernheimer et al., 1973). Wenn die Ausprägung der motorischen Symptome die klinische Diagnose PD ermöglicht, sind bereits über 50 % der Neurone degeneriert (Riederer & Wuketich, 1976; Fearnley & Lees, 1991; Dickson et al., 2008). Der neurodegenerative Prozess beginnt vermutlich viele Jahre vor der Diagnosestellung und macht sich zum Teil durch nicht-motorische Merkmale (z.B. Riechminderung, Störungen des Rapid-Eye-Movement (REM) - Schlafes) (Postuma et al., 2012a), oder durch leichte motorischen Zeichen bemerkbar (Siderowf et al., 2012) (vgl. Kapitel 1.2).

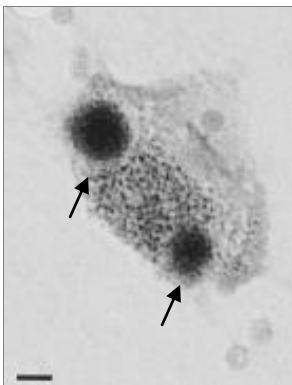


**Abbildung 2: Neuropathologischer Schnitt des Mesencephalons.**

Darstellung einer pigmentierten (normalen) und depigmentierten (durch Verlust der melaninhaltigen dopaminergen Neurone der Substantia Nigra (Quelle: Böcker 2012).

Das histologische Merkmal der PD sind Lewy-Körper (engl. Lewy-Body (LB)), die hauptsächlich aus dem fehlgefalteten Protein  $\alpha$ -Synuclein bestehen (Spillantini et al., 1997). Treten LBs im Gehirn ohne korrespondierende motorische Symptome und mit geringerem Verlust dopaminerger Neurone auf, spricht man von Incidental Lewy-Body Disease (ILBD) (Dickson et al., 2008).

Es gibt Hypothesen, die davon ausgehen, dass den LBs bzw. deren Ausbreitung ein Prionen-ähnlicher Prozess zugrunde liegt, welcher die Neurodegeneration auslösen kann (Hilker et al., 2011; Olanow & Prusinerb, 2009; Braak et al., 2003b). Die Dual-Hit-Hypothese postuliert, dass eine mögliche Eintrittspforte für einen schädigenden Mechanismus im Bulbus olfactorius oder im Verdauungstrakt im enterischen Plexus liegt, welcher sich dann entlang der Neuronen ins ZNS ausbreitet (Hawkes et al., 2007) (vgl. Abbildung 4).



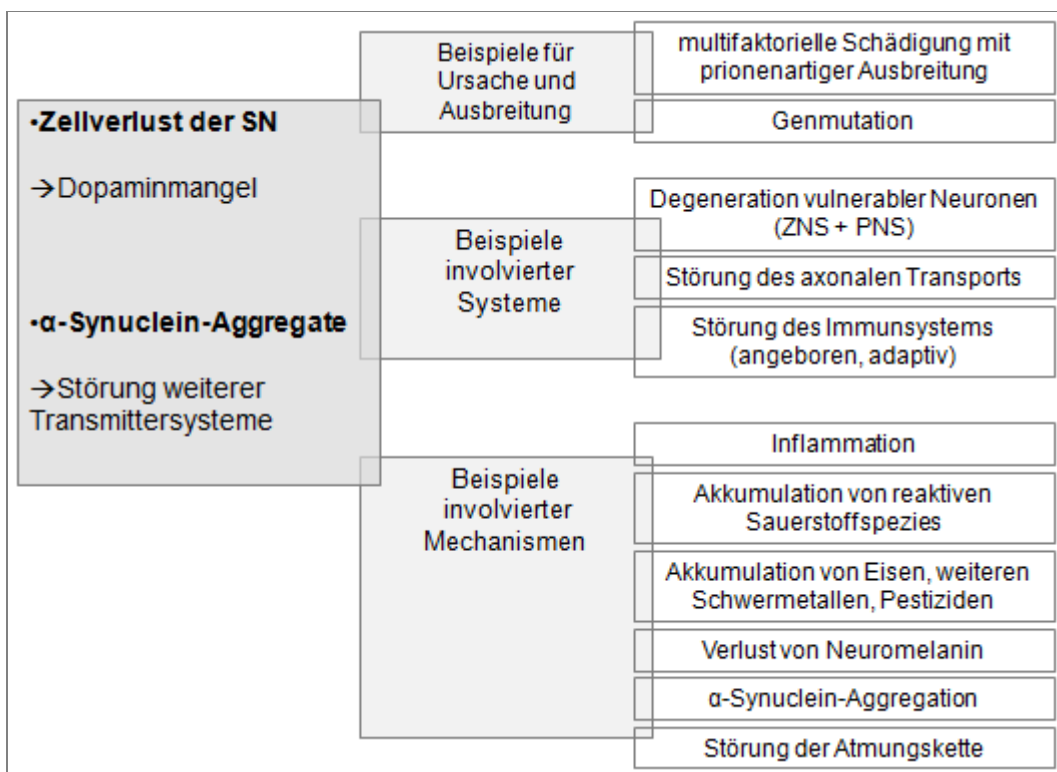
**Abbildung 3: Nervenzelle der Substantia nigra eines Parkinson-Patienten.**

Immunhistochemische Färbung von  $\alpha$ -Synuclein und Aggregation zu Lewy-Körperchen (Markierung mit  $\rightarrow$ ). Balken: 8  $\mu$ m. (Spillantini et al., 1997)

Andere Forschungsansätze legen das Augenmerk auf die die Einschränkung zellulärer antioxidativer Mechanismen mit der Bildung von Radikalen (ROS: reactive oxygen species), die durch Veränderung der Proteinkonformation die Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein begünstigen (Cole et al., 2004; Golts et al., 2002; Giasson, 2000). Besonders Neuronen mit spärlich myelinisiertem Axon sind betroffen, die wenig Schutz vor äußeren Einflüssen haben und dadurch mehr oxidativem Stress ausgesetzt sind (Braak et al., 2003b). Auslösende Faktoren für die verstärkte Bildung von ROS könnten Eisen (Berg, 2007), andere Toxine wie Pestizide und Schwermetalle (Giasson, 2000; Sian-Hülsmann et al., 2011; Noyce et al., 2012) oder der reduzierte Gehalt an potentiell zytoprotektivem

Neuromelanin sein (Zecca et al., 2005; Zecca et al., 2003; Zecca et al., 2002). Ebenso können ROS innerhalb der mitochondrialen Atmungskette entstehen, da dort  $\alpha$ -Synuclein physiologisch involviert ist und durch Akkumulation zu einer Fehlfunktion führen kann (Devi et al., 2008; Exner et al., 2012).

Es gibt auch die Vermutung, dass LBs durch Störungen im Transport und Abbau von  $\alpha$ -Synuclein entstehen (Chu et al., 2012). Andere gehen von Defiziten der Immunreaktion des angeborenen und adaptiven Immunsystems aus (Pradhan & Andreasson, 2013). Obwohl nur ein kleiner Teil der PD monogenetisch verursacht ist, können genetische Komponenten, z.B. im Sinne einer genetischen Vulnerabilität im Sinne eines Risikomarkers, auch zur Entstehung der idiopathischen PD beitragen (Gasser et al., 2011) (vgl. 1.3.3)



**Abbildung 4: Mechanismen der Krankheitsentstehung.**

Darstellung der im Text erwähnten möglicherweise beteiligten Ebenen



### **1.1.5 Therapie**

Die Therapie der PD erfolgt derzeit primär symptomatisch mit dem Ziel, die Lebensqualität zu erhalten (Eggert et al., 2012; Singer, 2012).

Medikamentöser Goldstandard ist der Ausgleich des Dopaminmangels durch L-Dopa (Singer, 2012). Auch Dopaminagonisten aktivieren den Dopamin-Rezeptor, Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) und Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer) blockieren den Abbau von Dopamin im synaptischen Spalt, wodurch der Dopamingehalt erhöht wird (Sprenger & Poewe, 2013). Glutamat-Rezeptor-Antagonisten (auch NMDA-, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten genannt) hemmen möglicherweise die glutaminergen Neurone im Nucleus subthalamicus und zeigen einen therapeutischen Effekt (Dickerson & Conn, 2012). Eine intraduodenale oder subkutane Applikation soll einen gleichmäßigeren Wirkspiegel erzielen. Im Spätstadium kann operativ eine Tiefenhirnstimulation erwogen werden (Eggert et al., 2012).

Als nicht-medikamentöse Komponente dient die Physio- und Ergotherapie dem Erhalt körperlicher Beweglichkeit (Eggert et al., 2012; Tomlinson et al., 2012), die Logopädie und Musiktherapie hilft bei Sprech- und Schluckstörungen und dem Erhalt der Stimmqualität (Eggert et al., 2012; Elefant et al., 2012).

Nicht-motorische Symptome wie Depression, Hypersalivation oder autonome Störungen bessern sich teilweise unter dopaminergem Therapie. Ist dies nicht der Fall, sollten sie gesondert behandelt werden (Eggert et al., 2012).

### **1.1.6 Ausblick Neuroprotektion**

Aktuell ist eine neuroprotektive oder krankheitsmodulierende Therapie nicht möglich, es gibt allerdings eine Reihe von unterschiedlichen Ansätzen und Überlegungen. In der Annahme, dass der schädigende Mechanismus unter anderem im  $\alpha$ -Synuclein liegt, könnte dieses Protein ein neuer Angriffspunkt der Therapie sein (Olanow & Prusinerb, 2009). Den neuroprotektiven Effekt von Antioxidantien beschreibt Koppula in seiner Arbeit (Koppula et al., 2012). Sollte der Entwicklung von PD eine Entzündung oder Defizite des Immunsystems zugrunde liegen, könnten entzündungshemmende oder immunmodulierende Substanzen wirksam sein (Deleidi & Gasser, 2013).

## **1.2 Früherkennung der Parkinson-Erkrankung**

Das Bestreben, die Diagnose „Parkinson“ so früh wie möglich zu stellen, basiert auf dem Gedanken, bereits früh die Progression der PD durch eine geeignete Therapie zu verlangsamen oder sogar die Entstehung der Krankheit durch eine neuroprotektive Behandlung zu vermeiden (Langston & Koller, 1991b; Chaudhuri et al., 2006). Daraus ergeben sich drei zentrale Punkte, auf die der Fokus gelegt werden sollte (Berg, 2006)

- Erkennen, wie lange die Prodromalphase dauert
- Bestätigung/Modifikation der Krankheitsmodelle
- Entwicklung besserer diagnostischer Methoden

### **1.2.1 Dauer der Prodromalphase**

Wie lange die Entwicklung von den ersten Anzeichen der Neurodegeneration bis zur sicheren Diagnose Parkinson dauert, ist unklar. Neuere Verlaufsstudien, die ein dopaminerges Defizit des nigrostriatalen Systems mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachweisen, beschreiben eine präklinische Dauer von sechs bis sieben Jahren (Morrish et al., 1998; Hilker et al., 2005). Hingegen berichten Personen, die eine PD entwickeln, retrospektiv von prämotorischen Symptomen, die bereits 10 bis 15 Jahre vor der Diagnosestellung auftraten (Gaenslen et al., 2011; Walter et al., 2013). Nach den Ergebnissen von Gaenslen und Mitarbeitern scheint das Farbsehen sehr früh in Mitleidenschaft gezogen zu sein. Sehr häufig wurden von PD-Patienten Störungen im Schlafverhalten und in der Riechfunktion, vermehrtes Schwitzen und Gemütsveränderungen beschrieben, während motorische Symptome eher in der späten Prodromalphase genannt wurden (Gaenslen et al., 2011; Walter et al., 2013).

### **1.2.2 Krankheitsmodelle**

Die folgenden Modelle versuchen darzustellen, welche Stadien bis zur Diagnosestellung möglicherweise durchlaufen werden (Abbildung 5).

Langston und Koller teilen den Verlauf der Erkrankung in drei Phasen ein: In der „krankheitsfreien“ Phase sind Risikofaktoren vorhanden; die

„präsymptomatische“ Phase beginnt mit der Neurodegeneration ohne klinische Symptome und dauert bis zum Symptombeginn an, um dann in die „symptomatische“ Phase überzugehen. Die Unterscheidung zwischen „Symptombeginn“ und „Diagnosestellung“ ist ihnen wichtig, da nach ihrer Beschreibung ein bis zwei Jahre dazwischen liegen (Langston & Koller, 1991b).

Berg beschreibt ähnliche Frühstadien wie Langston und Koller, setzt sie mit der Menge der im Krankheitsverlauf degenerierenden Neuronen der SN in Verbindung und nennt mögliche Marker, die präklinisch wichtig und hinweisend sein könnten. Diese sind in Abbildung 5 durch Sterne gekennzeichnet (die Reihenfolge kann individuell variieren): genetische Vulnerabilität, Hyperechogenität der SN, Störung der Riechfunktion, autonome Dysfunktion, Depression, REM-Schlaf-Veränderungen, visuelle Beeinträchtigung, neuropsychologische Defizite, Abweichungen in PET- oder SPECT (Single-Photon-Emission Computertomographie)-Untersuchungen sowie leichte motorische Auffälligkeiten (Berg, 2006).

Siderowf stellt die Stufen, die bis zur Erkrankung durchlaufen werden, als PARS-Pyramide (Parkinson's disease at risk syndrome) dar (Siderowf & Lang, 2012). In der Prä-physiologischen Phase ist eine Erkrankung mit derzeitigen Methoden nicht detektierbar, aber Veränderungen sind vorhanden oder entwickeln sich. Es handelt sich um genetische, epidemiologische und weitere Einflussfaktoren der Umwelt und des Lebensstils. In der Prä-klinischen Phase sind keine klinischen Merkmale vorhanden, aber Veränderungen durch apparative Untersuchungen wie TCS (Transkranielle Sonographie), PET und SPECT detektierbar. Die Prä-motorische Phase ist durch nicht-motorische Symptome wie verminderte Riechfunktion, Depression, gastrointestinale und weitere systemische Veränderungen gekennzeichnet. In der Prä-diagnostischen Phase sind leichte motorische Symptome vorhanden, mit denen keine klassische Diagnose gestellt werden kann (Siderowf & Lang, 2012).

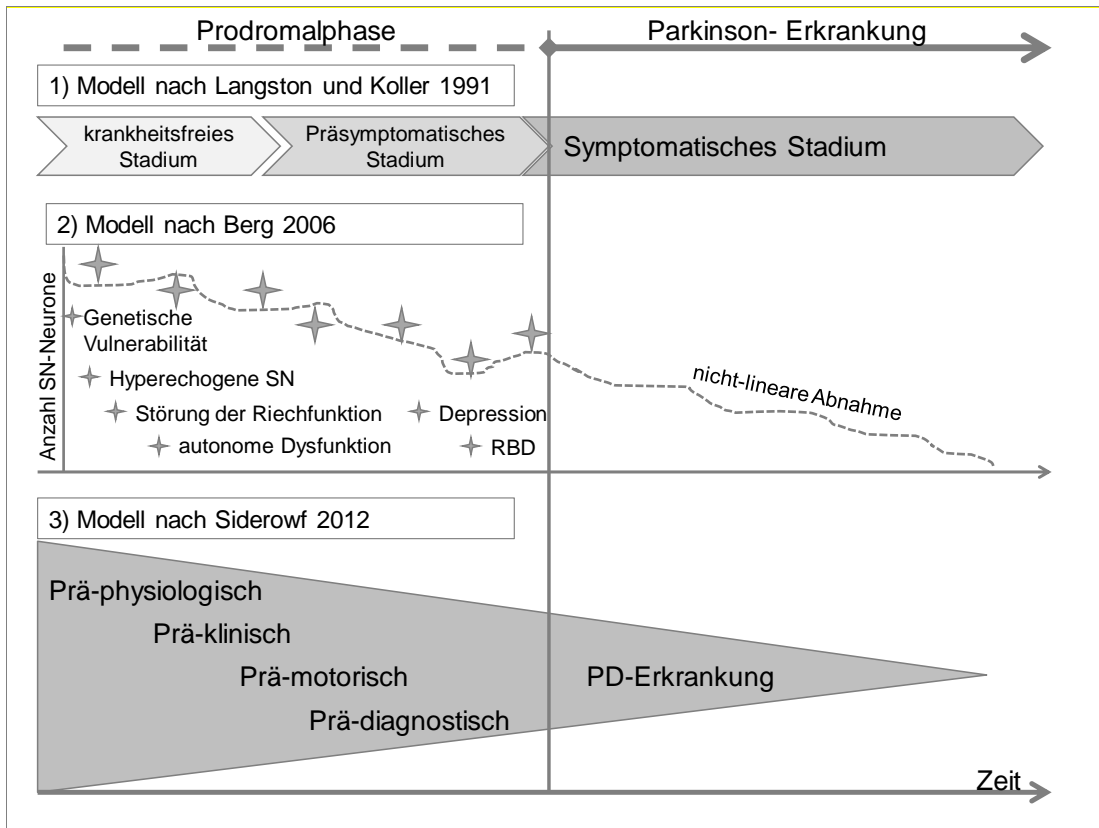
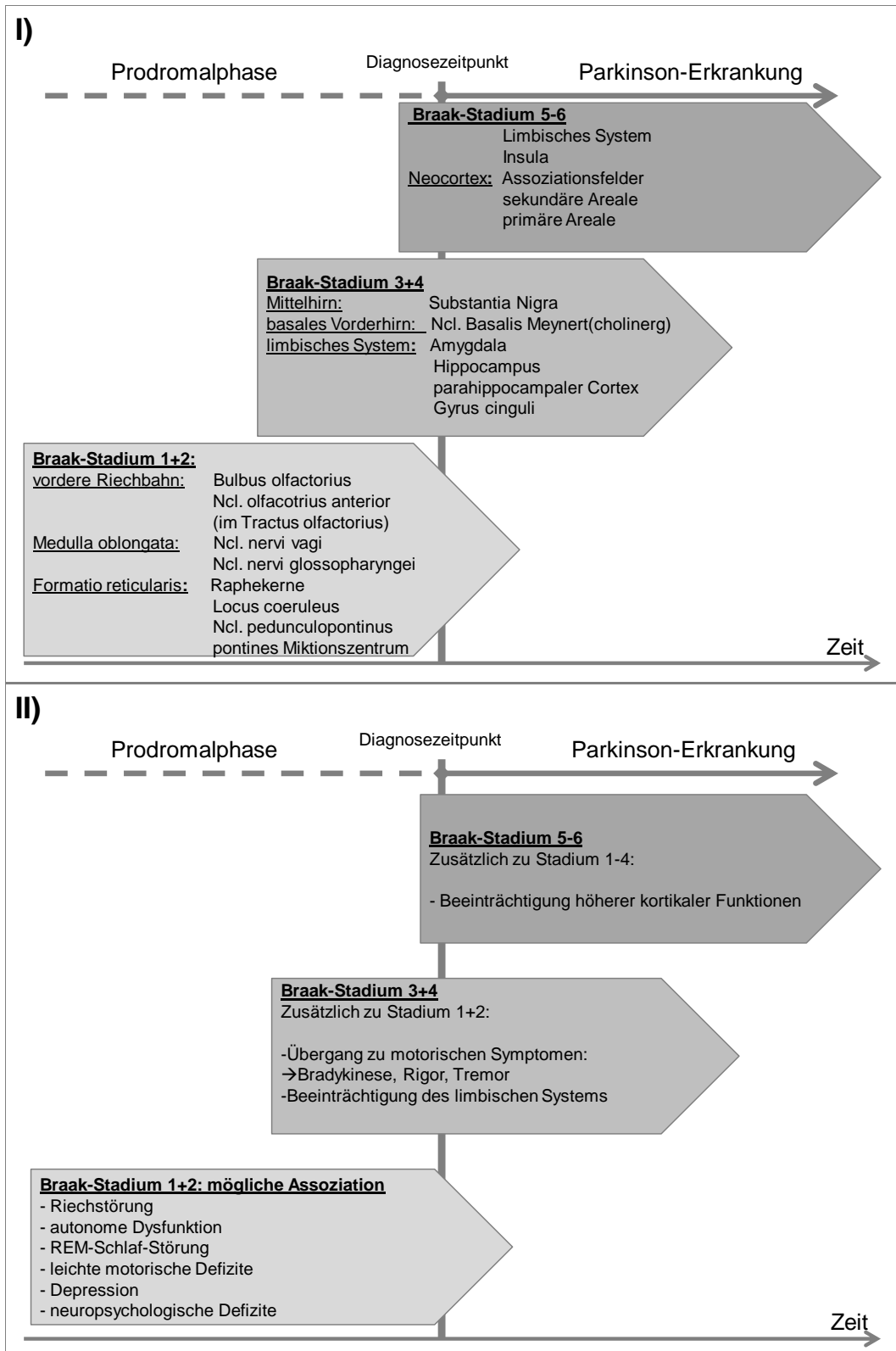


Abbildung 5: Krankheitsmodelle.

Anmerkung zu 2): Das Auftreten der mit Stern gekennzeichneten Merkmale unterliegt individuellen Unterschieden. SN. Substantia Nigra; RBD: REM-Sleep-Behaviour-Disorder; PD: Parkinsons' Disease: Parkinson-Erkrankung.

Ein derzeit führende Hypothese bezüglich der Ausbreitung der Erkrankung in der Frühphase stammt von Braak et al. Braak stellte in seinen neuropathologischen Untersuchungen fest, dass LBs, die in aus  $\alpha$ -Synuclein-Aggregaten bestehen, nur in spezifischen neuronalen Geweben zu finden sind und sie in der Regel festen anatomischen Reihenfolge auftreten (Braak et al., 2003b). Die Stärke seines Modells liegt darin, dass er die Lokalisation der LBs mit den vorhandenen Symptomen assoziiert (vgl. Abbildung 6). Er beschreibt anhand von sechs Stadien, welche Gehirnregionen früh (z.B. die Riechbahn) oder erst später im Verlauf (z.B. Mesencephalon mit SN) betroffen sind. So wird auch hier eine präsymptomatische Phase beschrieben, die einer symptomatische Phase vorausgeht, in der erwartungsgemäß unter anderem die SN betroffen ist (Braak et al., 2006a) Das Modell korrespondiert mit den Resultaten der Befragung von PD-Patienten (Walter et al., 2013; Gaenslen et al., 2011).



**Abbildung 6: Braak-Stadien: anatomische Verteilung der Lewy-Körperchen (I) und assoziierte Symptome (II) (nach Braak et al., 2003b)**

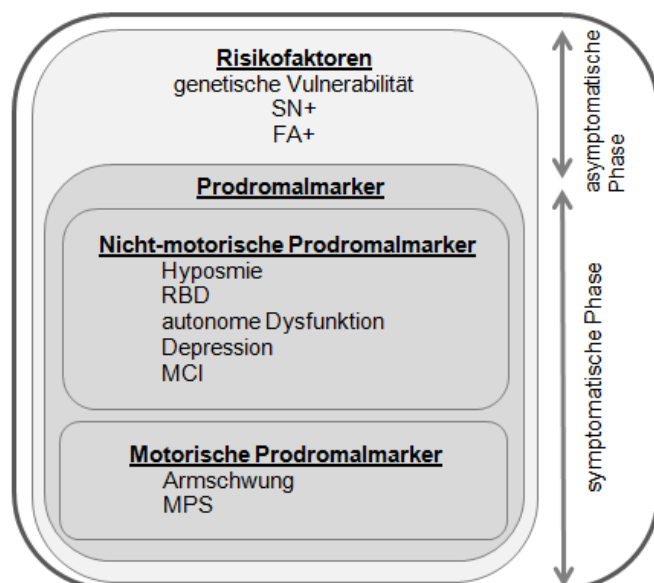
Ncl: Nucleus; Kerngebiet; REM: Rapid-Eye-Movement.

### 1.2.3 Prodromalphase der PD

In der Prodromalphase hat bereits ein neurodegenerativer Prozess eingesetzt, ohne dass die klassischen PD-Zeichen vorliegen, die eine klinische Diagnose ermöglichen (Postuma et al., 2012a). Ein Prodromalmarker ist somit ein Symptom oder Charakteristikum der Krankheit, das vor der klassischen Krankheitsmanifestation auftritt. Im Falle der PD sind dies nicht-motorische Prodromalmarker wie z.B. eine Riechstörung oder eine Depression sowie motorische Prodromalmarker wie leichte motorische PD-Zeichen, z.B. vermindertes Mitschwingen eines Armes (Gaenslen et al., 2011; Walter et al., 2013).

Ein Ziel der aktuellen Forschung ist es, Prodromalmarker zu finden, die eine PD-spezifische neurodegenerative Progression in der Prodromalphase anzeigen können. So könnten mögliche neuroprotektive oder krankheitsmodulierende Therapieansätze anhand von diesen Markern auf ihren Nutzen überprüft werden (Olanow & Obeso, 2012; Streffer et al., 2012).

Nachfolgend werden die in der Literatur aktuell diskutierten Risikofaktoren und Prodromalmarker für die Erkrankung besprochen. Wie in Abbildung 7 verdeutlicht, werden die Prodromalmarker nochmals in die Kategorien *nicht-motorisch* und *motorisch* untergegliedert.



**Abbildung 7: Risikofaktoren und Prodromalmarker**

SN+: hyperechogene Substantia Nigra; FA+: positive Familienanamnese für die Parkinson-Erkrankung; RBD: REM-Sleep-Behaviour-Disease; MCI: Mild Cognitive Impairment; leichte kognitive Einschränkungen; MPS: Mild Parkinsonian Signs: leichte motorische Zeichen der Parkinson-Erkrankung.

### **1.2.3.1 Risikofaktoren der PD**

Ein Risikofaktor ist ein Merkmal, welches das Risiko einer Parkinson-Erkrankung erhöht (Liepelt-Scarfone et al., 2011). Studien belegen, dass es wahrscheinlicher ist, an PD zu erkranken, wenn ein oder mehrere Risikofaktoren, beispielsweise eine hyperechogene SN, eine positive Familienanamnese (FA+) oder eine genetische Vulnerabilität bezüglich PD vorliegen (Berg et al., 2012b).

#### **Hyperechogenität der Substantia Nigra (SN+)**

Eine hyperechogene Substantia Nigra (SN+) ist im transkraniellen Ultraschall darstellbar (vgl. Kapitel 2.2.1) und eng mit PD assoziiert, da dieses Merkmal bei über 90 % der PD-Patienten detektierbar ist (Becker et al., 1995; Berg et al., 2001). Der transkranielle Ultraschall ist durch eine hohe Sensitivität und Spezifität gekennzeichnet und kann für die Diagnosestellung der PD genutzt werden (Gaenslen et al., 2008; Mahlnecht et al., 2013). Die Ausdehnung der SN-Echogenität ist über den Krankheitsprozess weitestgehend stabil (Berg et al., 2005). Das physiologische Korrelat könnte ein erhöhter Eisengehalt des Gewebes sein (vgl. Kapitel 1.1.4) (Berg et al., 1999b; Sian-Hülsmann et al., 2011).

Etwa 9 %-15 % der Normalbevölkerung weisen ebenfalls das Merkmal SN+ auf (Berg et al., 1999a; Schweitzer et al., 2007; Berg et al., 2010). Anhand PET-Untersuchungen konnte dieses Merkmal bei gesunden Personen mit einem verminderten Dopamin-Metabolismus der nigrostriatalen Neurone assoziiert werden (Berg et al., 1999a; Berg et al., 2002). Kohortenstudien konnten zeigen, dass sich bei Vorliegen dieses Merkmals das Erkrankungsrisiko bis 20-fach erhöhen kann (Berg et al., 2011; Berg et al., 2012b).

In vielen Fällen ist das Merkmal SN+ auch mit weiteren Prodromalmarkern wie Hyposmie, REM-Schlafstörungen oder motorischen Auffälligkeiten assoziiert (Sommer et al., 2004; Stockner et al., 2009; Berg et al., 2010; Rupprecht et al., 2013). Die Akkumulation mindestens zweier solcher Prodromalmarker wurde bei 9 % - 10 % der Personen mit SN+ beobachtet (Liepelt-Scarfone et al., 2011; Liepelt et al., 2011). So stützen unterschiedliche Befunde, dass es sich bei SN+ um einen Risikofaktor handelt.

### **Alter, Geschlecht, positive Familienanamnese**

Ein weiterer Risikofaktor für PD ist die positive Familienanamnese für die Erkrankung. Ist mindestens ein erstgradiger Verwandter betroffen, erhöht sich das Risiko für PD insgesamt um das 3- bis 5-fache (Payami et al., 1994; Rocca et al., 2004; Noyce et al., 2012). Aus den demographischen Unterschieden ergeben sich noch die beiden Risikofaktoren Alter und Geschlecht. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz von PD an (Rijk et al., 1997) und Männer haben ein bis zu zweifach erhöhtes Erkrankungsrisiko (Alves et al., 2009; Baldereschi et al., 2003; Benito-Leon et al., 2004).

#### **1.2.3.2 Nicht-motorische Prodromalmarker für PD**

Im Modell von Braak und Mitarbeitern können PD-typische neuropathologische Veränderungen, z.B. im Bulbus olfactorius, nachgewiesen werden, bevor die SN involviert ist (Braak et al., 2003a). Ebenso schildern PD-Patienten Symptome in der Prodromalphase, z.B. Riechverlust (Gaenslen et al., 2011; Walter et al., 2013), die mit den neuropathologischen Befunden assoziiert werden können. Daher werden im folgenden Teil Prodromalmarker der PD dargestellt, die möglicherweise die Ausbildung der PD-spezifischen Neurodegeneration in ihren Anfängen abbilden.

#### **Hyposmie**

Im Jahre 1975 wurde zum ersten Mal berichtet, dass bei PD-Patienten eine Riechstörung vorliegt (Ansari & Johnson, 1975). Etwa 75 - 90 % der Patienten zeigen Einschränkungen der Riechfunktion (Doty et al., 1988; Hawkes et al., 1997). Während sich einige PD-Patienten dessen nicht bewusst sind (Siderowf & Lang, 2012), geben andere Patienten an, bereits Jahre vor der eigentlichen Diagnosestellung den Riechverlust ausgebildet zu haben (Gaenslen et al., 2011). Auch prospektiv konnte gezeigt werden, dass Hyposmie das Risiko für PD erhöht, wie das beispielsweise in der HAAS-Studie (Honolulu-Asia-Aging-Study) nachgewiesen wurde (Ross et al., 2012). Ebenso



konnte in (DAT)-SPECT-Untersuchungen eine Hyposmie mit einem striatalen Defizit sowohl bei Verwandten ersten Grades (Ponsen et al., 2004) wie auch bei PD-Patienten in der Frühphase assoziiert werden (Siderowf et al., 2005; Berendse et al., 2011). Dies stützt die Vermutung, dass es sich um ein Prodromalmarker handelt.

### **Autonome Dysfunktion**

Autonome Störungen sind in der frühen Erkrankungsphase der PD häufig und meist in milder Form ausgeprägt. Blasenfunktionsstörungen treten in 47 % - 64 %, vermehrter Speichelfluss in 42 %, Obstipation in 39 % und orthostatische Hypotension in 18 % der Fälle auf (Müller et al., 2011; Uchiyama et al., 2011).

Blasenfunktionsstörungen äußern sich als Störung der Speicherfunktion (häufiges, auch nächtliches Wasserlassen, Drangsymptomatik) oder als Entleerungsstörung (verzögerter Beginn, verlängerte Entleerung, schwacher Strahl) (Uchiyama et al., 2011). Die Anfälligkeit in diesem Regelkreis der Blasenfunktion ist offensichtlich, da eine Vielzahl an Strukturen beteiligt sind: spinale Reflexbögen, Teile des Hirnstammes, übergeordnete Strukturen wie die Basalganglien, das Cerebellum und der präfrontale Kortex (Sakakibara et al., 2008). Viele dieser Strukturen sind bei PD durch neurodegenerative Prozesse geschädigt, weshalb es zu Störungen in diesem System kommen kann (Sakakibara et al., 2008). Nach dem aktuellen Kenntnisstand gibt es kaum aussagekräftige Studiendaten bezüglich Blasenfunktionsstörungen in der Prodromalphase (Palma & Kaufmann, 2014). Da dieses Symptom jedoch bereits in der frühen Erkrankungsphase der PD auftritt (siehe oben) und Personen mit ILBD neuropathologische Veränderungen in beteiligten Strukturen, z.B. dem Rückenmark und peripheren autonomen Nervensystem, aufweisen (Bloch et al., 2006; Del Tredici et al., 2012), könnte dieses Symptom ein weiterer Prodromalmarker sein.

Obstipation wurde in mehreren großen Kohortenstudien als Prodromalmarker eingeordnet, beispielsweise in der HAAS-Studie (Ross et al., 2012), der HPFS-Studie (Health professional Follow-up-study) und der NHS (Nurses' Health

Study) (Gao et al., 2011) sowie im Rochester Epidemiology Project (Savica et al., 2009). Sie zeigten, dass weniger als ein Stuhlgang pro Tag das Erkrankungsrisiko für PD erhöht (Savica et al., 2009).

Die Ursache der orthostatischen Hypotension liegt mit großer Wahrscheinlichkeit in der Denervation sympathischer kardiovaskulärer Neuronen des autonomen Nervensystems (Oka et al., 2011). Die orthostatische Hypotension kann einerseits z.B. durch einen Schellong-Test und andererseits bildgebend z.B. durch die Aufnahme des Radiotracers 123-Meta-Iodobenzoylguanidin (MIBG) in die präsynaptischen Enden der kardialen postganglionären sympathischen Neuronen dargestellt werden (Eggert et al., 2012). Die MIBG-Aufnahme lässt Rückschlüsse über den Katecholamingehalt dieser Neuronen zu (Kline et al., 1981). Die Untersuchung mittels MIBG ist sehr sensitiv, da PD-Patienten aller Stadien verminderte Werte aufweisen, obwohl in Routinetests noch keine abnormale autonome Funktion nachweisbar ist bzw. Patienten subjektiv keine Veränderungen angeben (Yoshita et al., 1998; Oka et al., 2011). Die neuropathologische Aufarbeitung bei Personen mit ILBD konnte neben  $\alpha$ -Synucleinablagerungen (Bloch et al., 2006) im peripheren autonomen sympathischen Nervensystem ebenso eine verminderte MIBG-Aufnahme nachweisen (Orimo et al., 2007) Diese Ergebnisse sprechen also dafür, dass dieses klinische Zeichen bereits in der Prodromalphase auftreten kann.

### **Depression**

Veränderungen der Stimmung oder der Psyche treten häufig bei PD-Patienten auf. Die Depression ist dabei die häufigste psychiatrische Erkrankung, die bei etwa 40 % der PD-Patienten vorliegt (Eggert et al., 2012). PD-Patienten berichten bis zu drei Mal häufiger, dass sie in ihrem Leben bereits vor der PD an einer Depression erkrankt waren als gesunde Probanden (Schuurman et al., 2002; Leentjens, 2003). Die Zeit zwischen der ersten Episode und der Diagnose PD betrug durchschnittlich zehn Jahre (Leentjens, 2003).

### **REM-Sleep Behaviour Disorder (RBD)**

Fast die Hälfte der PD-Patienten sind im Verlauf ihrer Erkrankung von Störungen des REM-Schlafes betroffen, Rapid-Eye-Movement-Sleep Behaviour Disorder (RBD) genannt (Olson et al., 2000; Eisensehr et al., 2001; Sixel-Doring et al., 2011). Physiologisch erschlaffen die Muskeln während der REM-Schlaf-Phase, in der wir träumen. Im Falle der RBD fehlt die Erschlaffung und es kommt zu Bewegungen: Träume werden aktiv ausgelebt, Bewegungen, sogar Schreie oder Tritte bis hin zu Verletzungen des Schlafenden selbst oder seines Bettnachbars kommen vor (Diederich & McIntyre, 2012). Liegt der Störung keine Ursache zugrunde, wird diese Veränderung des Schlafverhaltens idiopathische RBD genannt (Gagnon et al., 2006).

Personen mit RBD stellen eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung dar (Gagnon et al., 2006; Postuma et al., 2009; Iranzo et al., 2011; Diederich & McIntyre, 2012). Obwohl nur etwa bei der Hälfte der PD-Patienten ein RBD vorhanden ist (Sixel-Doring et al., 2011), entwickeln etwa 40 % der Patienten mit idiopathischer RBD innerhalb von fünf Jahren PD, bei längerer Beobachtung sogar eine größere Anzahl (Postuma et al., 2009; Postuma et al., 2013a). Dies bedeutet, dass der Marker RBD eine hohe Spezifität besitzt, PD bereits in einer frühen Phase zu detektieren. Da RBD in vielen Fällen auch mit weiteren Prodromalmarkern wie beispielsweise einem Riechverlust, einer Depression, autonomen Störungen (Postuma et al., 2012a) oder leichten kognitiven Einschränkungen (Boot et al., 2012; Erro et al., 2012b) assoziiert ist, ist es möglicherweise ein weiteres wichtiges Merkmal, um die Prodromalphase von PD zu erkennen.

### **Kognitive Einschränkungen**

Man nimmt an, dass leichte kognitive Einschränkungen (engl: Mild Cognitive Impairment, MCI) ein Zwischenstadium darstellen, das sich zwischen dem normalen Alterungsprozess und einer beginnenden demenziellen Entwicklung befindet (Monastero et al., 2012; Jellinger, 2013). Zum Zeitpunkt der PD-Erstdiagnose (DeNovo-PD) weisen etwa 15 % - 25 % der Patienten kognitive

Einschränkungen auf (Aarsland et al., 2009; Barone et al., 2011; Poletti et al., 2012; Calabresi et al., 2013). Betroffene Domänen können die Exekutivfunktion, die visuell-räumliche-Verarbeitung, die Aufmerksamkeit und die Gedächtnisfunktion sein (Erro et al., 2012b; Monastero et al., 2012; Jellinger, 2013).

Der Vergleich gesunder älterer Personen mit und ohne Merkmal SN+ zeigte, dass die SN+-Gruppe in kognitiven Tests bezüglich der Exekutivfunktionen und des Gedächtnisses schlechter abschneidet (Liepelt et al., 2008). Zudem wurden immer wieder, sowohl bei der SN+-Gruppe wie auch bei DeNovo-PD-Patienten mit MCI, in etwa einem Drittel der Fälle mindestens ein weiterer Prodromalmarker (z.B. RBD oder Depression) beobachtet (Liepelt et al., 2008; Erro et al., 2012b; Jellinger, 2013).

### **1.2.3.3 Motorische Prodromalmarker der PD**

#### **Armschwung**

Der Armschwung ist bei PD-Patienten im Frühstadium einseitig vermindert und kann klinisch oder durch technische Verfahren qualitativ und quantitativ beurteilt werden (Lewek et al., 2010; Zampieri et al., 2010; Roggendorf et al., 2012). Normalerweise vergrößern sich bei schnellerem Gehtempo die Armbewegungen, es findet eine sogenannte Geschwindigkeitsadaptation des Armschwungs statt (Roggendorf et al., 2012). Bei den PD-Patienten ist dies nicht der Fall. Die Untersuchung bei schnellem Tempo bietet für den Untersucher eine Möglichkeit, den reduzierten Armschwung deutlicher zu sehen (Roggendorf et al., 2012).

#### **Mild Parkinsonian Signs (MPS)**

Leichte motorische Symptome (Mild Parkinsonian Signs, MPS) können der definitiven PD-Diagnose vorausgehen (Louis & Bennett, 2007). MPS können sich z.B. durch eine vermehrte Langsamkeit, Steifigkeit, Veränderungen der Handschrift oder eine leicht gebeugte Haltung äußern. Die Zeichen sind relativ unspezifisch und können auch ausschließlich in Stresssituationen ausgeprägt sein (Berg, 2006; Gaenslen et al., 2011). Sie unterscheiden sich von PD

bezüglich der Anzahl und Schwere der motorischen Symptome sowie dem Ansprechen auf L-Dopa (Louis & Bennett, 2007). Man stellt sich die MPS in einem Kontinuum zur PD-Erkrankung vor, da sie klinisch den typischen PD-Symptomen ähnlich sind. Trotzdem ist zu bedenken, dass die Symptome so leicht ausgeprägt sind, dass dadurch keine Parkinson-Diagnose gestellt werden kann (Louis & Bennett, 2007). Die Diagnose MPS wird durch das Rating anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) gestellt, jedoch gibt es noch keinen einheitlichen Cut-Off-Wert. Je nachdem wie der Cut-Off-Wert gewählt wurde, liegt die Prävalenz der Personen mit MPS bei 15 % der über 65-Jährigen und steigt auf bis zu 53 % der über 85-Jährigen an (Bennett et al., 1996; Louis & Bennett, 2007). Das neuropathologische Korrelat scheint die Verminderung der Neuronendichte in der SN zu sein (Ross et al., 2004).

### 1.3 Ansätze zur Definition von Risikokohorten

Einzelne Prodromalmarker wie Hyposmie sind für sich genommen nicht spezifisch genug, eine PD-Erkrankung vorherzusagen, da sie häufig und zunehmend mit höherem Alter in der Bevölkerung auftreten (Berg et al., 2010; Liepelt-Scarfone et al., 2011; Ross et al., 2012; Postuma et al., 2012a). Studien konnten jedoch zeigen, dass durch die Kombination von Prodromalmarkern eine Kohorte identifiziert werden kann, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit PD entwickelt (Liepelt-Scarfone et al., 2011; Ross et al., 2012). Ein wichtiges Ziel der nachfolgend vorgestellten Studien ist es, für die einzelnen Marker oder deren Kombinationen die Sensitivität, Spezifität und den positiven prädiktiven Wert zu bestimmen (Berg et al., 2012b; Streffer et al., 2012).

#### 1.3.1 Kohortenstudien

Kohortenstudien wie die „**Honolulu-Asia Aging Study**“ (Ross et al., 2012) oder „**Prospective Validation of Risk factors for the development of Parkinsonian Syndromes**“ (PRIPS) untersuchen Prodromalmarker in einem repräsentativen Teil der Bevölkerung.

Die PRIPS-Studie untersuchte innerhalb von fünf Jahren eine Kohorte von 1839 Personen, die über 50 Jahre alt waren und keine PD aufwiesen. Ziel war der Vergleich der Inzidenz von Parkinsonneuerkrankungen zwischen den Gruppen „normoechogene SN“ (SN-) und „hyperechogene SN“ (SN+) im Ultraschall. Zusätzlich wurde das Auftreten von Risikofaktoren (z.B. FA+) und prämotorischen Zeichen (Hyposmie, Depression in der Vorgeschichte, Obstipation > 3 Monate, leichte motorische Defizite, REM-Schlaf-Störungen) untersucht und in die Auswertung einbezogen (Liepelt-Scarfone et al., 2011). Einzig die Kombination von Markern zeigte eine ausreichende Sensitivität und Spezifität (Berg et al., 2012a). Die Kombination von drei oder mehr Markern erzielte den stärksten Risikoanstieg (13 - 48-fach), eine Spezifität von max. 99 % und einen PPV (positiver prädiktiver Wert) bis zu 25 %.

### **1.3.2 „Enriched-risk“-Kohorten**

Die „Parkinson Associated Risk Study“ (PARS) und „Tübinger Studie zu Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration“ (TREND) sind prospektive, longitudinale Studien von Kohorten, die ein erhöhtes Risiko für PD aufweisen. Die Identifizierung der Risikokohorte geschieht über einen zweistufigen Prozess. Zunächst werden Personen anhand möglichst einfacher und gut verfügbarer Tests gescreent, um in einem zweiten Schritt Personen mit Auffälligkeiten fokussiert zu untersuchen.

Das Ziel der TREND-Studie ist es, Biomarker und Screening-Tests für die Erkennung der Parkinson- und Alzheimer-Erkrankung zu definieren. Die Studie beinhaltet aktuell (2014) ca. 1200 Probanden zwischen 50 und 80 Jahren, die seit 2009 alle zwei Jahre bis zu ihrem Tod untersucht werden. Es wurden gezielt Personen mit folgenden Prodromalmarkern einbezogen: Hyposmie und/oder eine Depression und/oder Zeichen einer REM-Schlafstörung. Zum Vergleich dient eine Kontrollgruppe ohne diese genannten Merkmale. Alle Teilnehmer wurden bezüglich der motorischen und nicht-motorischen (z.B. kognitive Leistung, autonome Symptome, Seh- und Wahrnehmungsleistung) Prodromalmarker untersucht. Per Ultraschall wurden die Hyperechogenität der SN und die Intima-Media-Dicke der Karotiden gemessen sowie Blutmarker analysiert (Berg, 2011) ([www.trend-studie.de](http://www.trend-studie.de)). Bereits zum jetzigen Zeitpunkt konnte gezeigt werden, dass die Personen mit den genannten Prodromalmarkern häufiger als Kontrollpersonen auch weitere Prodromalmarker für PD aufweisen (Gaenslen et al., 2014).

### **1.3.3 Kohorten mit bestimmten genetischen Veränderungen**

Etwa 5 %-10 % der PD-Erkrankungen kommen familiär gehäuft vor (Lill et al., 2012) aber nur ein Teil ist durch monogenetische Vererbung verursacht (Gasser et al., 2011). Manche Mutationen (z.B. im LRRK-2 Gen) führen zu einer Parkinson-Erkrankung, die der sporadischen Form sehr ähnlich ist (Saunders-Pullman et al., 2011). Die Beobachtung asymptomatischer Genträger kann wertvolle Hinweise auf die Entwicklung von Symptomen in der Prodromalphase liefern (Giladi et al., 2011; Mirelman et al., 2011; Saunders-Pullman et al., 2011; Tolosa & Pont-Sunyer, 2011).

## 1.4 Fragestellung

Aus den oben dargelegten theoretischen Grundlagen und Studienergebnissen wird ersichtlich, dass der PD eine Prodromalphase mit prämotorischen und leichten motorischen Zeichen vorausgeht. Jedoch ist die Prävalenz dieser Marker in der Bevölkerung höher als die Anzahl der Personen, die an PD erkranken werden (Liepelt-Scarfone et al., 2011). Somit ist es ein Anliegen, Symptome und Zeichen, die im Rahmen des „natürlichen“ Alterungsprozesses zu werten sind, von dem schleichenden Beginn einer PD abzugrenzen. Zudem scheint es Personen zu geben, die mit erhöhter Wahrscheinlichkeit PD entwickeln, da sie bereits eine Kombination aus mehreren Prodromalmarkern aufweisen (Ross et al., 2012; Berg et al., 2012b; Lerche et al., 2014). Basierend auf diesem Ansatz wurde die Studie „**Progression Markers in the Premotor Phase**“ (PMPP) konzipiert, bei der aufgrund der Kombination mehrerer Risikofaktoren und Prodromalmarker angenommen wird, dass bereits neurodegenerative Prozesse eingesetzt haben (Liepelt-Scarfone et al., 2013).

Ziel der PMPP Studie und der vorliegenden Arbeit ist es, die prodromale Krankheitsphase bei PD besser zu verstehen, um zukünftig die Möglichkeit neuroprotektiver Therapieansätze zu ermöglichen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Frage, welche klinischen Marker in einem relativ kurzen Zeitintervall eine Progression anzeigen und spezifisch für die Entwicklung von PD sind. Neben einer PD- und Kontrollgruppe wurden daher Personen untersucht, die durch die Kombination verschiedener Merkmale ein Hochrisikoprofil für PD aufweisen und bei denen angenommen wird, dass bereits neurodegenerative Prozesse eingesetzt haben.

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- I) Welche klinischen Merkmale sind in der Gruppe von PD-Patienten in der Frühphase der Parkinson-Erkrankung besonders ausgeprägt und machen eine Abgrenzung von der Kontrollgruppe, und dadurch zum Alterungsprozess, möglich?
- II) Welche Marker verändern sich bereits in der Prodromalphase und zeigen im Zeitintervall zweier Jahre eine Progression an?



## 2 Studienteilnehmer und Methoden

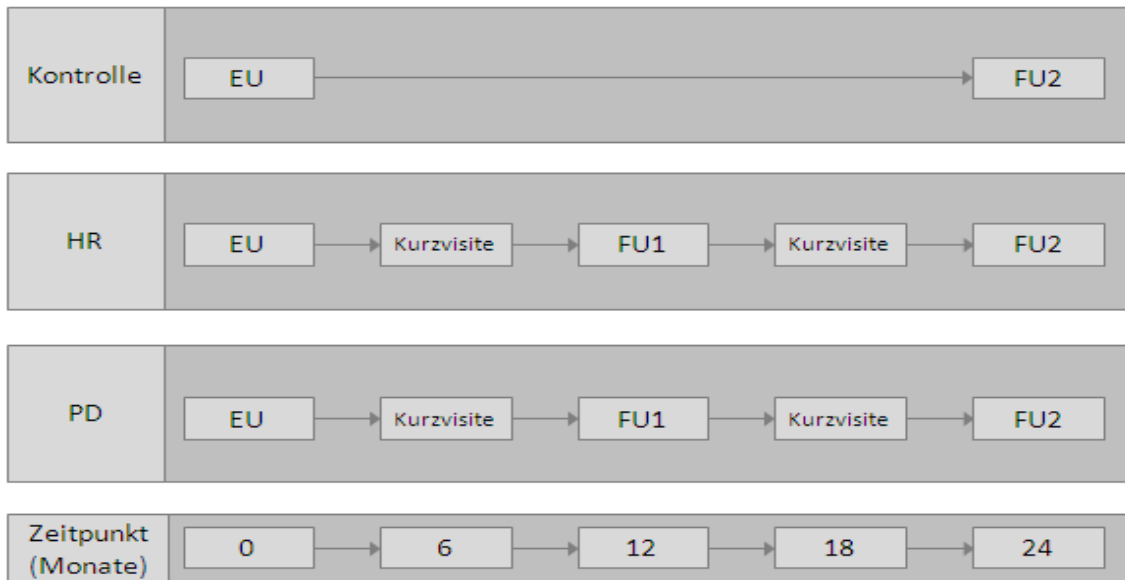
### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Tübinger Studie „Progression Markers in the Premotor Phase“ bzw. „Verlaufsuntersuchung zur Evaluation der Güte von Risikomarkern bezüglich ihrer Sensitivität für Veränderung hinsichtlich der Entwicklung eines Morbus Parkinson“. Diese wurde als prospektive Längsschnittstudie geplant und durchgeführt. Die Daten folgender drei Gruppen liegen vor:

<b>PD-Gruppe:</b>	16 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom
<b>HR-Gruppe:</b>	40 Probanden mit einer Hyperechogenität der SN und weiteren Prodromalmarkern
<b>Kontrollgruppe:</b>	14 Probanden mit normoechogener SN ohne PD-spezifische Prodromalmarker

Folgende Untersuchungszeitpunkte wurden für die PD- und HR-Gruppe festgelegt: Erstuntersuchung (EU) sowie Verlaufsuntersuchung nach 12 und 24 Monaten (Folgeuntersuchung 1 (FU1) und Folgeuntersuchung 2 (FU2)). Zusätzlich wurde nach 6 und 18 Monaten eine Kurzvisite mit den Schwerpunkten motorische Funktion, Riechprüfung, Stimmung und Schlafverhalten durchgeführt. Die Kontrollgruppe wurde zwei Jahre nach der EU erneut untersucht, so dass eine Differenzierung zwischen PD-spezifischer Progression und primär altersbedingter Veränderung der Merkmale in der HR-Gruppe möglich war (vgl. Abbildung 8). Der Zeitabstand von zwei Jahren bei der Kontrollgruppe wurde als ausreichend erachtet, da hier nur eine minimale Progression erwartet wurde.

In dieser Arbeit wurden Daten der EU und FU2 einbezogen. Die Ergebnisse der Kurzvisiten und FU1 wurden in der vorliegenden Arbeit aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht berücksichtigt.



**Abbildung 8: Untersuchungszeitpunkte der Studie**

HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinsons' Disease: Parkinson-Patienten; EU: Erstuntersuchung; FU: Folgeuntersuchung nach ein bzw. zwei Jahren.

### 2.1.1 Rekrutierung

Die Gruppe der PD-Patienten wurde über die Parkinsonambulanz und die Station für neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen in die Studie eingeschlossen. Personen mit einem Hochrisikoprofil für PD konnten durch die Teilnahme an der der PRIPS-Studie (Berg et al., 2012a) und TREND-Studie (Berg et al., 2012b) identifiziert werden. Die Kontrollgruppe wurde alters-, geschlechts- und bildungsentsprechend der PD-Gruppe angepasst und aus der PRIPS-Studie rekrutiert.

### 2.1.2 Genehmigung der Ethikkommission

Die Studie konnte nach der Prüfung und Einwilligung durch die Ethikkommission Tübingen begonnen werden (Ethik-Nr. 480/2008B01).

### 2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Jeder Proband bekundete nach ärztlicher Aufklärung schriftlich sein Einverständnis zur Studienteilnahme. Beachtet wurde die uneingeschränkte Einwilligungsfähigkeit. Abgesehen von einer Ausnahme in der HR-Gruppe (ID 374, Sondergenehmigung der Ethikkommission erteilt) waren alle Teilnehmer mind. 50 Jahre alt.

## Einschlusskriterien

Die Patienten der PD-Gruppe wurden bei Diagnose einer Parkinson-Erkrankung gemäß den UKBB-Kriterien in die Studie eingeschlossen. Die 16 Patienten befanden sich im H&Y-Stadium 1 bis 2,5 und zeigten anamnestisch keinen Hinweis auf eine monogenetische PD. PD-Patienten mit einem Tiefenhirnstimulator wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Das primäre Einschlusskriterium für die 40 Probanden der Hochrisikogruppe umfasste SN+ im TCS ( $SN \geq 0,2\text{cm}^2$ ) mind. einer Seite des Hirnstammes. Leichte motorische Parkinsonzeichen (ein Kardinalzeichen für PD: Rigor, Hypo-Bradykinese oder ein Ruhetremor) bzw. mindestens zwei Risikofaktoren oder Prodromalmarker mussten vorhanden sein. Diese umfassten als Risikofaktor eine positive Familienanamnese für PD oder als Prodromalmarker eine aktuell vorliegende Hyposmie (Sniffin´ Sticks  $< 75\%$  korrekte Antworten), einen einseitig reduzierten Armschwung oder das Auftreten mindestens einer schweren depressiven Episode im Leben. Nicht berücksichtigt wurden Personen, die an einem primären Aktionstremor im Sinne eines essentiellen Tremors litten.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 14 Probanden zusammen mit einer beidseitig normechogenen SN ( $SN < 20\text{cm}^2$ ) im TCS. Sie durften keine motorischen Anzeichen von PD, keinen manifesten Aktions- oder Haltetremor zeigen noch eine positive Familienanamnese für PD aufweisen. Personen, bei denen eine aktuelle schwere depressive Episode oder andere Erkrankungen der Achse-I nach DSM-IV vorlagen, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Einnahme von Antidepressiva führte zum Ausschluss.

Zur besseren Übersicht sind die relevanten Einschlusskriterien der Studie in Abbildung 9 zusammengefasst.

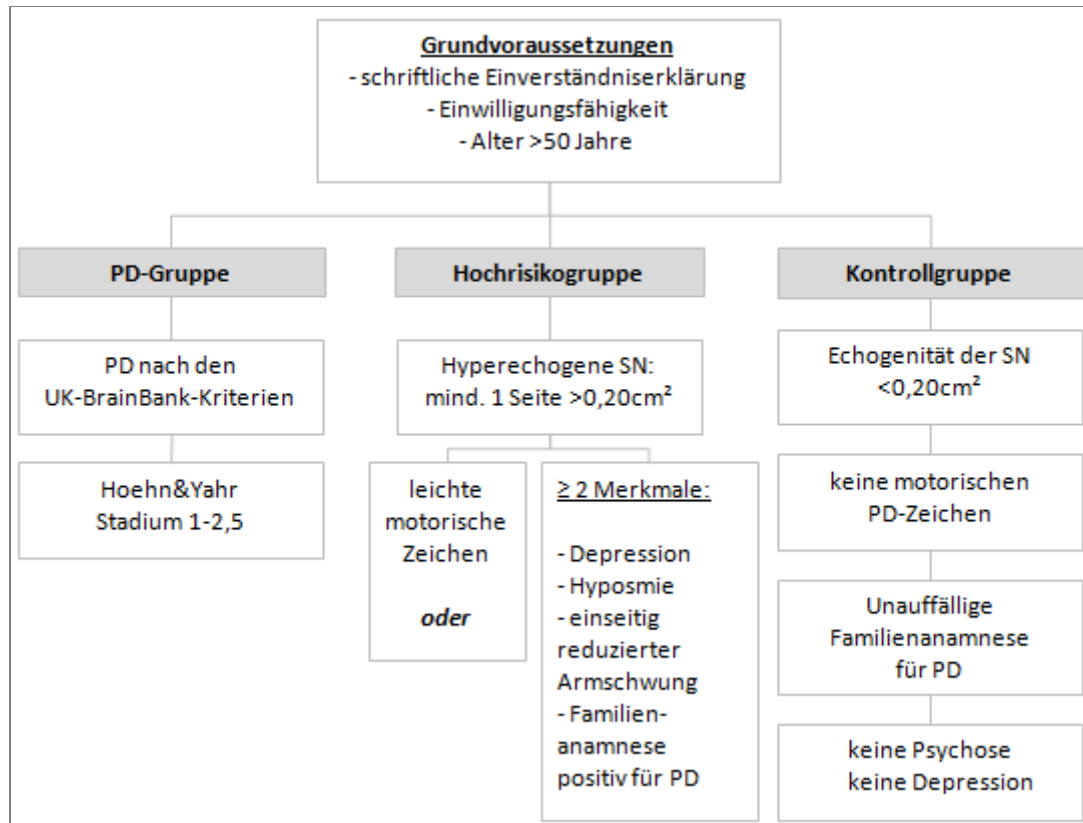


Abbildung 9: Einschlusskriterien (vereinfachte Darstellung)

PD: Parkinsons´ Disease: Parkinson-Erkrankung; SN: Substantia Nigra.

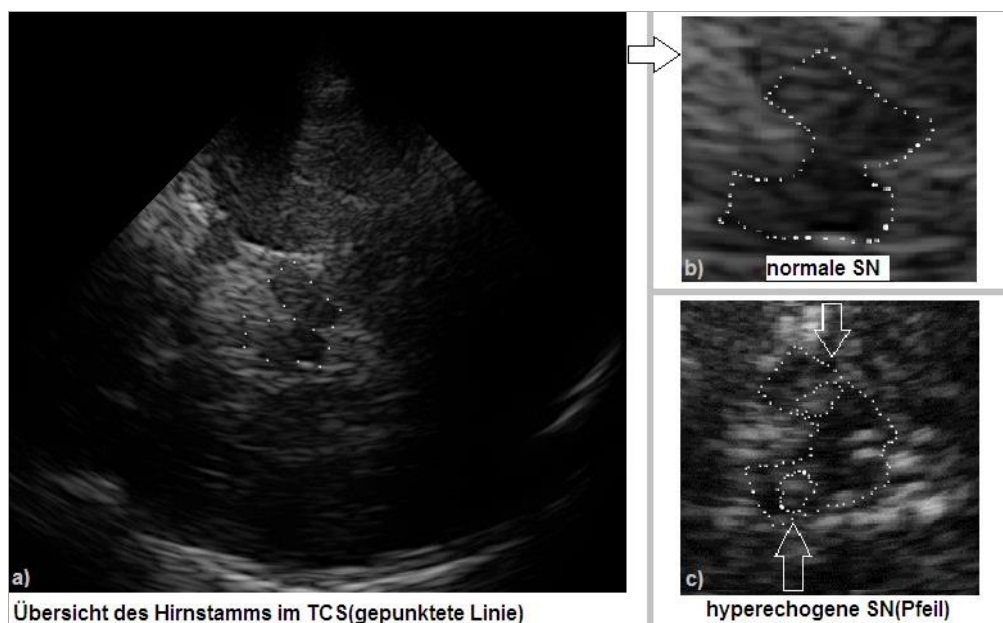
### Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien waren für alle drei Gruppen gleich: ein Alkohol- oder Drogenabusus in der Vorgeschichte und eine Behandlung mit Depot-Neuroleptika innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Teilnahme führten zum Ausschluss der Studienteilnahme. Es durften keine bekannten ZNS-Erkrankungen zusätzlich zur Parkinsonsymptomatik bestehen oder eine langanhaltende Bewusstlosigkeit (> 2 Minuten) beschrieben sein. Eine mögliche Schwangerschaft, die aktuelle Einnahme von Cholinesterasehemmern und ein Ergebnis im Minimental-Status-Test unter 25 Punkten führten ebenfalls zum Ausschluss der Teilnahme. Die untersuchungsbedingten Ausschlusskriterien waren folgende: wegen der neuropsychologischen Testung war Deutsch als Muttersprache unabdingbar. Für die Riechprüfung ausgeschlossen werden mussten Hyposmie-verursachende Faktoren wie langjähriger Kontakt mit Holz- oder Metallstaub oder Rauch sowie Krankheiten wie Polyposis nasi oder chronische Nasennebenhöhlenentzündung.

## 2.2 Methodik

### 2.2.1 Transkranielle Sonographie (TCS)

Diese Methode ermöglicht es, bestimmte Regionen des Gehirns anhand einer Ultraschalluntersuchung nicht-invasiv darzustellen und zu beurteilen. Der Schädelknochen ist an der Schläfe (Pars squamosa ossis temporalis) besonders dünn und in den meisten Fällen für Ultraschallwellen durchgängig, (Berg et al., 2001). Die Untersuchung wurde mit einem Ultraschallgerät (Sonoline Antares, Siemens AG Medical Solutions, Erlangen, Deutschland), das mit einem 2.5-MHz-Kopf ausgestattet war, von einem erfahrenen Arzt durchgeführt. Zunächst wurde die schmetterlingsförmige Struktur des Hirnstamms dargestellt (vgl. Abbildung 10). Danach wurde die SN in ihrer größten Ausdehnung in  $\text{cm}^2$  ausgemessen. Die SN-Fläche  $< 0,20\text{cm}^2$  wurde als normal, die SN-Fläche  $0,20\text{ cm}^2 - 0,24\text{ cm}^2$  als leicht hyperechogen und eine SN-Fläche  $> 0,24\text{ cm}^2$  als deutlich hyperechogen bewertet (Berg et al., 2001; Gaenslen et al., 2008). Die Beurteilung weiterer Kerngebiete und der Ventrikel wurden in der vorliegenden Arbeit nicht in die Analysen einbezogen und daher nicht näher beschrieben.



**Abbildung 10:** Darstellung eines TCS-Befundes. a) Übersicht über den Hirnstamm und umgebendes Gewebe; b) Vergrößerung des Hirnstammes einer gesunden Kontrollperson; c) Vergrößerung des Hirnstammes eines Probanden mit hyperechogener SN

Quelle: TCS-Bilder von Studienteilnehmern

TCS: Transkranielle Sonographie; SN: Substantia nigra.

## 2.2.2 Motorische Untersuchung

### 2.2.2.1 Hoehn&Yahr (H&Y)

Die modifizierten Stadien nach Hoehn&Yahr (Goetz et al., 2004) ermöglichen eine schnelle Einordnung anhand des klinischen Bildes in das vorliegende Stadium der Parkinson-Erkrankung. Sie sind in Tabelle 1 dargestellt. In die Studie wurden nur Patienten mit PD in der Frühphase (Stadien 1 – 2,5) einbezogen.

Tabelle 1: Die modifizierten Stadien nach Hoehn & Yahr, 1967

1	einseitige Erkrankung, keine oder nur geringe funktionelle Beeinträchtigung
1,5	einseitige Erkrankung mit axialer Beteiligung
2	beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
2,5	beidseitige Erkrankung mit leichter Beeinträchtigung des Gleichgewichts
3	milde bis mittelgradige Einschränkung des Patienten, Halte- und Stellreflexe sind beeinträchtigt
4	volle Ausprägung der Erkrankung: schwere Beeinträchtigung des Patienten, Stehen und Gehen noch möglich
5	Aufstehen aus dem Bett oder Rollstuhl nur mit fremder Hilfe möglich

### 2.2.2.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Part III

Die UPDRS (Goetz et al., 2008) ist eine Skala für die Beurteilung des aktuellen Status und Verlaufs der PD. Die Skala ist in vier Teile gegliedert: motorische und nicht-motorische Symptome des täglichen Lebens, motorische Untersuchung, sowie Komplikationen der Behandlung. In dieser Arbeit wurden nur die Items der motorischen Untersuchung (Abschnitt III) einbezogen, welche die Bereiche Sprache (Item 3.1), Gesichtsausdruck (Item 3.2), Rigidity (Item 3.3), schnelle Finger-/Hand-/Fuß-/Axialbewegungen (Hypo-Bradykinese, Items 3.4-3.9, 3.14), Gang (Item 3.10, 3.11), Gleichgewicht (Item 3.12), Haltung (Item 3.13) und Tremor (Items 3.15-3.18) umfassten. Anhand klinischer Untersuchung und Befragung wurden pro Item null bis vier Punkte nach folgendem Schema vergeben: **0**: keine Einschränkung; **1**: leichte Einschränkung; **2**: milde Einschränkung; **3**: moderate Einschränkung; **4**: schwere Einschränkung. Aus den Punkten der einzelnen Items wurde der Gesamtscore für den motorischen Abschnitt errechnet.

Zur Beurteilung der Kardinalsymptome für den Studieneinschluss wertete man die Items, welche die Diagnosekriterien für eine Parkinson-Erkrankung bilden. Für das Symptom Rigor wurde Item 3, für das Symptom Ruhetremor wurde Item 15 verwendet, bezüglich der Bradykinese nutzte man Item 6,7,8 und 14 und für die posturale Instabilität Item 13. Wenn ein Item mindestens den Wert 1 annahm, wurde das betreffende Symptom als vorhanden notiert.

### **2.2.2.3 Armschwung**

Das Vorliegen eines einseitig verminderten Armschwungs (Liepelt et al., 2011) des Probanden wurde im Rahmen der neurologischen Untersuchung ermittelt. Der Proband wurde aufgefordert, eine gerade Strecke von etwa zehn Metern über den Gang in normalem Tempo zu gehen (Liepelt et al., 2011). Der Untersucher beurteilte das Mitschwingen der Arme als „unauffällig“, „linksbetont vermindert“ oder „rechtsbetont vermindert“. In der Auswertung galt ein einseitig reduzierter Armschwung als auffällig.

### **2.2.3 Riechtestung**

Die Riechleistung wurde anhand zweier standardisierter Verfahren beurteilt. Unmittelbar 15-20 Minuten vor dem Test sollte der Proband auf Essen und Trinken (außer Wasser) verzichten, um die Geschmacksempfindung nicht zu beeinflussen.

#### **2.2.3.1 Sniffin´ Sticks-Test**

Der Sniffin´ Sticks-Test (Firma Burghart Messtechnik, Wedel, Deutschland) besteht aus 12 Riechstiften zur Identifikation von Alltagsgerüchen. Nacheinander hielt man dem Probanden einen Riechstift ca. 1 cm vor die Nase und zählte vier Auswahlmöglichkeiten auf (z.B. Orange, Brombeere, Erdbeere, Ananas). Wählte er aus diesen den korrekten Geruch aus, wurde das mit einem Punkt honoriert. Die Rohwerte wurden aufsummiert und in den Prozentwert der erbrachten Riechleistung umgerechnet. Eine Riechleistung unterhalb von 75 % wurde als pathologisch vermindert im Sinne einer Hyposmie gewertet. Anhand des Testergebnisses wurde die Gruppenzuteilung (HR- oder Kontrollgruppe) vorgenommen.

### 2.2.3.2 University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Der UPSIT-Test (Sensonics, Inc., USA) besteht aus 40 Duftfeldern in vier Testheften, die Duftmoleküle freisetzen, wenn diese mit einem Stift aufgerubbelt werden. Die ca. 1 x 2 cm großen Felder wurden dem Probanden freigerubbelt und direkt vor die Nase gehalten. Pro Duftfeld konnte er zwischen vier Möglichkeiten wählen. Jede richtige Antwort ergab einen Punkt. Bezogen auf die Normstichprobe wurden geschlechts- und altersspezifische Prozentrangwerte gebildet und in die Analyse einbezogen. Ein Testwert unterhalb des 16. Prozentranges wurde als hyposmisch gewertet.

### 2.2.4 Autonome Funktion

#### Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)

Als Parameter der autonomen Funktion wurden die Bereiche Orthostase, Funktion der Harnblase, Stuhlfunktion und Sexualfunktion untersucht. Hierzu wurde die Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (Wenning et al., 2004) verwendet. Diese Skala ermöglicht die Einschätzung der vielfältigen Symptome einer Multisystematrophie.

Teil I erfragt in 12 Items die erkrankungsbedingten Einschränkungen rückblickend auf zwei Wochen. Hiervon wurden die Items 9-12 in die Studie einbezogen.

**Item 9:** Der Proband wurde nach orthostatischen Symptomen, z.B. Schwindel in den vergangenen zwei Wochen gefragt.

**Item 10:** Der Proband wurde zu Störungen des Wasserlassens bezüglich der Häufigkeit, Dringlichkeit und eventuell benötigter Medikation und Inkontinenz befragt.

**Item 11:** Der Proband wurde auf mögliche leichte bis starke Einschränkungen der Sexualfunktion bis hin zur Unmöglichkeit sexueller Aktivität befragt.

**Item 12:** Der Proband wurde nach einer möglichen Verstopfung, Bedarf an Laxantien oder dem Verlust des spontan kontrollierten Stuhlganges gefragt.

In Teil III (autonome Funktion) wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz und das Vorliegen orthostatischer Symptome geprüft. Dem Probanden wurden in Ruhe und nach zwei Minuten aufrechten Stehens der Blutdruck und die Herzfrequenz



gemessen. Aktuell aufgetretene orthostatische Symptome wie Schwindel wurden vermerkt. Eine Abweichung des Blutdruckes um > 30 mmHg systolisch oder > 15 mmHg diastolisch oder eine sinkende oder gleichbleibende Herzfrequenz galten als auffällig im Sinne einer orthostatischen Dysregulation.

#### Stuhlfrequenz

Darüber hinaus wurde der Proband nach Angaben zur Häufigkeit der Stuhlgänge pro Tag und dem subjektiven Gefühl der Obstipation gebeten (Gao et al., 2011; Liepelt et al., 2011).

### **2.2.5 Depression**

#### Depressionsanamnese

Um das Auftreten einer schweren depressiven Episode zu bestimmen, wurden die Probanden im Rahmen eines halb-standardisierten Interviews befragt. Die Probanden sollten angeben, ob aktuell oder in der Vergangenheit eine Phase gedrückter Stimmung vorlag, die mindestens zwei Wochen andauerte. War dies der Fall, wurden depressions-typische Zusatzsymptome abgefragt: Früherwachen, Morgentief, Antriebslosigkeit, Freudlosigkeit, verringertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, Gewichtsveränderung und Libidoverlust. Anhand des Auftretens dieser Merkmale wurde die Diagnose einer aktuellen oder früheren depressiven Episode nach ICD-10 Kriterien gestellt (Marsh et al., 2006) und im Schweregrad als leicht, mittelgradig oder schwer eingestuft.

#### Becks Depression Inventar (BDI)

Der BDI (Beck, 1961) ist ein Fragebogen zur Erfassung depressiver Symptome und zur Abschätzung der Schwere einer Depression. Zu folgenden Bereichen werden 21 Fragen gestellt: Emotionen (Weinen, Dysphorie, Pessimismus, Schuldgefühle, Versagensangst), Selbstwertgefühl (Selbstbild, Selbstanklage, Selbsthass, Suizidgedanken), körperliche Symptome (Appetitverlust, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Libidoverlust), soziale Isolation und Rückzug. Unter jeweils vier Aussagen sollte die passendste gewählt werden. Die Ausprägung des erfragten Symptoms wurde in den Antwortmöglichkeiten mit zunehmender Schwere gelistet: 0 = Symptom nicht vorhanden, 1 = leichte Ausprägung,

2 = mäßige Ausprägung, 3 = starke Ausprägung des Symptoms. Zur Auswertung wurde die errechnete Gesamtpunktzahl genutzt. Werte zwischen 12 und 17 wurden als auffällig, Werte  $\geq 18$  als manifeste Depression gewertet (Liepelt-Scarfone et al., 2011).

### **2.2.6 Schlafdiagnostik**

#### REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)

Der RBDSQ erfragt in insgesamt 13 Items das Schlafverhalten. In geschlossenen Ja/Nein-Fragen wurde nach dem Trauminhalt (lebhaft, aggressiv, aktionsgeladen), dem nächtlichen Verhalten (Bewegungen von Gliedmaßen, Verletzungen des Schlafenden oder seines Bettpartners, Lautäußerungen wie Schreien, Lachen), der generellen Schlafqualität sowie nach grundlegenden neurologischen Krankheiten gefragt. Beobachtungen von Angehörigen konnten mit einbezogen werden. Die Beantwortung der Frage mit Ja wurde mit einem Punkt, mit Nein mit null Punkten bewertet. Der Gesamtscore lag bei 13 Punkten, pathologisch wurden Werte  $> 5$  angesehen (Stiasny-Kolster et al., 2007).

#### Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)

Die PDSS-2 (Chaudhuri et al., 2002; Trenkwalder et al., 2011) erfasst die Symptome und Häufigkeit von Schlafstörungen, die bei PD auftreten können. Folgende Bereiche sind in 15 Items gegliedert: Schlafqualität im Allgemeinen, Ein- und Durchschlafprobleme, nächtliche Ruhelosigkeit, Alpträume und Halluzinationen, nächtliches Wasserlassen, nächtliche motorische Symptome, Erholung während des Schlafs, Schnarchen und Atemstörungen. Pro Frage musste der Proband angeben, wie häufig diese Symptome während der letzten sieben Tage auftraten. Zur Auswahl standen: *sehr oft*, *oft*, *häufig*, *manchmal* und *nie*. Die Antwortmöglichkeit, die eine geringe oder sehr seltene Störung des Schlafverhaltens abbildet, wurde mit fünf Punkten bewertet, während ein häufiges Auftreten einer Schlafstörung mit einer geringeren Punktzahl bewertet wurde. Pro Item wurde der Cut-off-Wert für pathologisches Schlafverhalten bei  $< 3$  Punkte gelegt.

### 2.2.7 Neuropsychologische Testung

Die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden wurde mit Hilfe einer umfangreichen Testung erfasst (vgl. Tabelle 2). Alle wesentlichen kognitiven Leistungsbereiche, die bei PD-Patienten typischerweise in Mitleidenschaft gezogen sind, wurden mit einbezogen (Dubois et al., 2007). Die gesamte Durchführung dauerte etwa zwei Stunden. Es wurde darauf geachtet, dass der Raum, in dem die Testung durchgeführt wurde, stets ruhig und möglichst reizarm war. Um den Ermüdungserscheinungen der Probanden vorzubeugen, wurde nach etwa einer Stunde eine kurze Pause von zehn Minuten eingelegt.

Tabelle 2: Neuropsychologische Testverfahren

Kognitive Domänen und die zugehörigen neuropsychologischen Tests	
kognitive Domäne	Cronbachs $\alpha$
<b>Allgemeines kognitives Leistungsniveau</b>	
LPS 50+ Kurzversion	-
<b>Exekutivfunktion</b>	
Tower of London Trail-Making-Test B Trail-Making-Test B/A FWIT-Interferenz	0,61
<b>Aufmerksamkeit</b>	
TAP- Phasische Alertness TAP- Geteilte Aufmerksamkeit	0,26
<b>Psychomotorik</b>	
Trail-Making-Test A FWIT-Farbwortlesen FWIT-Farbstrichbenennen LPS 50+ Kurzversion Untertest 6 "verbale Flüssigkeit"	0,62
<b>Zahlenspanne</b>	
Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts	0,60
<b>Gedächtnis</b>	
Californian Verbal Learning Test Logisches Gedächtnis I Logisches Gedächtnis II	0,74
<b>Visuokonstruktive Fähigkeiten</b>	
Mosaik Test	-

LPS: Leistungsprüfsystem; FWIT: Farb-Wort-Interferenztest; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Anmerkung: Cronbachs- $\alpha$  ist ein Maß für die interne Konsistenz verschiedener Tests der neuropsychologischen Testverfahren.

### **2.2.7.1 Allgemeines kognitives Niveau**

#### Leistungsprüfsystem für 50-90-Jährige (LPS 50+)

Um das allgemeine kognitive Leistungsniveau abschätzen zu können, wurde die Kurzform des LPS 50+ (Sturm et al., 1993) durchgeführt, welches aus 7 Untertests besteht. In den Untertests 1, 2, 5 und 6 ging es um das Sprachverständnis (z.B. grammatikalische Fehler identifizieren, Anagramme lösen, verbale Flüssigkeit), in dem Untertest 3 um schlussfolgerndes Denken und in den Untertests 7 und 10 um das räumliche Vorstellungsvermögen (mentale Rotation und Vorstellung). Die Aufgabe wurde anhand von Beispielen erläutert. Danach sollten so viele Items wie möglich so korrekt wie möglich in der vorgegebenen Zeit (z.B. zwei Minuten) bearbeitet werden. Der Schwierigkeitsgrad innerhalb eines Untertests steigt mit zunehmender Anzahl an. Ausgewertet wurden der alters- und bildungskorrigierte Standardwert (Prozentrang) des Gesamtwertes der Kurzversion sowie der Prozentrang für den Untertest 6 „verbale Flüssigkeit“.

### **2.2.7.2 Gedächtnis**

#### Californian Verbal Learning Test (CVLT)

Der CVLT (Niemann, Sturm u.a., Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland, 2008) überprüft die verbale Lernstrategie und Gedächtnisfunktion. Die Kurzversion des CVLT besteht aus einer Wortlistenaufgabe mit vier direkten und einer verzögerten Wiederholung, einem freien Abruf, einem Abruf mit Einordnung in Kategorien sowie einer Diskriminationsaufgabe. In die Analyse der vorliegenden Arbeit wurde der Summenrohwert der Kurzversion des CVLT einbezogen.

#### Logisches Gedächtnis I und II (Log I/II)

Der Log I/II-Test ist Teil der Wechsler-Memory-Scale (WMS-R, revidierte deutsche Form, Härting, 2000) und bildet durch die Wiedergabe einer Geschichte, die dem Probanden vorgelesen wird, die verbale Gedächtnisleistung ab. Zwei Geschichten, die aus jeweils 25 kleinen Informationseinheiten bestanden und deutlich in angemessen ruhigem Tempo

vorgelesen wurden, sollten direkt (Log I) und nach 30 Minuten (Log II) wiedergegeben werden. Besonderes Augenmerk lag auf der Wort- und Detailtreue. Der Wortlaut wurde protokolliert und pro richtiger Einheit ein Punkt vergeben, maximal 25 Punkte konnten pro Geschichte erreicht werden. In die Auswertung gingen der Rohwert sowie der alterskorrigierte Prozentrang für den Log I und Log II ein.

### 2.2.7.3 Exekutivfunktion

#### Trail-Making-Test A und B (TMT-A/B)

Der TMT gliedert sich in die Untertests A und B, bei denen entweder nur Zahlen oder Zahlen und Buchstaben mit einem Stift verbunden werden.

**Teil A:** Zahlen, die ungeordnet auf Papier gedruckt sind, sollten in aufsteigender Reihenfolge so rasch wie möglich vom Probanden verbunden werden, ohne den Stift vom Papier abzusetzen.

**Teil B:** In Anlehnung an Teil A sollten nun abwechselnd Zahlen in aufsteigender und Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge verbunden werden (z.B. 1 – A – 2 – B – 3 - C...).

Für jeden Teil wurde ein kurzer Vortest als Übungsbeispiel durchgeführt. Bei einem Fehler wurde der Proband aufgefordert, zum letzten richtig markierten Feld zurückzugehen und den Fehler zu korrigieren. Die Bearbeitungszeit verlängerte sich somit um die Korrektur des gemachten Fehlers. In die Analysen wurde der alters- und bildungskorrigierte Prozentrang der Durchführungszeit einbezogen.

#### Tower of London-Test (TOL)

Der Tower of London-Test (dt. Version: Tucha und Lange, 2004) bildet das planerische Denken als exekutive Funktion des Gehirns ab. Der Test besteht aus einem Modell mit drei farbigen Kugeln und drei unterschiedlich langen Holzstäben, auf die jeweils eine, zwei oder drei Kugeln aufgesteckt werden können (vgl. Abbildung 11). Von einer Ausgangsposition sollte mit einer vorgegebenen Anzahl von Zügen die Zielposition erreicht werden. Die Zugzahl steigerte sich von drei Zügen kontinuierlich nach jeweils 5 Aufgaben bis zu

maximal sechs Zügen. In die Wertung ging die Anzahl richtig gelöster Aufgaben als Rohwert ein. Dieser wurde in einen alters- und bildungskorrigierten Prozentrang umgerechnet.

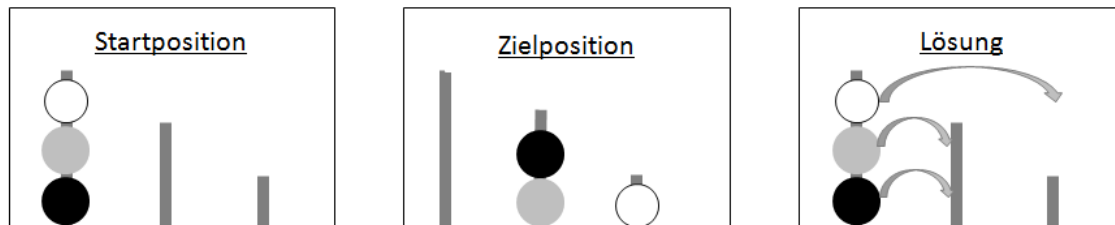


Abbildung 11: Tower of London.

Die Zielposition muss in diesem Beispiel mit drei Zügen erreicht werden.

### Farb-Wort-Interferenztest (FWIT)

Der Farb-Wort-Interferenztest (Bäumler, 1985), auch Stroop-Test genannt, bildet die kognitive Flexibilität ab. Durch das Vorlesen von Farbwörtern (Farbwortlesen, FWL), das Benennen von Farbstrichen (Farbstriche benennen, FSB) und das Benennen der Farbe eines farbig geschriebenen Farbwortes (Interferenztafel, INT) können die Lesegeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Nominationsfähigkeit und die selektive Aufmerksamkeit erfasst werden. Im Test wurde mit den Farben Blau, Rot, Gelb und Grün gearbeitet. Die Schwierigkeit der Interferenztafel bestand darin, dass beispielsweise das Wort „blau“ in roter Farbe gedruckt war und die ganze Aufmerksamkeit auf die Benennung der Farbe gelenkt werden musste. Die Auswertung erfolgte durch den Median der Zeit von FWL/FSB/INT und die Umwandlung in alters- und bildungskorrigierte Prozentränge.

#### **2.2.7.4 Zahlenspanne**

Der Test „Zahlenspanne“ ist ebenfalls Teil der Wechsler-Memory-Scale (WMS-R, revidierte deutsche Form, Härting, 2000). Bestehend aus den Teilen „Zahlenspanne vorwärts“ und „Zahlenspanne rückwärts“ prüft er das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis. Dem Probanden wurde im 1-Sekunden-Tempo eine Zahlenreihe vorgelesen, die richtig wiedergegeben werden sollte. Die Reihe „Vorwärts“ begann mit drei Zahlen und wurde nach jeweils zwei Übungen um eine Zahl länger (nächste Schwierigkeitsstufe) bis maximal acht Zahlen. Die

Reihe „Rückwärts“ sollte in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden. Sie begann mit zwei Zahlen bis max. sieben Zahlen in Folge. Beide Tests wurden nach zwei Fehlversuchen der gleichen Schwierigkeitsstufe abgebrochen. In die Analysen einbezogen wurde der alterskorrigierte Prozentrangwert des betreffenden Untertests.

### **2.2.7.5 Visuo-konstruktive Fähigkeiten**

#### Mosaiktest

Der Mosaiktest ist einer von elf Untertests des Hamburger-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) (Tewes, Revision 1991). Er ist Auszug des Handlungsteils und gibt die visuell-räumlich-konstruktiven Fähigkeiten des Gehirns wieder. Mit farbig bedruckten Würfeln mussten vorgegebene Muster nachgelegt werden. Die Würfel waren auf jeder Seite mit einer oder zwei Farben bedruckt. Anhand einer Vorlage sollte der Proband zuerst vier Muster mit vier Würfeln, danach nochmals vier weitere mit neun Würfeln legen. Die Zeit wurde gestoppt und war zusätzlich auf zuerst 60 bzw. 120 Sekunden begrenzt. Je schneller der Proband das Muster richtig legte, desto mehr Punkte erreichte er. Konnte er das Muster in der angegebenen Zeit nicht richtig oder vollständig legen, wurde kein Punkt vergeben. Die Summe der Punkte ging umgerechnet im altersadaptierten Prozentrang in die Analysen ein.

### **2.2.7.6 Aufmerksamkeit**

#### Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Für die Aufmerksamkeitsprüfung wurden 2 Untertests des computergestützten TAP-Programms (Zimmermann und Fimm, Version 1.7) genutzt.

**Untertest Alertness:** Hier sollten die beiden Komponenten „tonische“ und „phasische“ Alertness abgebildet werden. Dies ermöglichte folgender Testaufbau: Auf dem Bildschirm war ein weißer Punkt auf schwarzem Hintergrund abgebildet, der sich in variablen zeitlichen Abständen für einen kurzen Moment in ein Kreuz verwandelte. Der Proband sollte auf den Wechsel so schnell wie möglich mit einem Tastendruck reagieren. Die Reaktionszeit galt als Maß für die tonische Aufmerksamkeitsaktivierung. Um die phasische

Aufmerksamkeit zu überprüfen, wurde kurz vor dem Erscheinen des Kreuzes ein Warnton eingespielt, der den Probanden auf den Wechsel vorbereiten sollte. Der Proband sollte aber erst bei definitivem Erscheinen des Kreuzes die Taste drücken. Die Differenz der Reaktionszeiten zwischen dem Test mit (2 Durchgänge) und ohne Warnton (2 Durchgänge) ergab das Maß für die phasische Aufmerksamkeitsaktivierung. In die Auswertung wurde der alters- und bildungsadaptierte Prozentrang des Kennwertes der phasischen Alertness einbezogen.

**Untertest geteilte Aufmerksamkeit:** Dieser Teil überprüft, ob und wie gut die gleichzeitige Überwachung von zwei und mehr Infokanälen möglich ist. Dazu sollte der Proband zwei Aufgaben gleichzeitig erfüllen: Auf dem Bildschirm war ein Raster aus weißen Punkten abgebildet, mehrere davon stellten Kreuze dar, die immer wieder den Platz wechselten. Wenn vier dieser Kreuze das kleinstmögliche Quadrat bildeten, sollte die Taste gedrückt werden. Gleichzeitig hörte der Proband aus dem Lautsprecher abwechselnd hohe und tiefe Töne. Falls zwei gleiche (hohe oder tiefe) Töne direkt nacheinander ertönten, sollte ebenfalls die Taste gedrückt werden. Ausgewertet wurde der alters- und bildungskorrigierte Prozentrang des Median der Reaktionszeit auf beide relevante Stimuli.

Nicht in die Analysen eingegangen sind folgende Untersuchungen: Analyse der Blutparameter, EEG und Schlaf-EEG, Hirnnervenstatus, Vibrationsempfinden und Fugl-Meyer-Test, die Instrumental Activities of daily living scale, der N-back-Task, die Auswertung der cMRT-Untersuchung sowie der Bewegungsmessung anhand des 3D-Vicon-Systems und des Accelerometers (vgl. .Abbildung 12)



### 2.3 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen fanden meist an zwei aufeinanderfolgenden Vormittagen statt. Der Ablauf ist schematisch in Abbildung 12 dargestellt, wobei die Tests, die in die Auswertung der vorliegenden Arbeit eingegangen sind, mit \* gekennzeichnet sind. Die Untersuchungen dauerten etwa von morgens 7.30 Uhr bis etwa 13 Uhr und wurden von Ärzten und Fachpersonal der Universitätsklinik, Abteilung für Neurologie sowie den beteiligten Doktoranden und Hilfswissenschaftlern bewerkstelligt. Für die Planung erfolgte die telefonische Kontaktaufnahme zur Terminabsprache und um die Bereitschaft und die Voraussetzungen zur weiteren Teilnahme zu erfragen. Dann wurde dem Probanden ein Anschreiben zum anstehenden Untersuchungstermin zugeschickt. Darin befand sich ein Gürtel zur Langzeit-Accelerometer-Messung (Dauer: 48 Stunden), die die Probanden eigenständig durchführten und Fragebögen, die ausgefüllt mitgebracht wurden. An den beiden Untersuchungstagen wurde der Proband von der zuständigen Person (Studienassistent, Doktorand oder Hilfswissenschaftler) untersucht und zu jeder weiteren Untersuchung begleitet. Diese Eins-zu-Eins-Betreuung schuf einen vertraulichen Rahmen sowie Raum für offene Fragen und ermöglichte die Durchführung des aufwändigen Studienplans. In der Nacht zwischen den beiden Untersuchungsterminen mussten die Probanden für die Dauer des Schlafes ein Schlaf-Elektroenzephalogramm (Schlaf-EEG) am Körper tragen, das vorprogrammiert und ausführlich erklärt wurde. Der Schlaf in dieser Nacht wurde mit dem Gerät aufgezeichnet und mit einem Fragebogen evaluiert. Zusätzlich wurde der Proband aufgefordert, Fragebögen bezüglich des Schlafes der vergangenen vier Wochen auszufüllen sowie ein Schlaftagebuch für die kommenden zwei Wochen zu führen.

<b>Untersuchungsablauf</b>	
<b>1.Tag</b>	<b>2.Tag</b>
Blutentnahme	MRT Kopf
Blutdruckmessung + Herzfrequenz* <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Ruhe*</li> <li>• Nach 2 Minuten*</li> </ul>	Bewegungsmessung <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3D-Vicon-System</li> <li>• Accelerometer</li> </ul>
EEG	Anamnese der autonomen Funktion* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orthostase</li> <li>• Stuhlfunktion</li> <li>• Blasenfunktion</li> <li>• Sexualfunktion</li> </ul>
neurologische Untersuchung* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Armschwung*</li> <li>• UPDRS*</li> <li>• Hoehn&amp;Yahr*</li> <li>• Hirnnerven</li> <li>• Vibrationsempfinden</li> <li>• Fugl-Meyer</li> </ul>	Depressionsanamnese* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Becks Depression Inventar*</li> <li>• Anamnese aktueller und früherer depressiver Episoden*</li> </ul>
Transcranielle Sonographie*	Riechtestung* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sniffin´ Sticks*</li> <li>• UPSIT*</li> </ul>
Neuropsychologische Testung* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimental-Status-Test*</li> <li>• demographische Daten*</li> <li>• Instrumental Activities of daily living scale*</li> <li>• Anamnese kognitiver Störungen*</li> <li>• Leistungsprüfsystem 50+*</li> <li>• California Verbal Learning Test*</li> <li>• Trail Making Test A/B*</li> <li>• Tower of London*</li> <li>• Zahlenspanne*</li> <li>• Wort-Farb-Interferenz-Test*</li> <li>• Log. Gedächtnis I+II*</li> <li>• Mosaik-Test*</li> <li>• N-back-Task</li> <li>• TAP*</li> </ul>	Schlaffragebögen* <ul style="list-style-type: none"> <li>• RBD-Screening-Questionnaire*</li> <li>• Parkinsons-Disease-Sleep-Scale*</li> </ul> Schlafstagebuch (2 Wochen)
Schlaf-EEG(über die Nacht)	

**Abbildung 12: Darstellung der beiden Untersuchungstage.**

In der Arbeit analysierte Tests sind mit \* markiert.

UPDRS: Unified Parkinson´s Disease Rating Scale; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; EEG: Elektroenzephalogramm; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; RBD: REM-Sleep-Behaviour-Disorder.

## 2.4 Beitrag der Promovendin

Die Zahl der Probanden und die 24-monatige Dauer der Studie forderte ein hohes zeitliches Engagement, das durch alle Mitarbeiter der beteiligten Disziplinen, die Studienkoordinatorin, fünf Doktoranden und eine Hilfswissenschaftlerin ermöglicht wurde.

Die Promovendin schloss sich dem Studienteam im Verlauf der FU1 an. Sie führte insgesamt 74 jährliche Untersuchungen bei Probanden der HR- und Kontrollgruppe der FU1 bzw. FU2 durch. Zusätzlich betreute sie 74 Kurzvisiten, die jeweils sechs Monate nach der FU1 stattfanden. Sie stellte vor der anstehenden Untersuchung telefonisch Kontakt zu den Probanden her und begleitete sie während des gesamten Untersuchungstages. Die folgenden Untersuchungen führte sie nach dem Erlernen selbstständig durch: Blutentnahme, Blutdruckmessung und Orthostasetest, Riechtestung, Fugl-Meyer und Vibrationstest, Depressionsanamnese, Anamnese autonomer Funktionen, Minimental-Status-Test, neuropsychologische Testung, Bewegungsanalyse mit dem Accelerometer und dem Vicon-3D-System, Vorprogrammierung des Schlaf-EEG's, Erklären des Schlaftagebuchs und Auswerten und Besprechen der Fragebögen.

Mit Blick auf die Thematik wurden in der vorliegenden Arbeit nur ausgewählte Tests ausgewertet (vgl. Abbildung 12). Die weiteren beteiligten Doktoranden setzten in ihren Dissertationen andere Schwerpunkte. Zu jedem Zeitpunkt der Studie wurden die Untersuchungen mit großer Sorgfalt und vollständig, unabhängig vom Schwerpunkt der jeweiligen Doktoranden, durchgeführt, sodass zum Ende der Studie ein kompletter Datensatz vorlag.

## 2.5 Datenanalyse und Statistik

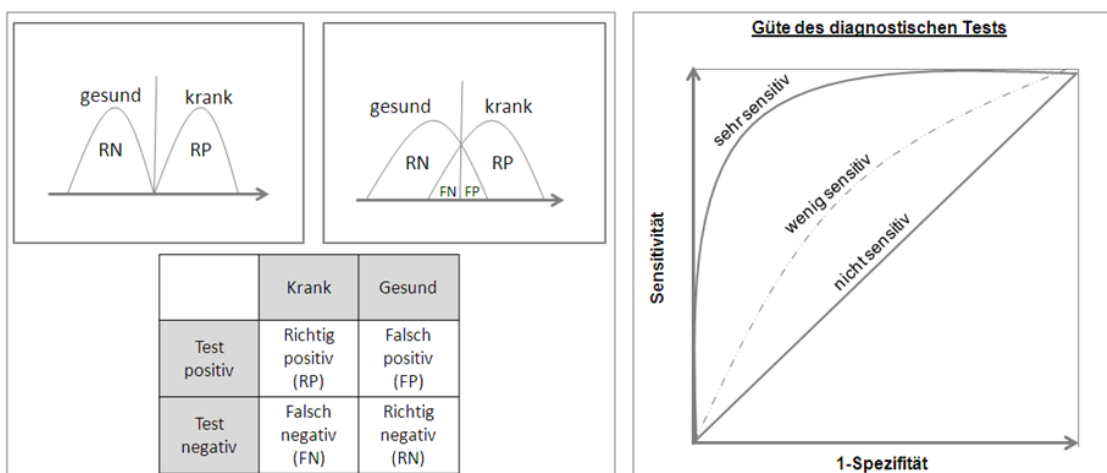
Die statistische Auswertung und Datenanalyse wurde mit dem Softwareprogramm IBM SPSS-Statistics, Version 21.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Deskriptive Statistik:

Die deskriptive Statistik erfolgte anhand der Angabe von Median und Spannweite (M (Sp)) oder anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils (n (%)). Der statistische Vergleich verschiedener Gruppen wurde bei dichotomen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test und bei polytomen oder numerischen Variablen mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet. Die Progression über die Zeit innerhalb einer Gruppe wurde bei dichotomen Variablen mit dem McNemar-Test und bei polytomen bzw. numerischen Variablen mit dem Wilcoxon-Test berechnet. Um zu beurteilen, ob eine Progression über die Zeit von der Mehrheit der Gruppe oder nur durch einzelne Fälle zustande gekommen war, wurde die Differenz der beiden Zeitpunkte berechnet und daraus der Median ermittelt (vgl. Tabelle 12 im Anhang). Die Grenze für signifikante Werte wurde bei zweiseitiger Testung auf  $p < 0,05$  festgelegt. Für die post-hoc-Analyse mittels der Bonferroni-Methode wurde der p-Wert durch drei geteilt und Werte unter  $0,05 / 3 = 0,017$  als signifikant gewertet. Die Bewertung der internen Konsistenz unterschiedlicher Tests im neuropsychologischen Testverfahren wurde mit Hilfe von SPSS Cronbachs  $\alpha$  berechnet.

Um die diagnostischen Verfahren in ihrer Güte zu beurteilen, wurden die Sensitivität (SE) und die Spezifität (SP) der Tests errechnet. Daraus konnten ROC-Kurven graphisch dargestellt werden, indem für jeden Schwellenwert die Sensitivität und Spezifität des Tests (genauer: 1-Spezifität) gegeneinander aufgetragen wurden (Weiß, 2008) (vgl. Abbildung 13). Die Quantifizierung dieser ROC-Kurve erfolgte anhand der „Area Under the Curve“ (AUC). Die AUC kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei 0,5 die Diagonale darstellt, bei der die Ergebnisse dem Zufall entsprechen. Unter optimalen Bedingungen, also wenn SE und SP maximale Werte annehmen, nähert sich die Kurve der

linken oberen Ecke an (Weiß, 2008). Der p-Wert ermöglichte die Aussage, ob anhand der ROC-Analyse die Gruppen signifikant unterschieden werden konnten. Die Angabe der Trennschärfe (TS) (engl. „Accuracy“) ermöglicht es, SE und SP in einem Wert zusammenzufassen und wurde daher zusätzlich berechnet (Guggenmoos-Holzmann, 1996). Sie gibt den Anteil aller richtig gestellten Befunde in Bezug auf alle Befunde an.



**Abbildung 13:** Links: Darstellung zweier möglicher Zustände ("gesund" und "krank") und der zugehörigen Vierfeldertafel (Schwarzer et al., 2001). Rechts: Beschreibung der Güte eines diagnostischen Tests anhand einer ROC-Kurve (Abbildung modifiziert nach Guggenmoos-Holzmann, 1996).

RN: richtig negativ; RP: richtig positiv; FN: falsch negativ; FP: falsch positiv.

Um zu sehen, welche klinischen Parameter mit einer Verschlechterung der motorischen Leistung einhergehen, wurde dies graphisch gegeneinander aufgetragen. Daraus wurde eine Aufschlüsselung nach Probanden-IDs vorgenommen, um so ein Profil zu erstellen, in welchen Bereichen Einzelpersonen beeinträchtigt waren (vgl. Tabelle 10). Zudem wurde der Rangkorrelationskoeffizient  $\delta$  nach Spearman dazu genutzt, um die Stärke des Zusammenhangs zwischen einer Verschlechterung im UPDRS mit weiteren klinischen Merkmalen zu erfassen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Übersicht über Studienteilnehmer und –abbrecher

Die Studie wurde mit 70 Teilnehmern durchgeführt. Nach zwei Jahren gab es sechs Probanden, die nicht mehr an der Studie teilnahmen. Diese machten einen Anteil von 8,6 % der Gesamtteilnehmerzahl aus. Ein Proband litt an einer ZNS-Erkrankung, ein Patient war verstorben und vier Probanden nahmen aus persönlichen Gründen nicht weiter an der Studie teil. Die Aufschlüsselung der Studienabbrecher hinsichtlich der Gruppen ist in der folgenden Abbildung 14 dargestellt.

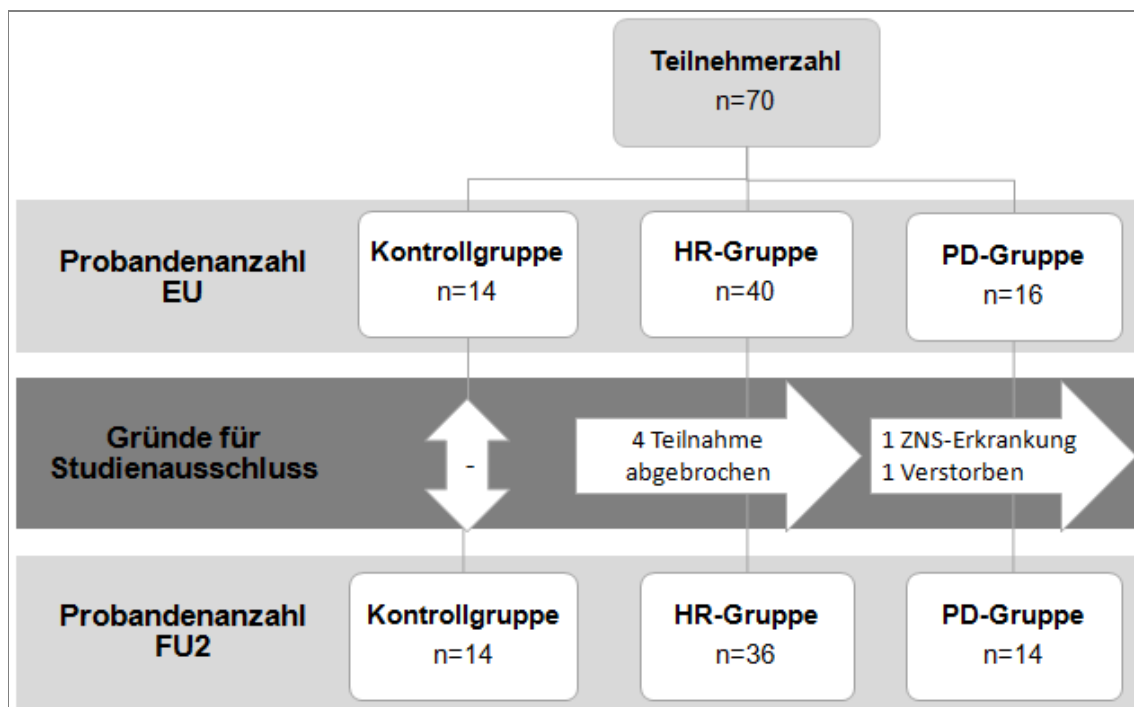


Abbildung 14: Anzahl der Studienteilnehmer zu Beginn und Ende der Studie sowie die Gründe für einen Studienausschluss

n: Probandenanzahl; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; ZNS: Zentrales Nervensystem; PD: Parkinson's Disease; Probanden mit Parkinson-Erkrankung; HR: Hochrisiko: Probanden der Hochrisikokohorte.

Die beiden PD-Patienten, die nicht mehr an der Folgeuntersuchung teilnahmen, waren im Median älter als die restlichen Patienten (71,5 Jahre), beide waren männlich, berentet und wiesen mit 14,5 Jahren eine längere Bildungsdauer als die restlichen PD-Patienten auf. Beide hatten eine Hyposmie (*Sniffin´ Sticks* < 75 %) und einer eine positive Anamnese bezüglich einer *Depression*. Die Familienanamnese war bei beiden PD-Patienten negativ. Sie zeigten des Weiteren die motorischen Symptome *Bradykinese*, *Rigor*, *Ruhetremor* und *reduzierter Armschwung*, jedoch keiner von ihnen wies eine *posturale Instabilität* auf.

Die vier Probanden der HR-Gruppe, die nicht mehr an der Folgeuntersuchung teilnahmen, waren im Median 65,5 Jahre alt und somit im Median etwas älter als die HR-Gruppe. Ein Proband war männlich, zwei Probanden waren bereits berentet und die Bildungsdauer lag im Median bei 16,5 Jahren und war somit länger als die mittlere Bildungsdauer der Gruppe. Keiner dieser Probanden zeigte eine positive Familienanamnese bezüglich PD. Ein Proband litt an einer Hyposmie (*Sniffin´ Sticks* < 75 %) und zwei wiesen eine positive Anamnese bezüglich einer *Depression* auf.

### **3.2 Charakteristik der Gruppen**

Zunächst wurden die drei Gruppen (Kontroll-, HR- und PD-Gruppe) hinsichtlich der demographischen Daten verglichen. Im Vergleich der Variablen *Alter*, *Geschlecht*, *Bildungsjahre*, *Bildungsgrad*, *Berufsstatus*, *Körpermaße* und *Händigkeit* unterschieden sich die drei Gruppen zum Zeitpunkt der EU nicht voneinander (Chi-Quadrat- und Kruskal-Wallis-Test:  $p > 0,05$ ) und stellten somit ein Vergleichbares Probandenkollektiv dar. In Tabelle 3 sind die demographischen Daten zum Zeitpunkt der EU dargestellt.

Hinsichtlich der Einschlusskriterien lag zwischen den drei Gruppen in fast allen Merkmalen ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,04$ ) vor (vgl. Tabelle 3). Dieses Ergebnis ist auf die Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen (vgl. Abbildung 9).

Tabelle 3: Demographische Daten der drei Studiengruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

Demographische Daten				
	<u>Kontrolle</u>	<u>HR</u>	<u>PD</u>	p-Wert**
Variable	EU	EU	EU	
Anzahl, n	14	40	16	-
Alter in Jahren, M(Sp)	62,5(54-76)	62(45-73)	64(50-80)	0,89 <sup>2</sup>
männl. Geschlecht, n(%)	7(50)	29(72,5)	9(56,3)	0,24 <sup>1</sup>
Bildungsjahre, M(Sp)	12(10-20)	15,5(11-22)	13,5(8-24)	0,22 <sup>2</sup>
<b>Bildungsgrad</b>				
Schulpflicht abgeleistet, n(%)	0(0)	1(2,5)	2(12,5)	0,23 <sup>1</sup>
mittlere Reife, n(%)	10(71,4)	16(40)	8(50)	
Abitur, n(%)	0(0)	1(2,5)	1(6,3)	
Fachhochschule, n(%)	2(14,3)	8(20)	0(0)	
Studium, n(%)	2(14,3)	8(20)	4(25)	
Promotion/Habilitation, n(%)	0(0)	6(15,0)	1(6,3)	
<b>Berufsstatus</b>				
landwirtschaftl. Hilfskräfte, n(%)	0(0)	0(0)	1(6,3)	0,16 <sup>1</sup>
ungelernte Arbeiter, n(%)	0(0)	0(0)	1(6,3)	
Hausfrauen, n(%)	0(0)	2(5)	0(0)	
Büro-/Verkaufspersonal, Techniker, n(%)	10(71,4)	17(42,5)	6(37,5)	
Akadem., mittl. Beamte/ Angestellte, Selbstständige, n(%)	4(28,6)	21(52,5)	8(50)	
aktuell berentet, n(%)	8(57,1)	24(60)	8(50)	0,79 <sup>1</sup>
<b>Körpermaße</b>				
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], M(Sp)	24,4(20,9-28,2)	26,0(20,5-34,9)	25,6(22,0-31,6)	0,37 <sup>2</sup>
<b>Händigkeit</b>				
Rechtshänder, n(%)	13(92,9)	36(90)	14(87,5)	0,53 <sup>1</sup>
Linkshänder, n(%)	1(7,1)	2(5)	0(0)	
Beidhänder, n(%)	0(0)	2(5)	2(12,5)	

n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; HR: Hochrisiko: Probanden der Hochrisikokohorte; PD: Parkinson's Disease: Probanden mit Parkinson-Erkrankung; n(%): Anzahl und Prozent der Teilnehmer; M(Sp): Median und Spannweite; männl.: männlich; landwirtsch.: landwirtschaftlich; Akadem.: Akademiker; mittl.: mittlere Beamte; BMI: Body-Mass-Index; <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup>Kruskal-Wallis-Test; p-Wert\*\*: Vergleich der Gruppen Kontrolle-HR-PD.



Tabelle 4: Einschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien EU</b>				
	<b><u>Kontrolle</u></b>	<b><u>HR</u></b>	<b><u>PD</u></b>	<b>p-Wert**</b>
<b>Variable</b>	<b>EU</b>	<b>EU</b>	<b>EU</b>	
Anzahl, n	14	40	16	
<b>Risikofaktoren für PD</b>				
SN Hyperechogenität, n(%)	0(0)	40(100)	15(93,8)	<b>&lt;0,001</b> <sup>1</sup>
normoechogen, n(%)	14(100)	0(0)	1(6,3)	<b>&lt;0,001</b> <sup>1</sup>
einseitig hyperechogen, n(%)	0(0)	8(20)	3(18,8)	
beidseitig hyperechogen, n(%)	0(0)	30(75)	12(75)	
einseitig nicht beurteilbar, n(%)	0(0)	2(5)	0(0)	
positive Familienanamnese, n(%)	0(0)	15(37,5)	7(43,8)	<b>0,02</b> <sup>1</sup>
erstgradig Verwandte, n(%)	0(0)	14(35,0)	5(31,3)	<b>0,04</b> <sup>1</sup>
zweitgradig Verwandte, n(%)	0(0)	4(10)	3(18,8)	0,23 <sup>1</sup>
sonstige Verwandte, n(%)	0(0)	1(2,5)	3(18,8)	<b>0,04</b> <sup>1</sup>
<b>nicht-motorische Prodromalmarker PD</b>				
Hyposmie(Sniffin' Sticks < 75%), n(%)	1(7,1)	19(47,5)	12(75)	<b>&lt;0,001</b> <sup>1</sup>
Lebenszeitprävalenz Depression, n(%)	2(14,3)	13(32,5)	8(50)	0,12 <sup>1</sup>
<b>motorische Marker PD</b>				
reduzierter Armschwung, n(%)	0(0)	15(37,5)	14(87,5)	<b>&lt;0,001</b> <sup>1</sup>
> 1 Kardinalsymptom für PD, n(%)	0(0)	31(77,5)	16(100)	<b>&lt;0,001</b> <sup>1</sup>

n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; HR: Hochrisiko: Probanden der Hochrisikokohorte; PD: Parkinson's Disease: Probanden mit Parkinson-Erkrankung; n(%): Anzahl und Prozent der Teilnehmer; <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test; p-Wert\*\*: Vergleich der Gruppen Kontrolle-HR-PD.

### 3.3 Differenzierung der PD- sowie der HR-Kohorte von der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse besprochen, welche die Güte der klinischen Marker zur Differenzierung zwischen den Gruppen darstellen. Dabei wird zunächst beschrieben, wie die klinischen Marker die PD-Gruppe zur Kontroll-Gruppe abgrenzen (PD-KO-Gruppe). In einem zweiten Schritt wird dann dargestellt, wie sich die Hochrisikogruppe von der Kontrollgruppe abgrenzt (HR-KO-Gruppe) und ob Gemeinsamkeiten mit der PD-KO-Gruppe vorliegen.

#### 3.3.1 Motorische Symptome

##### 3.3.1.1 PD-KO-Gruppe

Zunächst wurden die Sensitivität und die Spezifität aller klinischen Marker berechnet. Sie sind in Abbildung 15 dargestellt. Die Marker mit den höchsten Werten für die Sensitivität und Spezifität gruppieren sich in der Abbildung 15 in der rechten oberen Ecke. Die Aufschlüsselung ergab, dass es sich insbesondere um die motorischen Marker handelte. Die Sensitivität für die Merkmale *Bradykinese* und *Rigor* und  $> 1$  *Kardinalsymptom* war maximal (SE = 1), gefolgt von den Symptomen *Armschwung* (SE = 0,88) und *Ruhetremor* (SE = 0,81). Die Sensitivität für das Merkmal *posturale Instabilität* (SE = 0,13) war am geringsten (vgl. Abbildung 15). Die Spezifität der motorischen Marker war sehr hoch und nahm für alle Symptome die maximalen Werte an (SP = 1) (vgl. Abbildung 15).

Für die ROC-Analyse wurde der *UPDRS-Score* verwendet (vgl. Abbildung 16). Die Trennung der PD zur Kontrollgruppe war mittels des *UPDRS-Score* valide möglich. Der optimale Trennwert dieser Gruppe war ein *UPDRS-Score*  $> 0$ . Dieser lag jedoch ebenfalls durch die Strategie zur Rekrutierung vor da Kontrollpersonen keine PD-spezifischen Einschränkungen aufweisen durften. (vgl. Abbildung 16).

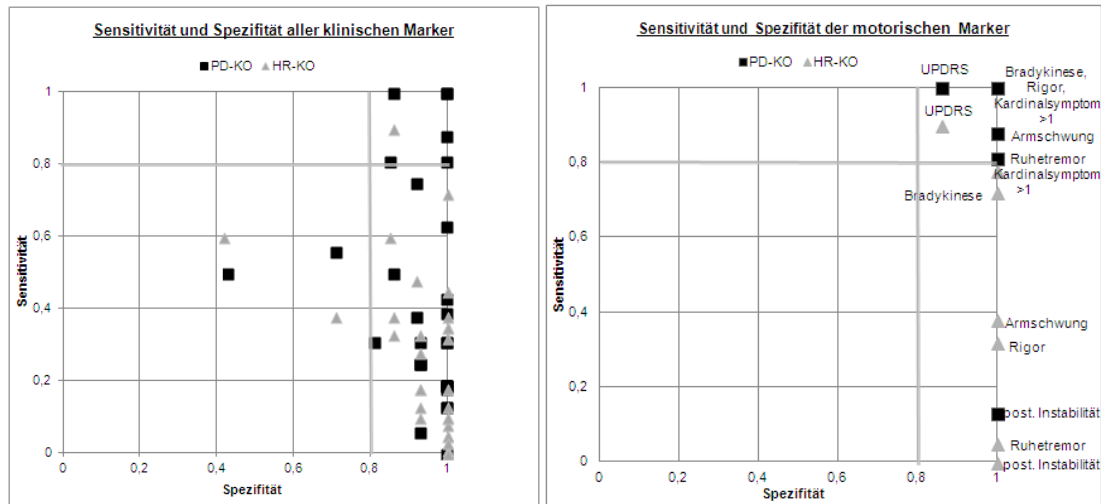


Abbildung 15: Darstellung der Validität aller klinischen Marker sowie im Speziellen der motorischen Marker der PD-KO und HR-KO-Gruppe

PD: Parkinson’s Disease: PD-Gruppe; HR: Hochrisiko-Gruppe; KO: Kontrollgruppe; UPDRS: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; post.: postural.

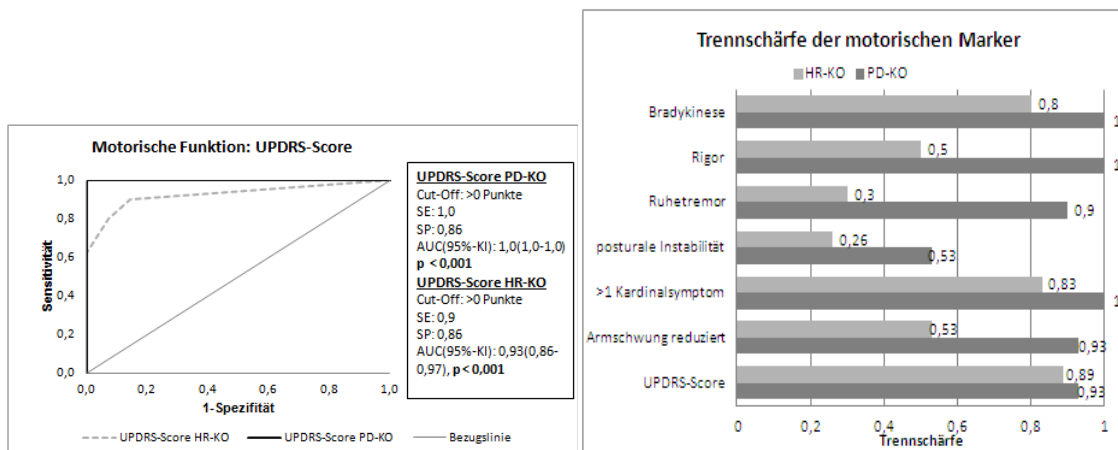


Abbildung 16: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe der motorischen Marker der Gruppen PD-KO und HR-KO

UPDRS-Score: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale-Score; PD: Parkinson’s Disease: PD-Gruppe; HR: Hochrisiko-Gruppe; KO: Kontrollgruppe; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; AUC(95%-KI): Area under the Curve: Fläche unter der Kurve mit 95%-Konfidenzintervall.

Die Trennschärfe erreichte für alle motorischen Marker sehr hohe Werte (*Bradykinese, Rigor, > 1 Kardinalsymptom*: TS = 1,0; *UPDRS-Score, reduzierter Armschwung*: TS = 0,93, *Ruhetremor*: TS = 0,9). Einzig das Symptom *posturale Instabilität* setzte sich mit einem niedrigeren Wert deutlich davon ab (TS = 0,53), da es nur bei einer geringen Anzahl der PD Patienten (14,3 %) vorlag (vgl. Abbildung 16).

### 3.3.1.2 HR-KO-Gruppe:

Die Spezifität der motorischen Marker war zwischen diesen beiden Gruppen ebenso wie im Vergleich der PD-KO-Gruppe hoch ( $SP \geq 0,86$ ). Jedoch war die Sensitivität der Marker tendenziell zwischen der HR-KO-Gruppe geringer als zwischen der PD-KO-Gruppe: *UPDRS-Score* ( $SE = 0,9$ ), *> 1 Kardinalsymptom* ( $SE = 0,78$ ) und *Bradykinese* ( $SE = 0,72$ ) (vgl. Abbildung 15). Die gleichen motorischen Marker zeigten in der Analyse der Trennschärfe die höchsten Werte (vgl. Abbildung 16). Die ROC-Kurve des *UPDRS-Scores* der HR-KO-Gruppe erreichte ebenso einen hohen Wert der Fläche unter der Kurve ( $AUC = 0,93$ ,  $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 16). Das bedeutet, dass sich die Probanden der HR-Gruppe im *UPDRS-Score* ebenfalls deutlich von der Kontrollgruppe unterschieden.

*Als Fazit ist festzuhalten: Zum Zeitpunkt der EU erzielten die motorischen Merkmale mit Ausnahme der posturalen Instabilität in allen Kriterien eine gute Trennschärfe, wodurch PD-Patienten von der Kontrollgruppe gut abzugrenzen waren. Die HR-Probanden konnten ebenfalls in den Merkmalen „UPDRS-Score“, „Bradykinese“ und „> 1 Kardinalsymptom“ gut von der Kontrollgruppe abgegrenzt werden. Dies ist jedoch der Rekrutierungsstrategie zu schulden.*

### 3.3.2 Riechfunktion

#### 3.3.2.1 PD-KO-Gruppe

Die Sensitivität und Spezifität lag für die beiden Tests *UPSIT* und *Sniffin´ Sticks* im oberen Drittel, ebenso die Trennschärfe (vgl. Abbildung 17). In der ROC-Analyse zeigten beide Tests die höchsten Werte der Fläche unter der ROC-Kurve bezogen auf die nicht-motorischen Prodromalmarker. Anhand dieser Tests konnte die PD-Gruppe signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden werden (*UPSIT*:  $AUC = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ; *Sniffin´ Sticks*:  $AUC = 0,87$ ,  $p = 0,001$ ) (vgl. Abbildung 17). Kontrollpersonen die dieses Merkmal aufwiesen wurden nicht systematisch von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

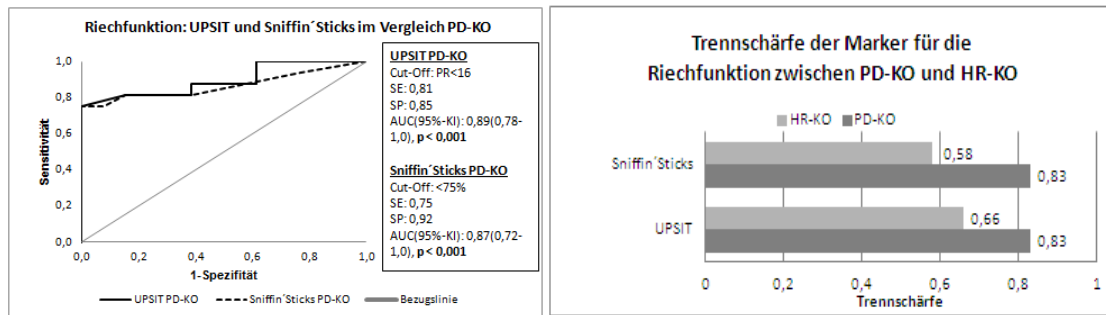


Abbildung 17: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe für die Riechfunktion

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe; KO: Kontrollgruppe; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; AUC(95%-KI): Area under the Curve: Fläche unter der Kurve mit 95%-Konfidenzintervall.

### 3.3.2.2 HR-KO-Gruppe

Bei den *Sniffin' Sticks* war die Spezifität höher als im UPSIT, während im *UPSIT* die Sensitivität und die Trennschärfe tendenziell höher waren (*Sniffin' Sticks*: TS = 0,58, SE = 0,48, SP = 0,92; *UPSIT*: TS = 0,66, SE = 0,6, SP = 0,85) (vgl. Abbildung 17 und Abbildung 33 im Anhang). Die ROC-Analyse erzielte für beide Riechtests signifikante Ergebnisse, die Hochrisikogruppe anhand der AUC von der Kontrollgruppe zu unterscheiden. Hierbei waren die Werte im *Sniffin' Sticks*-Test höher als im *UPSIT* (*Sniffin' Sticks*: AUC = 0,74,  $p = 0,01$ ; *UPSIT*: AUC = 0,69,  $p = 0,04$ ) (vgl. Abbildung 33 im Anhang).

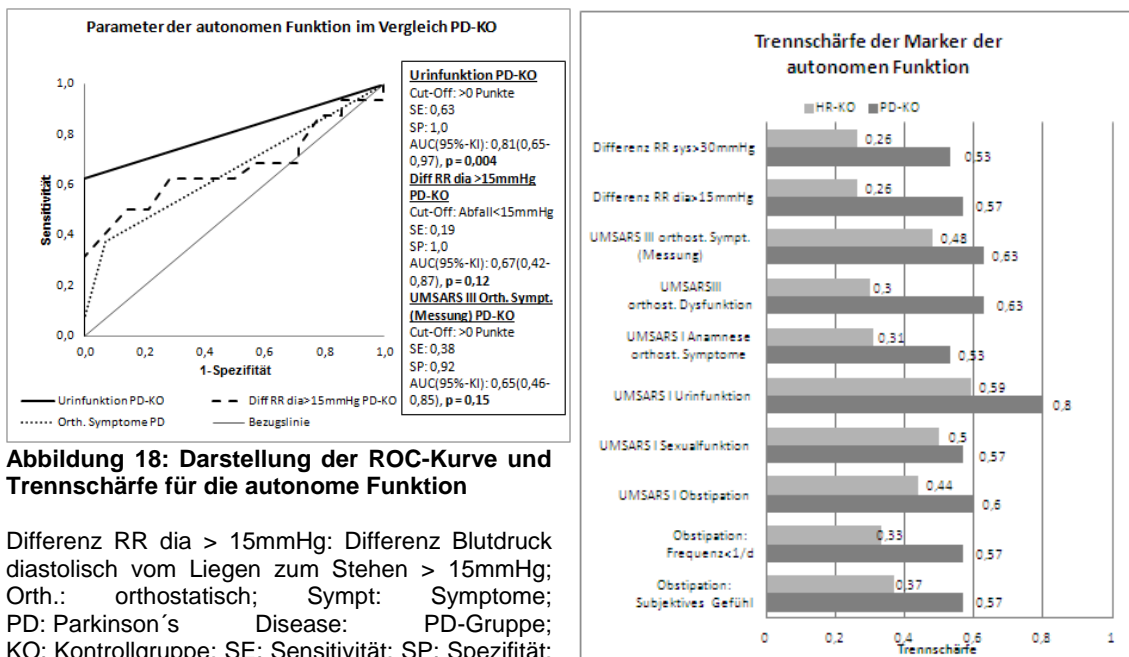
*Als Fazit ist festzuhalten: Die Testergebnisse der Riechfunktion erreichte in beiden Tests Werte, die eine Abgrenzung der PD- bzw. HR-Gruppe von der Kontrollgruppe ermöglichen, da sie sich nur gering unterschieden.*

### 3.3.3 Autonome Funktion

#### 3.3.3.1 PD-KO-Gruppe

Einschränkungen in der *Blasenfunktion* erzielten in allen Analysen der autonomen Funktion die höchsten Trennwerte zwischen den Gruppen (SE = 0,63; SP = 1; TS = 0,8; AUC = 0,81,  $p = 0,004$ ) (vgl. Abbildung 18). Dies bedeutet, dass eine größere Zahl von PD-Patienten als Kontrollprobanden in diesem Parameter Beschwerden angaben und es einen deutlichen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gab. Mit etwas Abstand folgten die Marker *Differenz RR Diastolisch > 15mmHg* und *UMSARS III Orthostatische Symptome*

(Messung). Dies heißt, dass beim Positionswechsel vom Liegen zum Stehen ein diastolischer Blutdruckabfall über 15mmHg oder orthostatische Symptome auftraten. Diese Werte wiesen eine hohe Spezifität auf, jedoch erreichte die AUC keine Signifikanz (*Differenz RR Diastolisch > 15mmHg*: TS = 0,57, SE = 0,19, SP = 1,0, AUC = 0,67, p = 0,12; *UMSARS III Orthostatische Symptome (Messung)* TS = 0,53, SE = 0,38, SP = 0,92, AUC = 0,65, p = 0,15) (vgl. Abbildung 18).



**Abbildung 18: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe für die autonome Funktion**

Differenz RR dia > 15mmHg: Differenz Blutdruck diastolisch vom Liegen zum Stehen > 15mmHg; Orth.: orthostatisch; Symp: Symptome; PD: Parkinson's Disease; PD-Gruppe; KO: Kontrollgruppe; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; AUC(95%-KI): Area under the Curve: Fläche unter der Kurve mit 95%-Konfidenzintervall; Differenz RR sys > 30mmHg: Differenz Blutdruck systolisch vom Liegen zum Stehen > 30mmHg; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale.

### 3.3.3.2 HR-KO-Gruppe

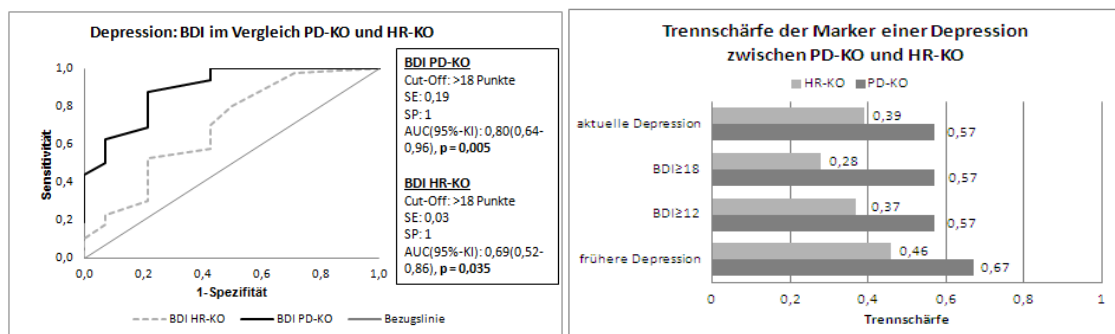
In der HR-Gruppe konnte mittels der Angaben zur *Urinfunktion* eine gute Abgrenzung zur Kontrollgruppe vorgenommen werden (SE = 0,45; SP = 1; TS = 0,59, AUC = 0,73, p = 0,013) (vgl. Abbildung 18). Auch der Marker *UMSARS III Orthostatische Symptome (Messung)* (SE = 0,33, SP = 0,93, AUC = 0,63, p = 0,08) zeigte die Tendenz, die beiden Gruppen zu differenzieren, während dies beim Parameter *Differenz RR Diastolisch > 15mmHg* nicht der Fall war (SE = 0,0, SP = 1,0, AUC = 0,54, P = 0,68) (vgl. Abbildung 34 im Anhang).

Als Fazit ist festzuhalten: Die ROC-Analyse des Parameters „Blasenfunktion“ ermöglichte für die PD- und HR-Gruppe eine gute Abgrenzung zur Kontrollgruppe. Das Auftreten orthostatischer Symptome beim Positionswechsel vom Liegen zum Stehen („UMSARS III Orth. Symptome b. Messung“) sowie die Differenz des diastolischen Blutdruckes  $>15\text{mmHg}$  („Differenz RR diastolisch  $>15\text{mmHg}$ “) zeigte in beiden Gruppe hohe Werte der Spezifität ( $SP \geq 0,93$ ).

### 3.3.4 Depression

#### 3.3.4.1 PD-KO-Gruppe

Untersuchte man die unterschiedlichen Parameter mittels der eine *Depression* erfasst wurde, so wies die Prävalenz der *Lebenszeitdepression* die höchste Trennschärfe innerhalb der verschiedenen Parameter einer Depression zwischen den beiden Gruppen auf ( $TS = 0,67$ ). Das Auftreten einer *aktuellen Depression* und eines *BDI Wertes*  $\geq 18$  Punkten erzielten die zweithöchsten Werte der Trennschärfe ( $TS = 0,57$ ) (vgl. Abbildung 19). Anhand der ROC-Analyse des Markers  $BDI \geq 18$  war eine signifikante Abgrenzung zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen möglich ( $AUC = 0,8$ ,  $p = 0,005$ ) (vgl. Abbildung 19).



**Abbildung 19: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe der Marker einer Depression der Gruppen PD-KO und HR-KO**

BDI: Becks Depression Inventar (Angabe in Punkten); PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe; HR: Hochrisiko-Gruppe KO: Kontrollgruppe; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; AUC(95%-KI): Area under the Curve: Fläche unter der Kurve mit 95%-Konfidenzintervall.

#### 3.3.4.2 HR-KO-Gruppe

Analog zur PD-KO-Gruppe zeigte die Trennschärfe des Markers *frühere Depression* auch hier den höchsten Trennschärfewert ( $TS = 0,46$ ) innerhalb der

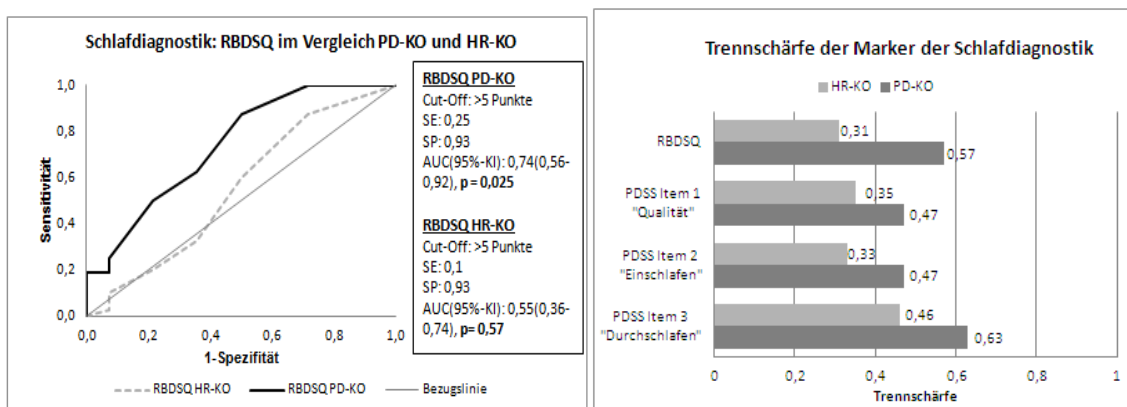
verschiedenen Parameter einer Depression. Der Tests  $BDI \geq 18$  wies eine sehr hohe Spezifität auf und in der ROC-Analyse erzielte die AUC ein signifikantes Ergebnis bei der Unterscheidung zwischen Hochrisikogruppe und Kontrollgruppe. (TS = 0,28; SE = 0,03, SP = 1,0, AUC = 0,69,  $p = 0,035$ ) (vgl. Abbildung 19).

*Als Fazit ist festzuhalten: Der Marker „frühere Depression“ wies in der Trennschärfe und der Marker „ $BDI \geq 18$ “ in der ROC-Analyse Werte auf, welche die PD-Patienten gut von der Kontrollgruppe abgrenzten. Diese Parameter konnten ebenfalls zwischen der HR-KO-Gruppe differenzieren, wenn auch tendenziell weniger gut als in der PD-KO-Gruppe.*

### 3.3.5 Schlaf

#### 3.3.5.1 PD-KO-Gruppe

Die Marker *PDSS Item 3: Durchschlafen* und *RBDSQ-Gesamtscore* zeigten die höchsten Werte der Trennschärfe innerhalb der Parameter der Schlafdiagnostik (PDSS: TS = 0,63; RBDSQ: TS = 0,53) (vgl. Abbildung 20). Die ROC-Analyse lieferte für das Merkmal *RBDSQ-Gesamtscore* in dieser Gruppe ein signifikantes Ergebnis bei der Unterscheidung zwischen der PD- und Kontrollgruppe (SE = 0,25, SP = 0,93, AUC = 0,74,  $p = 0,025$ ).



**Abbildung 20: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe der Schlafdiagnostik**

RBDSQ: REM-Sleep-Behaviour-Questionnaire; PD-Gruppe; HR: Hochrisiko-Gruppe; KO: Kontrollgruppe; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; AUC(95%-KI): Area under the Curve: Fläche unter der Kurve mit 95%-Konfidenzintervall PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale.



### 3.3.5.2 HR-KO-Gruppe

Die HR-KO-Gruppe wies wie die PD-KO-Gruppe im Marker *PDSS Item 3: Durchschlafen* die höchste Trennschärfe innerhalb der Schlafparameter auf (TS = 0,46). Obwohl die Spezifität des Markers *RBDSQ-Gesamtscore* sehr hoch war, lag die ROC-Kurve der HR-KO-Gruppe fast der diagonalen Bezugslinie an (SP = 0,93; AUC = 0,55, p = 0,57) (vgl. Abbildung 20). Das ist insofern bedeutsam, da eine Kurve in der Nähe der Diagonalen für Ergebnisse spricht, durch Zufall entstanden sein können. Die Ursache für diesen Kurvenverlauf liegt mit großer Wahrscheinlichkeit in der niedrigen ähnlichen Prävalenz des Parameters zum Zeitpunkt der EU in der HR- und Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 8).

*Als Fazit ist festzuhalten: Die beste Trennschärfe der Tests der Schlafdiagnostik erreichte in beiden Gruppen der Marker „PDSS Item 3 Durchschlafen“. Die ROC-Kurve für den Parameter „RBDSQ“ war in der PD-KO-Gruppe aussagekräftig.*

### 3.3.6 Neuropsychologisches Profil

Die Analyse der kognitiven Tests erfolgt in der Zuordnung zu den kognitiven Domänen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur die Ergebnisse besprochen die die Gruppen unterschieden.

#### 3.3.6.1 PD-KO-Gruppe

##### Gedächtnis

Der Test *LOG II*, also die Leistungsfähigkeit der Probanden den Inhalt zweier komplexer Geschichten nach 20 Minuten korrekt wiederzugeben, gehörte sowohl in der Analyse der Trennschärfe als auch in der ROC-Analyse zu den fünf Tests, die innerhalb der Gruppe der neuropsychologischen Tests die höchsten Werte der TS aufwiesen und tendenziell zur Unterscheidung zwischen der PD- und Kontrollgruppe dient (*LOG II*: TS = 0,6; AUC = 0,69, P = 0,08) (vgl. Abbildung 21 und Abbildung 22).

### Exekutivfunktion

Der *Trail-Making-Test* erreichte im *Untertest A* die maximale Spezifität, war in den weiteren Parametern aber nicht aussagekräftig (TS = 0,5, SE = 0,06, SP = 1,0, AUC = 0,67, p = 0,11).

In den drei Untertests des *FWIT* (*Farbwortlesen*, *Farbstrichbenennen*, *Interferenz*) wurde die Schnelligkeit getestet, eine Wortliste laut vorzulesen, Farbbalken zu benennen oder die Farbe eines Wortes zu benennen. Die drei Untertests des *FWIT* erzielten die höchsten Werte der Sensitivität und Spezifität und signifikante Werte in der ROC-Analyse, um die PD- von der Kontrollgruppe zu unterscheiden (Untertest *FWL*: TS = 0,7, SE = 0,05, SP = 0,9, AUC = 0,83, p = 0,002; *FSB*: TS = 0,53, SE = 0,31, SP = 0,79, AUC = 0,73, p = 0,03; *INF*: TS = 0,6, SE = 0,31, SP = 0,93, AUC = 0,73, p = 0,03) (vgl. Abbildung 21).

### Aufmerksamkeit

Der Untertest *Geteilte Aufmerksamkeit* der *TAP* zeigte ein signifikantes Ergebnis in der ROC-Analyse mit dem höchsten Wert der Fläche unter der Kurve innerhalb der neuropsychologischen Testverfahren (AUC = 0,84, p = 0,002) (vgl. Abbildung 21). Die Trennschärfe der PD-KO-Gruppe erzielte den zweithöchsten Wert der kognitiven Funktionen (TS = 0,63, SE = 0,38, SP = 0,93) (vgl. Abbildung 22).

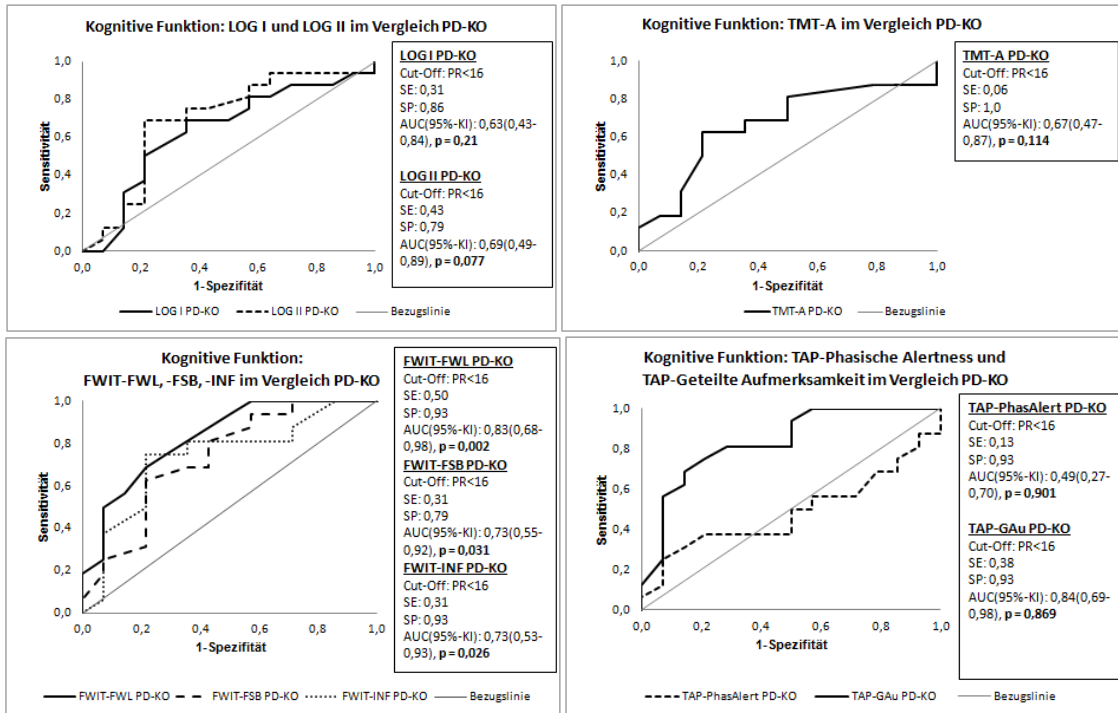


Abbildung 21: Darstellung der ROC-Kurve verschiedener kognitiver Domänen

LOG: Logisches Gedächtnis, Untertest I und II; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe; KO: Kontrollgruppe; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; AUC(95%-KI): Area under the Curve: Fläche unter der Kurve mit 95%-Konfidenzintervall; TMT-A: Trail-Making-Test-A; FWIT: Farb – Wort – Interferenz - Test mit den Untertests FWL: Farbwortlesen; FSB: Farbstrichbenennen; INF: Interferenz; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; PhasAlert: Phasische Alertness und GAu: Geteilte Aufmerksamkeit.

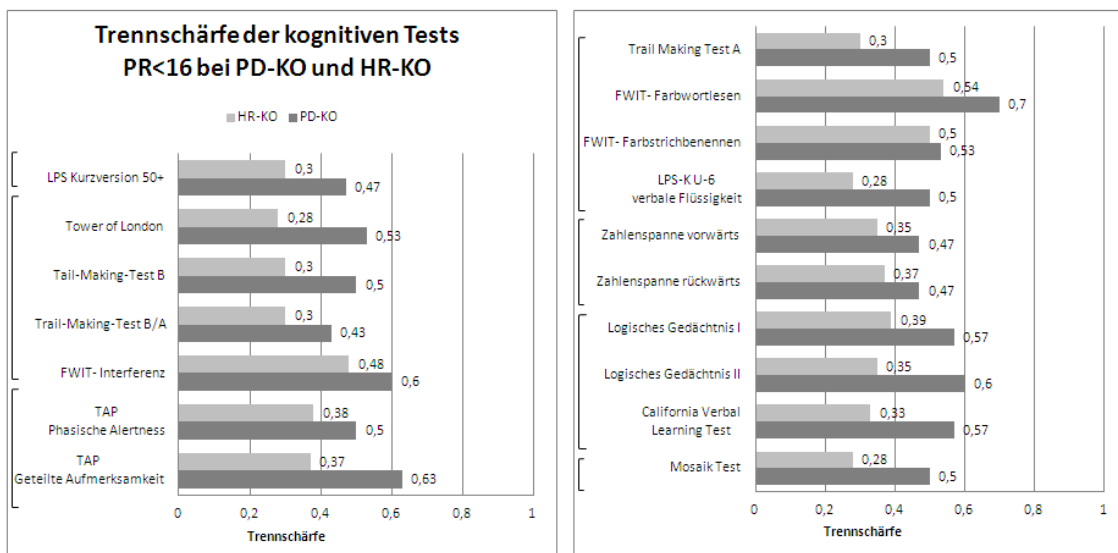


Abbildung 22: Gruppenvergleich der Trennschärfe der Prodromalmarker der kognitiven Funktion

PR < 16: Prozentrang < 16; LPS: Leistungsprüfsystem; FWIT: Farb-Wort-Interferenz-Test; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; U-6: Untertest 6; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe; HR: Hochrisiko-Gruppe; KO: Kontrollgruppe.

### 3.3.6.2 HR-KO-Gruppe

#### Exekutivfunktion und Psychomotorik

Die drei Untertests des *FWIT* konnten in der statistischen Analyse die Hochrisikogruppe von der Kontrollgruppe abgrenzen. Der Untertest *FWIT - Farbwortlesen* wies hierbei die besten Werte auf (TS = 0,54, SE = 0,4, SP = 0,93, AUC = 0,71,  $p = 0,02$  (vgl. Abbildung 22 und Abbildung 35 im Anhang). Der Untertest *FWIT - Interferenz* wies ebenso ein signifikantes Ergebnis der AUC auf (TS = 0,48, SE = 0,33, SP = 0,93, AUC = 0,69  $p = 0,03$ ), und bei dem Untertest *FWIT - Farbstrichbenennen* zeichnete sich ein Trend zu einem signifikanten Ergebnis ab (TS = 0,5, SE = 0,4, SP = 0,79, AUC = 0,67,  $p = 0,06$ ) (vgl. Abbildung 22, Abbildung 35 im Anhang).

#### Aufmerksamkeit

In der Domäne Aufmerksamkeit war der Untertest *Geteilte Aufmerksamkeit* der *TAP* trotz der hohen Spezifität in den weiteren Parametern nicht gut für die Differenzierung der Hochrisikogruppe von der Kontrollgruppe nutzbar (TS = 0,37; SE = 0,16, SP = 0,93, AUC = 0,65) (vgl. Abbildung 35 im Anhang).

*Als Fazit ist festzuhalten: Die PD-KO-Gruppe wies in den kognitiven Domänen „Gedächtnis“, „Exekutivfunktion“, „Psychomotorik“ und „Aufmerksamkeit“ Testergebnisse auf, die eine Abgrenzung von der Kontrollgruppe ermöglichten. In der HR-Gruppe war dies nur bei den Tests in den Domänen „Exekutivfunktion“ und „Psychomotorik“ der Fall.*

### 3.3.7 Braak-Stadien 1-3 im Vergleich PD-KO und HR-KO

Beim Vergleich der PD-Gruppe zu Kontrollgruppe fiel auf, dass die Kurven *Braak-Stadium 1* und *Braak-Stadium 3* sich durch hohe Werte der Trennschärfe und signifikante Werte der Fläche unter der Kurve vom *Braak-Stadium 2* absetzten (*Braak-Stadium 1*: TS = 0,86; SE = 1,0, SP = 0,69, AUC = 0,93;  $p < 0,001$ ; *Braak-Stadium 2*: TS = 0,57, SE = 0,56, SP = 0,57, AUC = 0,65,  $p = 0,17$ ; *Braak-Stadium 3*: TS = 0,7, SE = 1,0, SP = 0,36, AUC = 0,87,  $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 23).

Die HR-Gruppe wies ebenso im *Braak-Stadium 1 und 3* Werte der AUC auf, die die Hochrisikogruppe signifikant von der Kontrollgruppe trennte (*Braak-Stadium 1*: TS = 0,85; SE = 0,9, SP = 0,69, AUC = 0,85,  $p < 0,001$ ; *Braak-Stadium 2*: TS = 0,5, SE = 0,48, SP = 0,57, AUC = 0,59,  $p = 0,34$ ; *Braak-Stadium 3*: TS = 0,82, SE = 1,0, SP = 0,36, AUC = 0,76,  $p < 0,001$ ). Das *Braak-Stadium 3* zeigte die Besonderheit, dass die Trennschärfe der HR-KO-Gruppe als einziger Parameter der PD-KO-Gruppe überlegen war (HR-KO-Gruppe: TS = 0,82 vs PD-KO-Gruppe: TS = 0,7) (vgl. Abbildung 23).

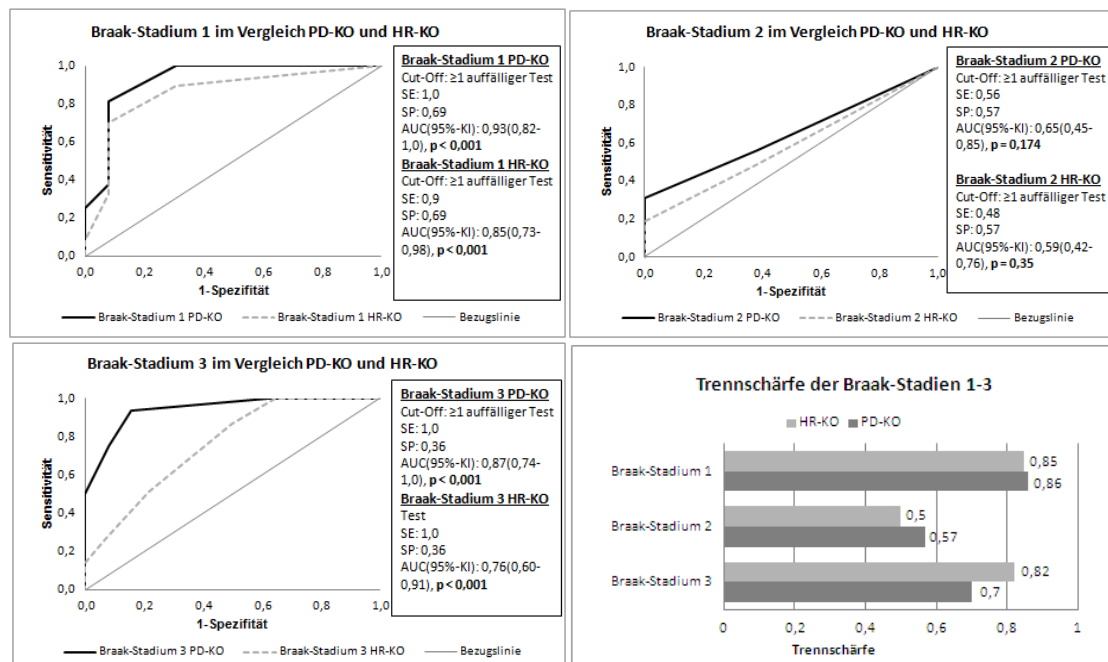


Abbildung 23: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe für die Braak-Stadien 1-3 im Vergleich PD-KO und HR-KO

PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe; HR: Hochrisiko-Gruppe; KO: Kontrollgruppe; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; AUC(95%-KI): Area under the Curve: Fläche unter der Kurve mit 95%-Konfidenzintervall.

Als Fazit ist festzuhalten: Das Braak-Stadium 1 und 3 ermöglichte eine gute Abgrenzung der PD- bzw. HR-Gruppe von der Kontrollgruppe, während dieses mittels der ermittelten Werte für das Braak Stadium 2 nicht möglich war.

### 3.4 Progressionsanalyse der Prodromalmarker in den drei Gruppen im Verlauf (EU zu FU2)

In den folgenden Abschnitten wird die Veränderung der Prodromalmarker der drei Gruppen (Kontroll-, HR- und PD-Gruppe) über den Zeitraum zweier Jahre dargestellt.

#### 3.4.1 Motorische Marker

Die drei Studiengruppen (PD-, HR- und Kontrollgruppe) unterschieden sich zum Zeitpunkt der EU und FU2 in den geprüften motorischen Merkmalen signifikant voneinander (Kruskal-Wallis-Test:  $p \leq 0,03$ , vgl. Tabelle 5). In der PD-Gruppe traten die motorischen Merkmale am häufigsten auf.

Bezugnehmend auf die Häufigkeit der einzelnen PD-spezifischen motorischen Symptome ergaben sich innerhalb der PD-, HR- oder Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf zwischen EU und FU2 (Mc-Nemar-Test:  $p > 0,05$ ) (vgl. Tabelle 5).

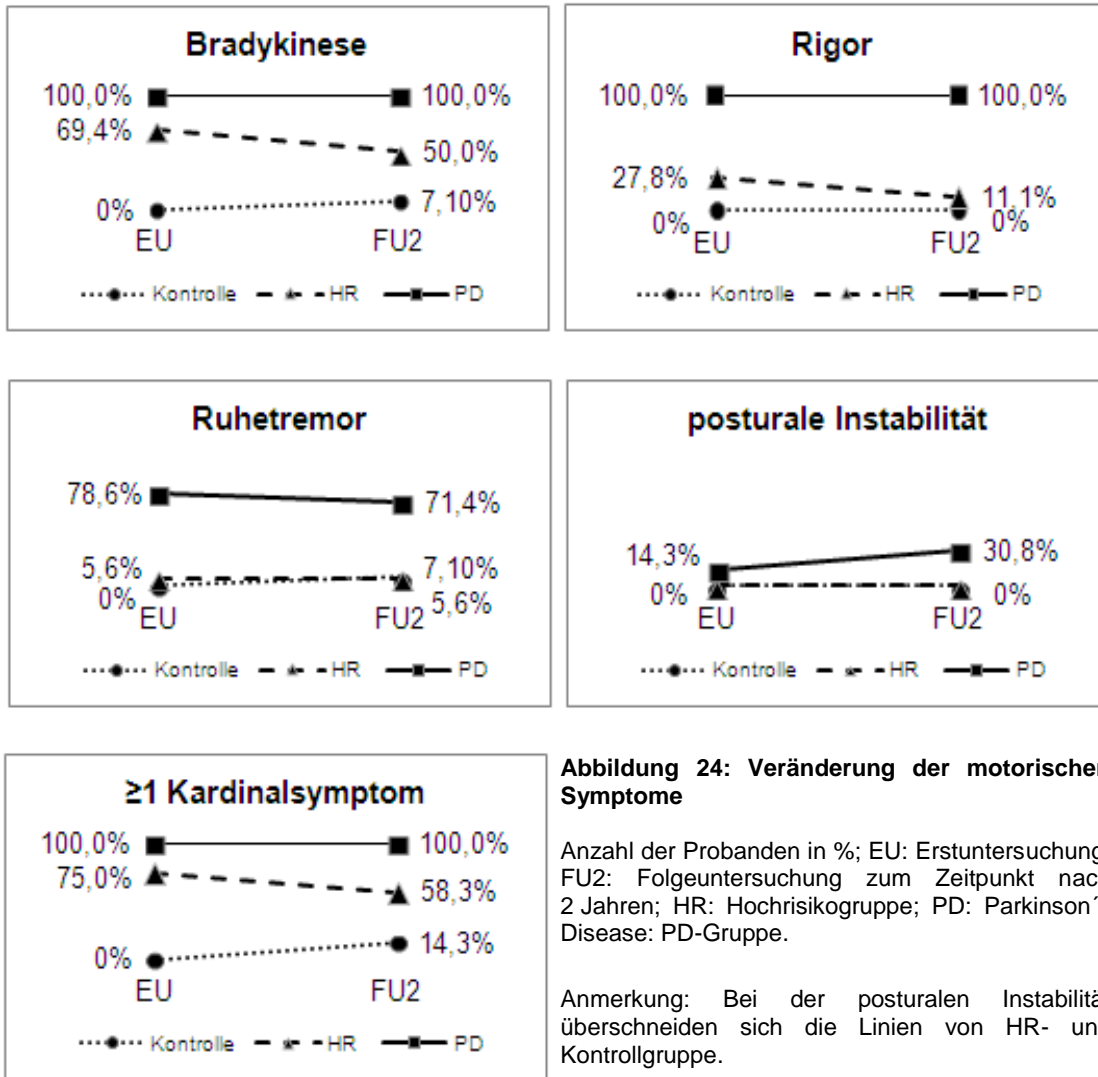
Einzig der *UPDRS-Score*, also die Ausprägung der motorischen Symptome, weist Veränderungen zwischen EU und FU2 auf, die im Kapitel 3.5 nochmals aufgegriffen werden und sich folgendermaßen darstellen: Zu beiden Zeitpunkten lag ein signifikanter Unterschied des *UPDRS-Scores* zwischen den Gruppen vor (Kruskal-Wallis-Test:  $p < 0,001$ ). Die PD-Gruppe wurde dabei im Median mit 26 (9-55) Punkten, die HR-Gruppe mit 3,5 (0 – 12) Punkten und die Kontrollgruppe mit 0 (0 – 2) Punkten bewertet (vgl. Tabelle 5). Bei der PD-Gruppe verbesserte sich der *UPDRS-Score* im Median um zwei Punkte (Wilcoxon-Test:  $p = 0,48$ ) (vgl. Tabelle 5 und Tabelle 12 im Anhang), es verschlechterten sich aber sechs Probanden um mind. drei bis max. 13 *UPDRS-Punkte*. In der HR-Gruppe war eine signifikante Verbesserung im Median um einem Punkt zu beobachten (Wilcoxon-Test:  $p = 0,007$ ) (vgl. Tabelle 5 und Tabelle 12 im Anhang). Trotzdem verschlechterten sich zehn Probanden aus der HR-Gruppe um mind. einen bis max. fünf *UPDRS-Punkte*. Im Verlauf veränderte sich die Kontroll-Gruppe im *UPDRS-Score* im Median nicht (vgl. Tabelle 12 im Anhang), jedoch vergrößerte sich die Spannweite (EU: 0 – 2, FU2: 0 – 7), es lag bei drei Probanden eine Verschlechterung des *UPDRS-Scores* um mind. einen bis max. sieben *UPDRS-Punkte* vor.

**Tabelle 5: Motorische Symptome**

Motorische Symptome											
Variable	Kontrolle			HR			PD			p-Wert**	
	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl, n	14	14		36	36		14	14			
<b>Kardinalsymptome PD</b>											
Bradykinese, n(%)	0(0)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	25(69,4)	18(50)	0,17 <sup>3</sup>	14(100)	14(100)	1,0 <sup>3</sup>	<0,001 <sup>1</sup>	<0,001 <sup>1</sup>
Rigor, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	10(27,8)	4(11,1)	0,07 <sup>3</sup>	14(100)	14(100)	1,0 <sup>3</sup>	<0,001 <sup>1</sup>	<0,001 <sup>1</sup>
Ruhetremor, n(%)	0(0)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	2(5,6)	2(5,6)	1,0 <sup>3</sup>	11(78,6)	10(71,4)	1,0 <sup>3</sup>	<0,001 <sup>1</sup>	<0,001 <sup>1</sup>
posturale Instabilität, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	2(14,3)	4(30,8)	0,63 <sup>3</sup>	0,03 <sup>1</sup>	<0,001 <sup>1</sup>
reduzierter Armschwung, n(%)	0(0)	2(14,3)	0,5 <sup>3</sup>	12(33,3)	14(38,9)	0,83 <sup>3</sup>	12(85,7)	12(85,7)	1,0 <sup>3</sup>	<0,001 <sup>1</sup>	0,004 <sup>1</sup>
>1 Kardinalsymptom, n(%)	0(0)	2(14,3)	0,5 <sup>3</sup>	27(75,0)	21(58,3)	0,21 <sup>3</sup>	14(100)	14(100)	1,0 <sup>3</sup>	<0,001 <sup>1</sup>	<0,001 <sup>1</sup>
UPDRS III Score, Med(Sp)	0(0-2)	0(0-7)	0,37 <sup>4</sup>	3,5(0-12)	1(0-8)	0,007 <sup>4</sup>	26(9-55)	23(11-47)	0,48 <sup>4</sup>	<0,001 <sup>2</sup>	<0,001 <sup>2</sup>

n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer ; HR: Hochrisiko: Probanden der Hochrisikokohorte; PD: Parkinson´s Disease: Probanden mit Parkinson-Erkrankung; M(Sp): Median und Spannweite; UPDRS: Unified Parkinson´s Disease Rating Scale; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup>Kruskal-Wallis-Test; <sup>3</sup>McNemar-Test; <sup>4</sup>Wilcoxon-Test; p-Wert\*\*: Vergleich der Gruppen Kontrolle-HR-PD.

Zur Veranschaulichung des Verlaufs ist in den folgenden Grafiken der Anteil der betroffenen Probanden in Prozent angegeben. Es fällt auf, dass die Häufigkeit der Probanden der HR-Gruppe, die ein bestimmtes Merkmal aufweisen, stets zwischen der Häufigkeit der Kontroll- und PD-Gruppe lag.



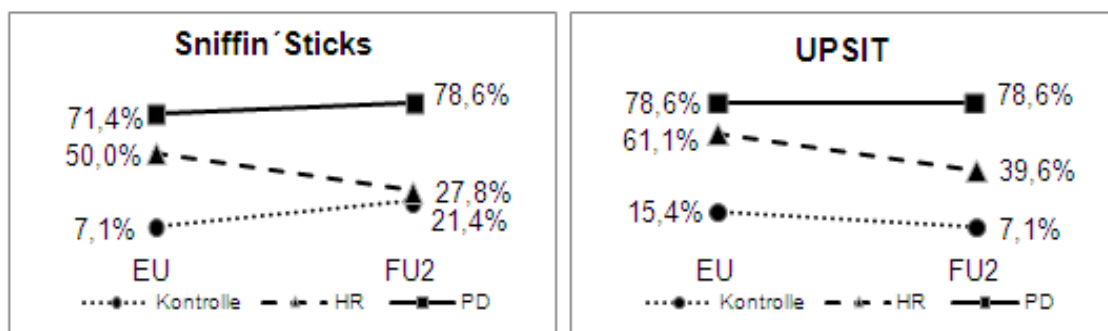
Als Fazit ist festzuhalten: Im Median verbesserten sich die motorischen Leistungen in der PD-Gruppe um zwei und in der HR-Gruppe um einen Punkt des „UPDRS-Scores“. Unabhängig von dieser Tendenz fanden sich jedoch auch sechs Personen der PD-Gruppe und zehn Probanden der HR-Gruppe, deren motorische Leistung sich tendenziell verschlechterte. Diese Tendenz war auch bei Kontrollpersonen zu beobachten.



### 3.4.2 Riechfunktion

Die Zahl der beeinträchtigten Personen der PD-, HR- und Kontrollgruppe in den Tests der Riechfunktion (*UPSIT* und *Sniffin´ Sticks*) zeigte zu den Zeitpunkten EU und FU2 einen signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,003$ ), der auch nach Korrektur mittels der Bonferroni-Methode bestehen blieb (vgl. Tabelle 6).

Der Anteil der PD-Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion lag zu beiden Zeitpunkten bei  $> 70 \%$  und stieg nur im Test *Sniffin´ Sticks* leicht an (vgl. Tabelle 6 und Abbildung 25). In der HR-Gruppe kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Riechleistung zwischen EU und FU2 (Mc-Nemar-Test: *Sniffin´ Sticks*:  $p = 0,008$  bzw. *UPSIT*:  $p = 0,001$ ) (vgl. Tabelle 6). Trotz dieser Verbesserung gab es in einigen Fällen eine interessante Entwicklung: Zwischen EU und FU2 verschlechterten sich wie bereits beschrieben, neun HR-Probanden im *UPDRS-Score*. Von diesen Probanden lag bei acht Probanden zum Zeitpunkt der EU eine olfaktorische Dysfunktion vor. Auch in der Kontrollgruppe gab es Veränderungen. Die Zahl der betroffenen Probanden der Kontrollgruppe im Test *Sniffin´ Sticks* stieg an (EU: 7,1 %, FU2: 21,4 %), während Sie im *UPSIT* abfiel (EU: 15,4 %, FU2: 7,1 %).



**Abbildung 25: Veränderung der Riechfunktion**

Anzahl der Probanden in %; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe.

*Als Fazit ist festzuhalten: Die Anzahl der Patienten mit einer Riechstörung der PD-Gruppe zeigte zwischen der EU und FU2 keine signifikanten Veränderungen. Bei der HR-Gruppe verbesserte sich die Riechleistung bei den „Sniffin´ Sticks“ und im „UPSIT“ auf signifikantem Niveau ( $p \leq 0,008$ ).*

**Tabelle 6: Riechfunktion und Autonome Funktion**

Riechfunktion und Autonome Funktion											
Variable	Kontrolle			HR			PD			p-Wert**	
	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl, n	14	14		36	36		14	14			
<b>Riechfunktion</b>											
Sniffin´ Sticks. M(Sp)	91,6(66,6-100)	91,6(58,3-100)	0,92 <sup>4</sup>	70,8(33,3-100)	83,3(33,3-100)	0,02 <sup>4</sup>	50(0-100)	58,3(25-100)	0,80 <sup>4</sup>	<b>0,002<sup>2</sup></b>	<b>0,002<sup>2</sup></b>
beeinträchtigt, n(%)	1(7,1)	3(21,4)	1,0 <sup>3</sup>	18(50,0)	10(27,8)	<b>0,008<sup>3</sup></b>	10(71,44)	11(78,6)	1,0 <sup>3</sup>	<b>0,003<sup>1</sup></b>	<b>0,001<sup>1</sup></b>
UPSIT PR, M(Sp)	42(14-76)	44(14-66)	0,61 <sup>4</sup>	17,5(4-90)	23,5(3-83)	0,78 <sup>4</sup>	5,5(0-54)	7(3-59)	0,57 <sup>4</sup>	<b>0,001<sup>2</sup></b>	0,14 <sup>2</sup>
beeinträchtigt, n(%)	2(15,4)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	22(61,1)	11(39,6)	<b>&lt;0,001<sup>3</sup></b>	11(78,6)	11(78,6)	1,0 <sup>3</sup>	<b>0,003<sup>1</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>
<b>orthostatische Dysregulation</b>											
RR sys liegend [mmHg], M(Sp)	138(102-174)	146,5(118-172)	0,11 <sup>4</sup>	130(103-189)	134,5(103-164)	0,44 <sup>4</sup>	124(108-159)	138,5(89-165)	0,07 <sup>4</sup>	0,32 <sup>2</sup>	0,09 <sup>2</sup>
RR dia liegend [mmHg], M(Sp)	90,5(56-113)	89,5(69-113)	0,43 <sup>4</sup>	84(65-109)	82(62-110)	0,31 <sup>4</sup>	79,5(70-95)	86(68-98)	0,06 <sup>4</sup>	0,07 <sup>2</sup>	0,25 <sup>2</sup>
RR sys stehend [mmHg], M(Sp)	137,5(114-169)	142,5(114-189)	0,18 <sup>4</sup>	129(105-185)	137(100-176)	0,88 <sup>4</sup>	123(106-151)	130,5(90-171)	0,47 <sup>4</sup>	0,07 <sup>2</sup>	0,14 <sup>2</sup>
RR dia stehend [mmHg], M(Sp)	92,5(64-116)	93,5(64-122)	0,29 <sup>4</sup>	89(72-112)	90(66-111)	0,92 <sup>4</sup>	77(52-97)	79(61-93)	0,57 <sup>4</sup>	<b>0,008<sup>2</sup></b>	<b>0,006<sup>2</sup></b>
HF liegend [Schläge/Min], M(Sp)	80(53-88)	67(59-84)	0,11 <sup>4</sup>	74(52-97)	66,5(49-90)	<b>0,006<sup>4</sup></b>	70(50-88)	63(47-80)	0,09 <sup>4</sup>	0,22 <sup>2</sup>	0,30 <sup>2</sup>
HF stehend [Schläge/Min], M(Sp)	79(55-94)	75,5(60-95)	0,93 <sup>4</sup>	77(53-112)	76,5(58-98)	0,16 <sup>4</sup>	75(51-95)	68(50-90)	0,10 <sup>4</sup>	0,31 <sup>2</sup>	0,04 <sup>2</sup>
Δ RR sys [mmHg], M(Sp)	0,5(-25-15)	0,5(-18 -22)	0,8 <sup>4</sup>	2(-21 - 20)	1,5(-27-23)	0,71 <sup>4</sup>	3,5(-18 - 21)	6,5(-17-37)	0,55 <sup>4</sup>	0,59 <sup>2</sup>	0,22 <sup>2</sup>
Δ RR dia [mmHg], M(Sp)	- 1,5(- 11-4)	- 5,5(-15-16)	0,29 <sup>4</sup>	- 2(-19 -7)	- 5,5(-23-14)	<b>0,03<sup>4</sup></b>	3(-18 - 30)	4(-8-23)	0,17 <sup>4</sup>	0,19 <sup>2</sup>	<b>0,005<sup>2</sup></b>
Δ HF [Schläge/Min], M(Sp)	- 3,5(-12 -18)	- 8(-11-4)	<b>0,003<sup>4</sup></b>	- 5(-25-3)	- 8,5(-31-9)	<b>0,04<sup>4</sup></b>	- 4(-9-3)	- 3,5(-16-5)	0,66 <sup>4</sup>	0,17 <sup>3</sup>	0,05 <sup>3</sup>
UMSARSIII orth. Sympt. (Mess.), n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	2(5,6)	3(8,3)	1,0 <sup>3</sup>	2(14,3)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	0,29 <sup>1</sup>	0,54 <sup>1</sup>
orthost. Dysregulation, n(%)	0(0)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	1(2,9)	3(8,3)	1,0 <sup>3</sup>	4(28,6)	3(21,4)	1,0 <sup>3</sup>	<b>0,005<sup>1</sup></b>	0,36 <sup>1</sup>
UMSARS I Item 9 Score, M(Sp)	0(0-1)	0(0-1)	0,32 <sup>4</sup>	0(0-2)	0(0-2)	<b>0,05<sup>4</sup></b>	0(0-3)	0(0-3)	0,74 <sup>4</sup>	0,08 <sup>2</sup>	0,17 <sup>2</sup>
beeinträchtigt, n(%)	1(7,1)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	13(36,1)	8(22,2)	0,18 <sup>3</sup>	6(42,9)	6(42,9)	1,0 <sup>3</sup>	<b>0,01<sup>1</sup></b>	0,18 <sup>1</sup>

n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer ; M(Sp): Median und Spannweite; HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; PR: Prozenrang; RR: Blutdruckangabe in mmHg; HF: Herzfrequenz in Schläge pro Minute; Δ RR: Differenz des Blutdruckes vom Liegen zum Stehen in mmHg; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup>Kruskal-Wallis-Test; <sup>3</sup>McNemar-Test; <sup>4</sup>Wilcoxon-Test; p-Wert\*\*: Vergleich der Gruppen Kontrolle-HR-PD.

Tabelle 7: Autonome Funktion.

Autonome Funktion											
Variable	Kontrolle			HR			PD			p-Wert**	
	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl, n	14	14		36	36		14	14			
<b>Probleme beim Wasserlassen</b>											
UMSARS I Item 10 Score, M(Sp)	0(0)	0(0-1)	0,32 <sup>4</sup>	0(0-4)	0(0-3)	0,25 <sup>4</sup>	1(0-2)	0(0-1)	0,21 <sup>4</sup>	<b>0,003<sup>2</sup></b>	0,09 <sup>2</sup>
beeinträchtigt, n(%)	0(0)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	17(47,3)	13(36,1)	0,42 <sup>4</sup>	9(64,3)	6(42,9)	0,51 <sup>3</sup>	<b>0,001<sup>1</sup></b>	0,08 <sup>1</sup>
<b>Störungen der Sexualfunktion</b>											
UMSARS I Item 11 Score, M(Sp)	0(0-1)	0(0-2)	0,71 <sup>4</sup>	0(0-4)	0(0-4)	0,43 <sup>4</sup>	0(0-2)	0(0-4)	0,39 <sup>4</sup>	0,27 <sup>2</sup>	0,30 <sup>2</sup>
beeinträchtigt, n(%)	2(14,3)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	13(36,1)	13(36,1)	1,0 <sup>3</sup>	4(28,6)	4(28,6)	1,0 <sup>3</sup>	0,32 <sup>1</sup>	0,32 <sup>1</sup>
<b>Obstipation</b>											
UMSARS I Item 12 Score, M(Sp)	0(0-1)	0(0-1)	0,37 <sup>4</sup>	0(0-4)	0(0-2)	0,08 <sup>4</sup>	0(0-3)	0(0-2)	0,41 <sup>4</sup>	0,27 <sup>2</sup>	0,56 <sup>2</sup>
beeinträchtigt, n(%)	1(7,1)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	9(25)	6(16,7)	0,25 <sup>3</sup>	4(28,6)	4(28,6)	1,0 <sup>3</sup>	0,31 <sup>1</sup>	0,56 <sup>1</sup>
Stuhlfrequenz pro Tag, M(Sp)	1(1-2)	1(1-3)	0,19 <sup>4</sup>	1,0(0,3-3)	1(0,5-4)	0,45 <sup>3</sup>	1(0,5-1,5)	1(0,5-1,5)	1,0 <sup>4</sup>	0,22 <sup>2</sup>	0,14 <sup>2</sup>
Stuhlfrequenz < 1 / Tag, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	4(11,1)	5(13,9)	1,0 <sup>3</sup>	2(14,3)	3(21,4)	1,0 <sup>3</sup>	0,37 <sup>1</sup>	0,21 <sup>1</sup>
Gefühl der Obstipation, n(%)	1(7,1)	3(21,4)	0,5 <sup>3</sup>	6(16,7)	5(13,9)	1,0 <sup>3</sup>	3(21,4)	3(21,4)	1,0 <sup>3</sup>	0,56 <sup>1</sup>	0,73 <sup>1</sup>

n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer ; M(Sp): Median und Spannweite; HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe  
 EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup>Kruskal-Wallis-Test; <sup>3</sup>McNemar-Test; <sup>4</sup>Wilcoxon-Test; p-Wert\*\*: Vergleich der Gruppen Kontrolle-HR-PD.

### 3.4.3 Autonome Funktion

Die Messung der Kreislaufparameter ergab einen signifikanten Gruppenunterschied des *diastolischen Blutdruckes im Stehen* für beide Untersuchungszeitpunkte, der auch nach der Korrektur mittels der Bonferroni-Methode fortbestand (Kruskal-Wallis-Test: EU:  $p = 0,008$ ; FU2:  $p = 0,006$ ) (vgl. Tabelle 6). Die Blutdruckwerte der HR-Gruppe lagen zwischen denen der Kontroll- und PD-Gruppe. Der Parameter  $\Delta RR \text{ dia [mmHg]}$  (*Differenz des diastolischen Blutdruckes beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen*) trennte die drei Gruppen bei der FU2 signifikant (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0,005$ ). Die Kontroll- und HR-Gruppe veränderten sich zwischen den Untersuchungszeitpunkten EU und FU2 im Parameter  $\Delta RR \text{ dia [mmHg]}$  in die gleiche Richtung: die Veränderung der Werte von -2 zu -5,5 mmHg bei der HR-Gruppe bzw. von -1,5 zu -5,5 mmHg bei der Kontrollgruppe ist als ein Anstieg des diastolischen Blutdruckes zu verstehen, verursacht durch den Positionswechsel (vgl. Tabelle 6). Bei der HR-Gruppe erreichte dieser Wert sogar Signifikanz (Wilcoxon-Test: HR-Gruppe:  $p = 0,03$ , Kontrollgruppe:  $p = 0,29$ ). Die PD-Gruppe entwickelte sich im Median gegenläufig, das heißt dass es bei Positionswechsel zu einem diastolischen Blutdruckabfall kam. Obwohl dies keine Signifikanz erreichte, war die Tendenz erkennbar (EU: 3 mmHg, FU2: 4 mmHg; Wilcoxon-Test:  $p = 0,17$ ) (vgl. Tabelle 6).

Da sich Kreislaufparameter in dem Symptom einer *orthostatischen Dysregulation* äußern können, wurden diese zusätzlich untersucht. Eine *orthostatische Dysregulation*, die sich durch einen Blutdruckabfall und/oder orthostatische Symptome bei Lagewechsel bemerkbar macht, ermöglichte eine signifikante Gruppenunterscheidung zum Zeitpunkt der EU (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,005$ ). Während der Untersuchung traten *orthostatische Symptome (UMSARSIII orth. Sympt. (Messung))* zum Zeitpunkt der EU am häufigsten bei der PD-Gruppe (14,3 %), am zweithäufigsten bei der HR-Gruppe (5,6%) und nie bei der Kontrollgruppe auf. Zum Zeitpunkt der FU2 traten solche Symptome aber am häufigsten bei der HR-Gruppe auf (8,3 %) und weniger häufig bei der PD-Gruppe (7,1 %).

Betrachtet man das subjektive Merkmal *orthostatische Symptome* z.B. beim Aufstehen (*UMSARS I Item 9*) und die objektiven Merkmale (*UMSARSIII orthostat. Sympt. bei der Messung* oder eines *Blutdruckabfalls bei der Untersuchung*), spiegelt sich ein inhomogenes Bild wider. Die PD-Gruppe verbesserte sich objektiv (*orthostat. Dysregulation*: EU: 28,6 %, FU2: 21,4 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 1,0$ ), während keine Änderung im subjektiven Empfinden angegeben wurde (*UMSARS I Item 9*: EU und FU2: 42,9 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 1,0$ ). Bei der Hochrisikogruppe kam es objektiv zu einem häufigeren Auftreten der Symptome (*orthostat. Dysregulation*: EU: 2,9 %, FU2: 8,3 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 1,0$ ), während subjektiv weniger Personen Symptome angegeben wurden (*UMSARS I Item 9*: EU 36,1 % und FU2: 22,2 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 0,18$ ). Bei der Kontrollgruppe stieg die Symptomatik subjektiv und objektiv an (*orthostat. Dysregulation*: EU: 0 %, FU2: 7,1 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 1,0$  und *UMSARS I Item 9*: EU 7,1 % und FU2: 14,3 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 1,0$ ) (vgl. Tabelle 6). Die Anzahl und der Verlauf der objektiv betroffenen Personen ist in Abbildung 26 dargestellt.

Das Merkmal *Probleme beim Wasserlassen*, das durch *UMSARS I, Item 10* abgefragt wurde, trennte die Gruppen zum Zeitpunkt der EU signifikant voneinander (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,001$ ) (vgl. Tabelle 7). Der Anteil der betroffenen Personen in der Kontrollgruppe verzeichnete einen leichten Anstieg, welcher durch eine einzelne Person bedingt war, während tendenziell ein Absinken der Häufigkeit in der HR-Gruppe (EU: 47,3 %, FU2: 36,1%, Mc-Nemar-Test:  $p = 0,42$ ) und PD-Gruppe (EU: 64,3 % und FU2: 42,9% und Mc-Nemar-Test:  $p = 0,51$ ) von EU zu FU2 zu beobachten war (vgl. Abbildung 26 und Tabelle 7). Dennoch veränderte sich der Median der Kontroll- und HR-Gruppe im Verlauf nicht bzw. nur geringfügig in der PD-Gruppe (0,5 Punkte) (vgl. Tabelle 12 im Anhang).

Das Merkmal *Störung der Sexualfunktion* blieb in der Häufigkeit zu beiden Zeitpunkten EU und FU2 in allen Gruppen stabil (PD: 28,1 %, HR: 36,1 %, Kontrollgruppe: 14,3 %, Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,32$ ) (vgl. Tabelle 7). Die einzige Auffälligkeit bestand darin, dass mehr Probanden der HR-Gruppe unter dieser Störung litten als PD-Patienten (vgl. Abbildung 26, Tabelle 6).

Das Merkmal *Obstipation* zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder im zeitlichen Verlauf innerhalb der Gruppen auf. Beobachtet werden konnte lediglich eine Tendenz der Kontrollgruppe im Sinne von einer im Verlauf steigenden Anzahl von Probanden, die am Symptom *Obstipation* litten (EU: 7,1 %, FU2: 14,3 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 1,0$ ) oder das *subjektive Gefühl der Obstipation* zeigten (EU: 7,1 %, FU2: 21,4 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 0,5$ ). Bei den HR-Probanden verhielten sich diese Parameter gegenläufig: Die Zahl der Probanden, die am Symptom *Obstipation* litten, nahm ab (EU 25,0 %, FU2: 16,7 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 0,25$ ), ebenso gaben weniger Personen das *subjektive Gefühl der Obstipation* an (EU 16,7 %, FU2: 13,9 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 1,0$ ) wobei im Verlauf mehr Probanden an einer *Stuhlfrequenz < 1 pro Tag* litten (EU: 11,1 %, FU2: 13,9 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 1,0$ ). Die PD-Gruppe verhielt sich in diesen Parametern weitgehend konstant, wies aber eine durchgängig größere Häufigkeit als die HR- oder Kontrollgruppe auf (Symptom Obstipation: EU und FU2: 28,6 %, Gefühl der Obstipation: EU und FU2: 21,4 %) (vgl. Tabelle 6, Abbildung 26).

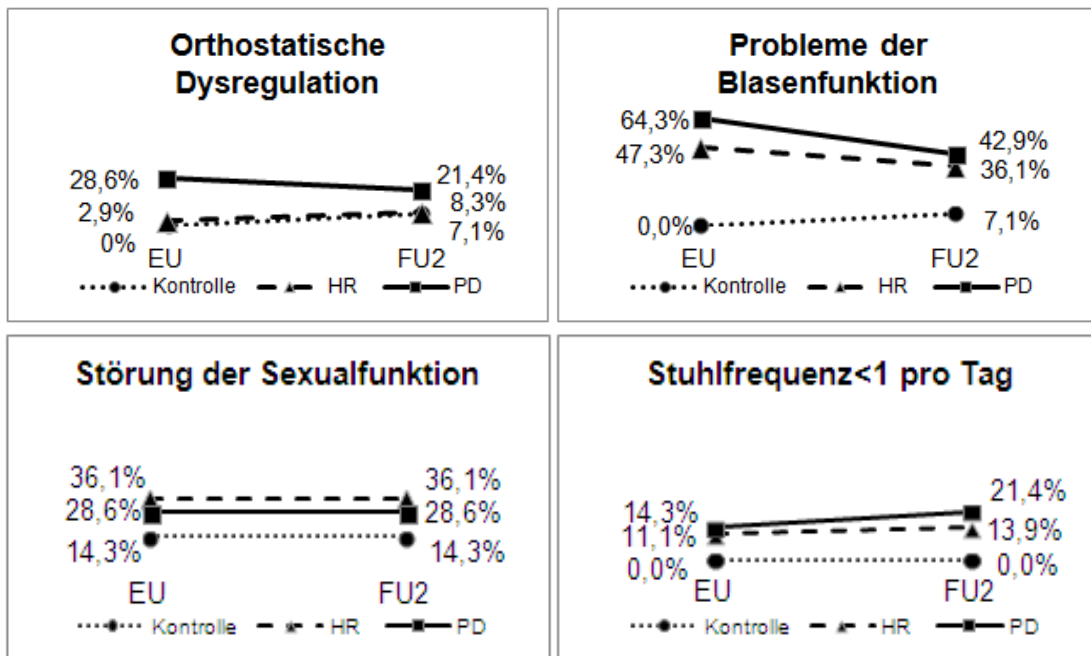


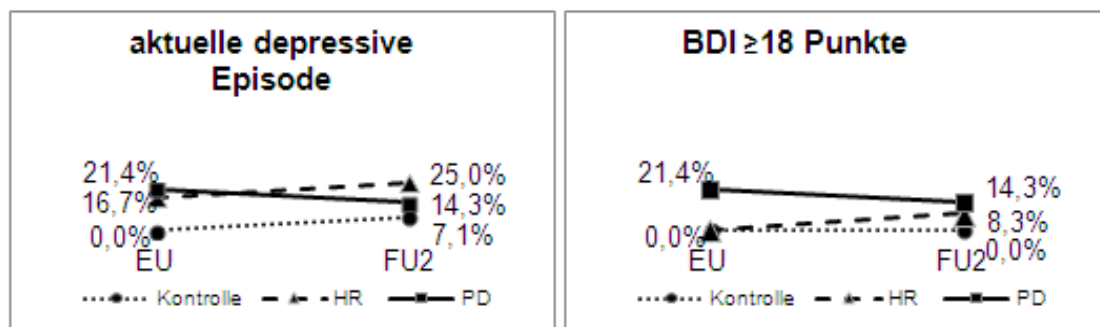
Abbildung 26: Veränderung der autonomen Funktion

Anzahl der Probanden in %; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe.

Als Fazit ist festzuhalten: Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen wiesen die Parameter des Symptomes „diastolischer Blutdruckabfall“ auf. Im zeitlichen Verlauf kam es bei der PD-Gruppe zu einem Abfall des „diastolischen Blutdruckes beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen“, während bei der HR-Gruppe ein signifikanter Anstieg zu beobachten war. In der PD- und HR-Gruppe wurde eine Diskrepanz der subjektiven Angabe von „orthostatischen Symptomen“ und den objektiven Werten gefunden. Die Zahl der Personen mit „Störungen der Blasenfunktion“ verringerte sich in der PD- und HR-Gruppe von EU zu FU2. Die Parameter „Sexualfunktion“ und „Obstipation“ waren weitgehend stabil mit der Besonderheit, dass HR- Probanden am häufigsten von einer Störung des Symptoms „Sexualfunktion“ betroffen waren.

### 3.4.4 Depression

Bei Betrachtung der *Lebenszeitprävalenz einer Depression* zum Zeitpunkt der EU fiel auf, dass die Personen mit diesem Merkmal am häufigsten in der PD-Gruppe (50,0 %), am zweithäufigsten in der HR-Gruppe (32,5 %) und am wenigsten in der Kontrollgruppe (14,3 %) zu finden waren, der Unterschied aber keine Signifikanz erreichte (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,12$ ) (vgl. Tabelle 4). Im *BDI* trennte ein *Punktwert  $\geq 18$*  die drei Gruppen zum Zeitpunkt der EU signifikant voneinander (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,004$ ), jedoch war dies zum Zeitpunkt der FU2 nicht mehr der Fall (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,36$ ) (vgl. Tabelle 8). Die Änderungen zwischen der EU und FU2 bezüglich der Häufigkeit einer *aktuellen depressiven Episode* und einem Testergebnis des *BDI  $\geq 18$  Punkte* gab, waren nicht signifikant (Mc-Nemar-Test:  $p > 0,25$ ) (vgl. Tabelle 8, Abbildung 27).



**Abbildung 27: Veränderung der Stimmung**

Anzahl der Probanden in %; BDI: Becks Depression Inventar; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe.

### 3.4.5 Schlaf

Die Analyse der Schlafparameter wies keine signifikanten Gruppen- oder Verlaufsunterschiede auf (vgl. Tabelle 8). Der bereits häufig bei anderen Parametern beobachtete Trend, dass der prozentuale Anteil der betroffenen Probanden der HR-Gruppe zwischen denen der beiden anderen Gruppen lag, war auch im Parameter *RBDSQ* > 5 zu finden (vgl. Abbildung 28). Dieser Parameter legt den Verdacht auf das Vorliegen eines RBD nahe. Die deutlichste Veränderung zwischen EU und FU2 betraf das Merkmal *Durchschlafstörungen* (*PDSS Item 3*) (vgl. Abbildung 28): in der PD-Gruppe konnte ein Abfall verzeichnet werden, der annähernd signifikant war (EU: 57,1 %, FU2: 21,4 %,  $p = 0,06$ ) (vgl. Tabelle 8).

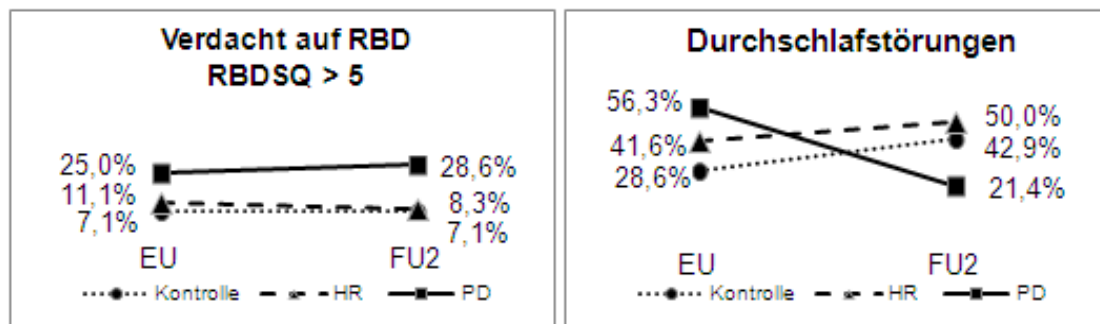


Abbildung 28: Veränderung des Schlafes

Anzahl der Probanden in %; RBD: REM-Sleep-Behaviour-Disease; RBDSQ: RBD-Screening-Questionnaire; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe.

Als Fazit ist festzuhalten: Der Parameter „BDI  $\geq$  18 Punkte“ trennte die Gruppen zum Zeitpunkt der EU signifikant voneinander. Die Anzahl der Personen der HR-Gruppe stieg in den Parametern „BDI  $\geq$  18 Punkte“ und „aktuelle Depression“ tendenziell an. In der PD-Gruppe fiel zwischen der EU und FU2 die Zahl der Personen mit dem Symptom einer „Durchschlafstörung“ fast signifikant ab ( $p = 0,06$ ), während in der HR- und Kontrollgruppe im Verlauf tendenziell mehr Personen darüber berichteten.



Tabelle 8: Depression und Schlafstörungen

Depression und Schlafstörungen											
Variable	Kontrolle			HR			PD			p-Wert**	
	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl, n	14	14		36	36		14	14			
<b>Depression</b>											
aktuelle depressive Episode, n(%)	0(0)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	6(16,7)	9(25,0)	0,38 <sup>3</sup>	3(21,4)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	0,21 <sup>1</sup>	0,31 <sup>1</sup>
BDI ab 12 Punkte, n(%)	1(7,1)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	6(16,7)	8(22,2)	0,63 <sup>3</sup>	4(28,6)	6(42,9)	0,5 <sup>3</sup>	0,32 <sup>1</sup>	0,08 <sup>1</sup>
BDI ab 18 Punkte, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	0(0)	3(8,3)	0,25 <sup>3</sup>	3(21,4)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	<b>0,004<sup>1</sup></b>	0,36 <sup>1</sup>
<b>REM-Schlafstörung</b>											
RBD SQ Score Med(Sp)	1,5(0-7)	1(0-5)	0,14 <sup>4</sup>	2(0-7)	2(0-9)	0,32 <sup>4</sup>	3(1-8)	3(0-11)	0,72 <sup>4</sup>	0,06 <sup>1</sup>	0,12 <sup>2</sup>
RBDSQ>5 (Verdacht auf RBD), n(%)	1(7,1)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	4(11,1)	3(8,3)	1,0 <sup>3</sup>	3(21,4)	4(28,6)	1,0 <sup>3</sup>	0,48 <sup>1</sup>	0,12 <sup>1</sup>
<b>allgemeine Schlafstörungen</b>											
PDSS Gesamtscore	66,5(55-72)	67(53-71)	0,53 <sup>4</sup>	65,5(48-72)	65(48-71)	0,13 <sup>4</sup>	63(39-72)	61(40-73)	0,43 <sup>4</sup>	0,30 <sup>1</sup>	0,19 <sup>2</sup>
<b>allgemeine Schlafqualität</b>											
PDSS Item 1 Score	4,5(3-5)	4,5(3-5)	0,41 <sup>4</sup>	4(1-5)	4(1-5)	0,19 <sup>4</sup>	4(3-5)	4(3-5)	0,61 <sup>4</sup>	0,38 <sup>1</sup>	0,31 <sup>2</sup>
beeinträchtigt, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	5(13,9)	1(2,8)	0,13 <sup>3</sup>	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	0,12 <sup>1</sup>	0,67 <sup>1</sup>
<b>Einschlafstörungen</b>											
PDSS Item 2 Score	4(2-5)	4(2-5)	0,43 <sup>4</sup>	4(1-5)	4(1-5)	0,30 <sup>4</sup>	4(2-5)	4(3-5)	0,63 <sup>4</sup>	0,70 <sup>1</sup>	0,87 <sup>2</sup>
beeinträchtigt, n(%)	1(7,1)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	5(13,9)	4(11,1)	1,0 <sup>3</sup>	1(7,1)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	0,69 <sup>1</sup>	0,42 <sup>1</sup>
<b>Durchschlafstörungen</b>											
PDSS Item 3 Score	3(1-5)	4(1-5)	0,89 <sup>4</sup>	3(1-5)	2,5(1-5)	0,34 <sup>4</sup>	2(1-5)	3(1-5)	0,09 <sup>4</sup>	0,46 <sup>1</sup>	0,19 <sup>2</sup>
beeinträchtigt, n(%)	4(28,6)	6(42,9)	0,63 <sup>4</sup>	15(41,6)	18(50,0)	0,55 <sup>3</sup>	8(57,1)	3(21,4)	0,06 <sup>3</sup>	0,31 <sup>1</sup>	0,19 <sup>1</sup>

n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; M(Sp): Median und Spannweite; HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe  
 EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; BDI: Becks Depression Inventar; RBDSQ: Rem-Sleep-Behaviour-Screening-  
 Questionnaire; PDSS: Parkinson's Disease Rating Scale; <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup>Kruskal-Wallis-Test; <sup>3</sup>McNemar-Test; <sup>4</sup>Wilcoxon-Test; p-Wert\*\*: Vergleich der Gruppen  
 Kontrolle-HR-PD.;

### 3.4.6 Neuropsychologisches Profil

Das neuropsychologische Profil wurde in zwei Abschnitten analysiert. Zuerst erfolgte die Betrachtung der Gesamtgruppe und nachfolgend die der Subgruppen mit Probanden, die Werte unterhalb des 16. Prozentranges aufwiesen, was auf eine kognitive Leistung unterhalb der Norm hindeutet (vgl. Kapitel 2.2.7).

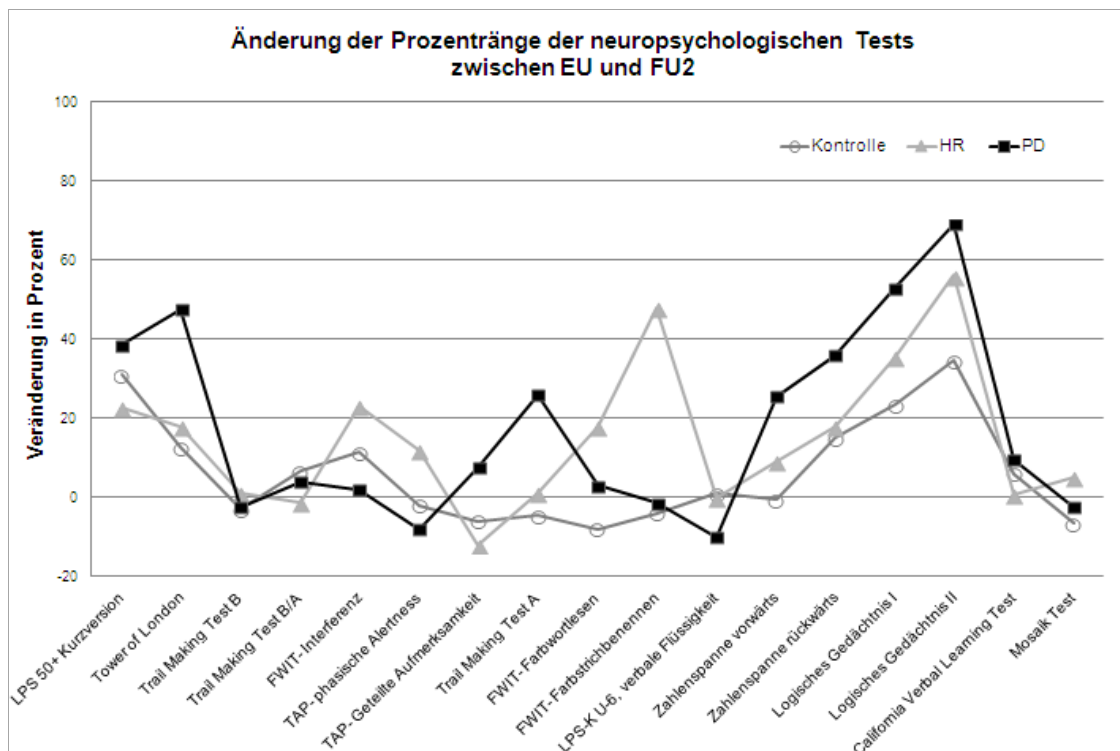
#### Die Gesamtgruppe

In den meisten Tests fiel eine Verbesserung der Werte in den Gruppen im zeitlichen Verlauf zwischen EU und FU2 auf. Die Veränderungen nahmen häufig signifikante Werte an (Konkretisierung siehe weiter unten im Text), wobei dies mit einer Ausnahme (PD-Gruppe: *Zahlenspanne vorwärts*, EU = 78,5, FU2 = 53,  $p = 0,04$ ) nur Verbesserungen waren. In allen drei Gruppen verbesserte sich das *allgemeine kognitive Leistungsniveau* (Wilcoxon-Test: PD:  $p = 0,002$ , HR:  $p < 0,001$ ; Kontrolle:  $p = 0,001$ ) zwischen der EU und FU2.

Die PD-Gruppe verbesserte sich zwischen den Zeitpunkten EU und FU2 in den Domänen *Exekutivfunktion* (*Tower of London*: Wilcoxon-Test:  $p = 0,003$ ), *Zahlenspanne* (*Zahlenspanne rückwärts*: Wilcoxon-Test:  $p = 0,02$ ) und *Gedächtnis* (*CVLT*, *Logisches Gedächtnis I und II*, Wilcoxon-Test:  $p \leq 0,006$ ). Als einzige Gruppe war bei ihr in der Domäne *Zahlenspanne* eine signifikante Verschlechterung der Ergebnisse des Tests *Zahlenspanne vorwärts* zu finden (Wilcoxon-Test:  $p = 0,04$ ).

In der HR-Gruppe verbesserten sich zwischen der EU und FU 2 die Leistungen in den meisten Tests, die zu folgenden Domänen gerechnet wurden: *Exekutivfunktion* (*Tower of London*, *FWIT-Interferenz*, Wilcoxon-Test:  $p \leq 0,002$ ), *Psychomotorik* (*FWIT-Farbstrichbenennen*: Wilcoxon-Test:  $p = 0,02$ ), *Zahlenspanne* (*Zahlenspanne vorwärts*: Wilcoxon-Test:  $p = 0,05$ ), *Gedächtnis* (*CVLT*: Wilcoxon-Test:  $p = 0,42$ ; *Logisches Gedächtnis I und II*: Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ) und *Visuokonstruktion* (*Mosaik-Test*: Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ). In der Kontrollgruppe verbesserten sich die Tests der Domäne *Gedächtnis* (*CVLT*, *Logisches Gedächtnis I und II*: Wilcoxon-Test:  $p \leq 0,02$ ) zwischen der EU und FU2 auf signifikantem Niveau (vgl. Tabelle 13 im

Anhang). Zur Veranschaulichung der Zu- und Abnahme der Prozentränge dient Abbildung 29.



**Abbildung 29: Darstellung der Veränderungen der Gesamtgruppe.** Positive Werte entsprechen einer Verbesserung, negative Werte entsprechen einer Verschlechterung der Leistung der Prozentränge in den neuropsychologischen Tests.

EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease; PD-Gruppe; LPS: Leistungsprüfsystem; FWIT: Farb-Wort-Interferenzttest; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung.

### Die Subgruppe: Probanden < 16.Prozentrang

Die Analyse der Probanden < 16.PR bildete den Anteil der Personen und deren Veränderung zwischen EU zu FU2 ab, die Testwerte unterhalb der Norm aufzeigten, unabhängig von den fast ausschließlich signifikanten Verbesserungen der Gesamtgruppe.

Die PD-Gruppe wies zwischen EU und FU2 tendenziell eine Abnahme der Probanden < 16.PR in der Domäne *Gedächtnis* bei den Untertests *Logisches Gedächtnis I* (Mc-Nemar-Test:  $p = 0,06$ ) und *CVLT* (Mc-Nemar-Test:  $p = 0,13$ ), jedoch beide ohne Signifikanz. Ein tendenzieller Anstieg in dieser Domäne zeichnete sich jedoch für den Untertest *Logisches Gedächtnis II ab* (Mc-Nemar-Test:  $p = 0,06$ ) (vgl. Tabelle 9).

Die HR-Gruppe wies in der Domäne *Aufmerksamkeit* die Tendenz auf, dass vom Zeitpunkt der EU zur FU2 mehr Probanden Ergebnisse  $< 16$ . PR erzielten (*TAP-Geteilte Aufmerksamkeit*: EU = 17,1 %, FU2 = 36,1 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 0,07$ ) (vgl. Tabelle 9). Die Domäne *Gedächtnis* verhielt sich heterogen: Im Test *Logisches Gedächtnis I* kam es zu einem signifikanten Abfall der Häufigkeit von Personen mit Beeinträchtigungen in diesem Bereich (McNemar-Test:  $p = 0,03$ ), während es im Test *Logisches Gedächtnis II* zu einer signifikant Zunahme der Häufigkeit kam (McNemar-Test:  $p = 0,03$ ). Im *CVLT* lag trotz gleichbleibendem Probandenanteil von 25 % ein signifikantes Ergebnis vor (McNemar-Test:  $p = 0,004$ ). Letzteres erklärt sich dadurch, dass nur vier der Probanden zu beiden Zeitpunkten einen Wert unterhalb der Cut-Off-Grenze zeigten und bei der FU2 fünf Teilnehmer nicht mehr in den Cut-Off-Bereich fielen, während sich fünf Teilnehmer verschlechterten.

Die Kontrollgruppe zeigte tendenziell ein Absinken der Häufigkeit der Probanden, die zwischen EU und FU 2 Einschränkungen im *CVLT* aufwiesen (EU: 42,9 %, FU2: 7,1 %, Mc-Nemar-Test:  $p = 0,06$ ) (vgl. Tabelle 9).

*Als Fazit ist festzuhalten: Bei der Betrachtung der Gesamtgruppe fiel, mit einer Ausnahme, eine durchgängige Verbesserung aller drei Gruppen in den verschiedenen Domänen der Kognition auf. Die Analyse der Subgruppe mit Personen, die Testwerte  $< 16$ . Prozentrang erzielten, deckte dagegen auf, dass in der PD-Gruppe in der Domäne „Gedächtnis“ (Untertests „Logisches Gedächtnis I“ und „CVLT“) tendenziell weniger Personen Testwerte  $< 16$ . Prozentrang aufwiesen, während tendenziell mehr Personen im Test „Logisches Gedächtnis II“ Werte  $< 16$ . Prozentrang erzielten. In der HR-Gruppe konnten hingegen signifikante Veränderungen in der Domäne „Gedächtnis“ im Zeitraum zwischen EU und FU2 beobachtet werden: ein Absinken der Häufigkeit betroffener Personen im Untertest „Logisches Gedächtnis I“, einen Anstieg der Häufigkeit im Untertest „Logisches Gedächtnis II“ sowie ein tendenzieller Anstieg der Häufigkeit in der Domäne „Aufmerksamkeit“.* :

Tabelle 9: Kognitive Funktion: Probanden < 16. Prozentrang

Kognitive Funktion: Probanden < 16. Prozentrang											
Variable	Kontrolle			HR			PD			p-Wert**	
	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl, n	14	14		36	36		14	14			
<b>Allgemeines kognitives Leistungsniveau</b>											
LPS 50+ Kurzversion, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	2(5,6)	0(0)	0,5 <sup>3</sup>	0(0)	0(0)	0,5 <sup>3</sup>	0,45 <sup>1</sup>	-
<b>Exekutivfunktion</b>											
Tower of London, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	0(0)	0(0)	1 <sup>3</sup>	2(14,3)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	<b>0,03<sup>1</sup></b>	-
Trail Making Test B, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	2(5,6)	1(2,8)	1,0 <sup>3</sup>	1(7,1)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	0,63 <sup>1</sup>	0,14 <sup>1</sup>
Trail Making Test B/A, n(%)	1(7,1)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	3(8,3)	1(2,8)	0,5 <sup>3</sup>	0(0)	1(7,1)	0,5 <sup>3</sup>	0,54 <sup>1</sup>	0,55 <sup>1</sup>
FWIT- Interferenz, n(%)	1(7,1)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	12(33,3)	7(19,4)	0,13 <sup>3</sup>	4(28,6)	2(14,3)	0,5 <sup>3</sup>	0,17 <sup>1</sup>	0,86 <sup>1</sup>
<b>Aufmerksamkeit</b>											
TAP- phas. Alertness, n(%)	1(7,1)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	7(20,0)	6(17,1)	1,0 <sup>3</sup>	2(14,3)	2(15,4)	1,0 <sup>3</sup>	0,53 <sup>1</sup>	0,97 <sup>1</sup>
TAP- Geteilte Aufmerksamkeit, n(%)	1(7,1)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	6(17,1)	13(36,1)	0,07 <sup>3</sup>	4(28,6)	1(7,7)	0,38 <sup>3</sup>	0,33 <sup>1</sup>	0,07 <sup>1</sup>
<b>Psychomotorik</b>											
Trail Making Test A, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	2(5,6)	0(0)	0,5 <sup>3</sup>	1(7,1)	1(7,3)	0,63 <sup>3</sup>	0,63 <sup>1</sup>	0,16 <sup>1</sup>
FWIT- Farbwortlesen, n(%)	1(7,1)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	14(38,9)	10(27,8)	0,29 <sup>3</sup>	6(42,9)	4(28,6)	0,25 <sup>3</sup>	0,07 <sup>1</sup>	0,27 <sup>1</sup>
FWIT- Farbstrichbenennen, n(%)	3(21,4)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	14(38,9)	10(27,8)	0,22 <sup>3</sup>	4(28,6)	7(50)	0,25 <sup>3</sup>	0,46 <sup>1</sup>	0,11 <sup>1</sup>
LPS-K U-6, verbale Flüssigkeit, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	1(2,8)	1(2,8)	1,0 <sup>3</sup>	1(7,1)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	0,55 <sup>1</sup>	0,67 <sup>1</sup>
<b>Zahlenspanne</b>											
Zahlenspanne vorwärts, n(%)	2(14,3)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	5(13,9)	2(5,6)	0,38 <sup>3</sup>	1(7,1)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	0,69 <sup>1</sup>	0,58 <sup>1</sup>
Zahlenspanne rückwärts, n(%)	4(28,6)	4(28,6)	1,0 <sup>3</sup>	8(22,2)	4(11,1)	0,29 <sup>3</sup>	4(28,6)	2(14,3)	0,63 <sup>3</sup>	0,84 <sup>1</sup>	0,31 <sup>1</sup>
<b>Gedächtnis</b>											
Logisches Gedächtnis I, n(%)	2(14,3)	1(7,1)	1,0 <sup>3</sup>	8(22,2)	2(5,6)	<b>0,03<sup>3</sup></b>	5(35,7)	0(0)	0,06 <sup>3</sup>	0,40 <sup>1</sup>	0,63 <sup>1</sup>
Logisches Gedächtnis II, n(%)	3(21,4)	2(14,3)	1,0 <sup>3</sup>	0(0)	2(5,6)	<b>0,02<sup>3</sup></b>	0(0)	1(7,1)	0,06 <sup>3</sup>	0,16 <sup>1</sup>	0,58 <sup>1</sup>
California Verbal Learning Test, n(%)	6(42,9)	1(7,1)	0,06 <sup>3</sup>	9(25)	9(25,0)	<b>0,004<sup>3</sup></b>	9(64,3)	4(28,6)	0,13 <sup>3</sup>	<b>0,03<sup>1</sup></b>	0,31 <sup>1</sup>
<b>Visuokonstruktion</b>											
Mosaik Test, n(%)	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	0(0)	0(0)	1,0 <sup>3</sup>	-	-

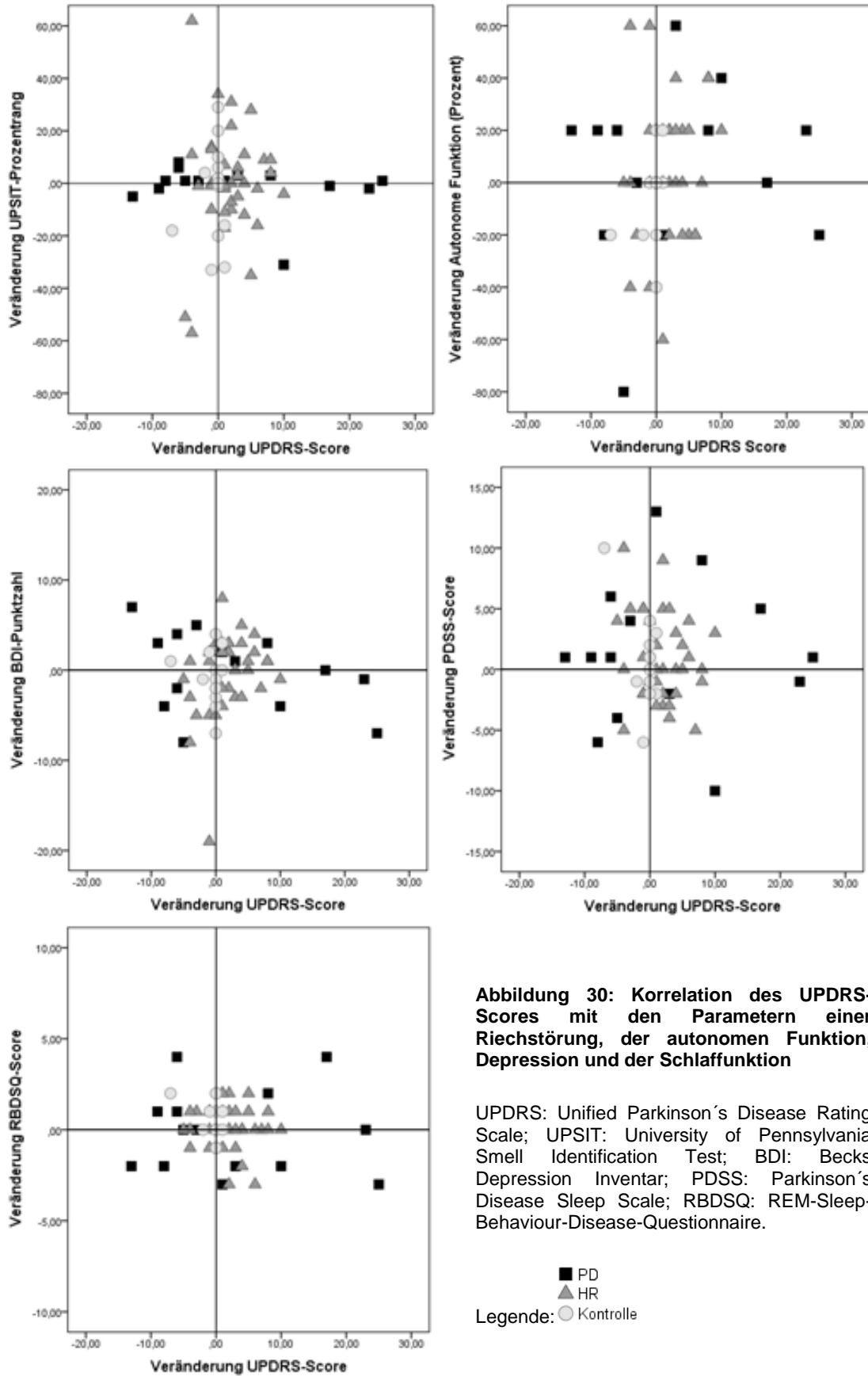
n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; M(Sp): Median und Spannweite, LPS: Leistungsprüfsystem; FWIT: Farb-Wort-Interferenztest; U-6: Untertest 6; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup>Kruskal-Wallis-Test; <sup>3</sup>McNemar-Test; <sup>4</sup>Wilcoxon-Test; p-Wert\*\*: Vergleich der Gruppen Kontrolle-HR-PD

### 3.5 Assoziation der Veränderung motorischer und nicht-motorischer Merkmale

Um eine genauere Aussage über die Veränderung der klinischen Marker zu treffen, wurden die Differenzwerte zwischen EU und FU2 (FU2 minus EU) des *UPDRS-Scores* mit weiteren klinischen Merkmalen in Beziehung gesetzt. Das Augenmerk lag auf der Verschlechterung im *UPDRS-Score* bei gleichzeitiger Verschlechterung weiterer klinischer Marker (jeweils linker unterer Quadrant, vgl. Abbildung 30 und Abbildung 31). Die Aufschlüsselung der Personen, die im linken unteren Feld zu finden waren, brachte zum Vorschein, dass es sich stets um die gleichen Personen handelte, die in mehreren Bereichen Auffälligkeiten im Sinne einer Leistungsverschlechterung zeigten. Eine Aufschlüsselung der klinischen Merkmale mit den zugehörigen ID-Nummern gibt Tabelle 10. Eine Person der HR-Gruppe (ID 34) entwickelte im Verlauf der Studie PD. Hier verschlechterten sich in zwei Jahren acht von zehn dargestellten klinischen Merkmalen.

Die PD-Patienten wiesen insgesamt die größten Veränderungen des *UPDRS-Scores* zwischen den beiden Untersuchungen auf (Verschlechterung max. - 13, Verbesserung max. 7 Punkte), während die Veränderungen in der HR-Gruppe geringer ausfielen (Verschlechterung max. - 5, Verbesserung max. 9 Punkte).

Die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $\delta$ ) stellte sich folgendermaßen dar: die Kontrollgruppe zeigte positive Korrelationen mit dem *UPDRS-Score* in den Domänen *Autonome Dysfunktion* ( $\delta = -0,53$ ,  $p = 0,05$ ) sowie *Gedächtnis* ( $\delta = -0,66$ ,  $p = 0,01$ ). Das bedeutet, dass es bei einer Verschlechterung des *UPDRS-Scores* ebenfalls zu Verschlechterungen der *Autonomen Dysfunktion* sowie zu einer Verschlechterung der *Gedächtnisleistung* kam. Bei der gemeinsamen Betrachtung der HR- und Kontrollgruppe zeigte das Merkmal *Depression*, das anhand des BDI erfasst wurde, eine signifikante Korrelation zum *UPDRS-Score* ( $\delta = -0,30$ ,  $p = 0,04$ ). Eine Verschlechterung im *BDI* korrelierte also mit einer motorischen Verschlechterung im *UPDRS-Score*. In der PD-Gruppe waren keine Signifikanzen vorhanden.



**Abbildung 30: Korrelation des UPDRS-Scores mit den Parametern einer Riechstörung, der autonomen Funktion, Depression und der Schlaffunktion**

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; BDI: Beck's Depression Inventar; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; RBDSQ: REM-Sleep-Behaviour-Disease-Questionnaire.

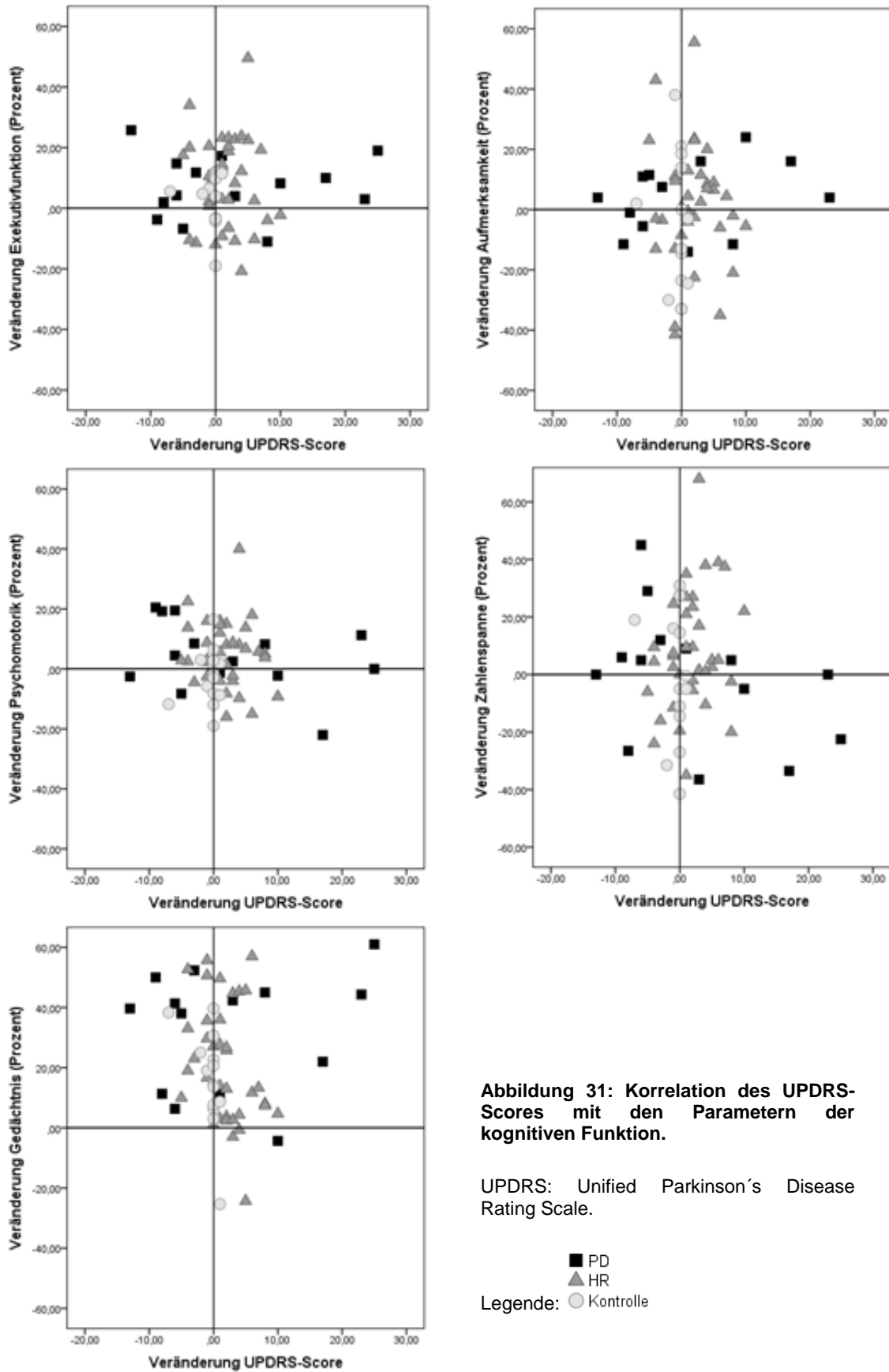


Abbildung 31: Korrelation des UPDRS-Scores mit den Parametern der kognitiven Funktion.

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.



Tabelle 10: Darstellung der Verschlechterung einzelner IDs

Verschlechterung von UPDRS-Score und weiteren klinischen Merkmalen Aufschlüsselung nach ID																						
ID	Kontrolle				HR										PD							
	38	20	37	Anzahl	50	16	361	29	49	40	34	47	358	Anzahl	9	26	44	6	3	17	8	Anzahl
Alter Zeitpunkt EU	56	57	78	3	56	60	62	64	65	67	68	70	71	9	52	55	55	66	66	71	76	7
<b>klinisches Merkmal</b>																						
UPDRS-Score	-2	-1	-7	3	-1	-5	-4	-1	-4	-1	-3	-4	-1	9	-3	-9	-8	-6	-5	-6	-13	7
<b>Riechfunktion</b>																						
UPSIT PR		-33	-18	2	-10	-51	-57	-1			-1			5		-2					-5	2
<b>Autonome Funktion</b>																						
autonome Dysfunktion (%)	-20,0		-20,0	2	-40,0				-40,0		-20,0			3			-2,0		-80,0			2
<b>Depression</b>																						
BDI-Punktzahl	-1			1	-19	-1	-3		-8	-5	-5			6			-4		-8	-2		3
<b>Schlafverhalten</b>																						
RBDSQ-Score				0	-1							-1		2			-2				-2	2
PDSS-Score	-1	-6		2	-2		-5						-2	3			-6		-4			2
<b>Neuropsychologisches Profil</b>																						
Exekutivfunktion (%)				0							-11,5	-10,5		2		-3,8			-67,5			2
Aufmerksamkeit (%)	-30,0			1			-13,0	-13,0		-41,5	-3,5	-3,0		5		-11,5	-1,0	-5,5				3
Psychomotorik (%)		-5,8	-11,8	2				-2,5			-4,5			2					-8,3		-2,5	2
Zahlenspanne (%)	-31,5			1	-11,5	-6,0					-16,0	-24,0		4			-26,5					1
Gedächtnis (%)				0										0								0
<b>Anzahl Domänen</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>-</b>

PD: EU. Erstuntersuchung; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; PR: Prozentrang; BDI: Becks Depression Inventar; RBDSQ: REM-Sleep-Behaviour-Screening-Questionnaire; PDSS: Parkinson's Disease Rating Scale; HR: Hochrisikoprobanden; PD: Parkinson's Disease: Parkinson-Patienten; 1Chi-Quadrat-Test; 2Kruskal-Wallis-Test; 3McNemar-Test; 4Wilcoxon-Test.

## 4 Diskussion

Die Erforschung der Parkinson-Erkrankung verzeichnet zunehmend Fortschritte. Die gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen einen Einblick in die Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes und deren Entstehung (Berg et al., 2013). Das Wissen über den Verlauf der prämotorischen Phase könnte es ermöglichen, die PD-Diagnose früher zu stellen und dadurch neue therapeutische und mögliche neuroprotektive Verfahren anzuwenden (Olanow & Obeso, 2012).

Im ersten Teil werden die Ergebnisse diskutiert, die anhand der Analyse der Sensitivität, Spezifität, Trennschärfe und ROC-Analyse Unterschiede zwischen der PD- und der Kontrollgruppe aufzeigen. Dies waren neben den motorischen Merkmalen im Besonderen die *Riechfunktion*, die *Blasenfunktion*, die Erfassung einer *Depression* anhand des *BDI* sowie einer *REM-Schlafstörung* anhand des *RBDSQ* und ausgewählte Domänen der *neuropsychologischen Testung*.

In einem zweiten Teil werden die Veränderungen der klinischen Merkmale in der Hochrisikogruppe besprochen, die in einem relativ kurzen Zeitraum eine Veränderung aufweisen, und die mit einer motorischen Verschlechterung assoziiert waren. Es gab signifikante Verbesserungen der Leistungen in den *Riechtests* und der *neuropsychologischen Testung*, die z.B. Ausdruck eines Lerneffekts sein könnten. Veränderungen im Sinne einer Verschlechterung wiesen die Domänen der *autonomen Funktion*, *Depression* und *RBD* auf. Zudem stellte sich heraus, dass insbesondere schlechtere Ergebnisse in Tests der Kognition (Ergebnisse  $< 16$ . *PR*) mit einer Verschlechterung in der motorischen Leistung (*UPDRS-Score*) assoziiert waren.

Zum Schluss werden die Ergebnisse dann in den Kontext eines neuen Modells gestellt, bei dem sich die motorischen Symptome möglicherweise in einem ähnlichen Zeitrahmen wie die prämotorischen Symptome entwickeln, durch ausgeprägte Kompensationsmechanismen aber zunächst nur die prämotorischen Symptome im Vordergrund stehen.

#### 4.1 Fragestellung I

**Welche klinischen Merkmale sind in der Gruppe Parkinson-Erkrankter in der Prodromalphase der Parkinson-Erkrankung besonders ausgeprägt und ermöglichen eine Abgrenzung von der Kontrollgruppe und dadurch vom Alterungsprozess?**

Vorbemerkung: Anhand dieser Fragestellung sollen Merkmale herausgearbeitet werden, die es ermöglichen, die Prodromalphase der PD vom Alterungsprozess abgrenzen. Dies soll die Grundlage dafür bilden, um in einem weiteren Schritt die Merkmale von Personen mit einem Hochrisikoprofil für die Erkrankung besser einordnen zu können (im Sinne einer Bewertung, ob das Auftreten eines Merkmals eher für Entwicklung des Vollbildes der Erkrankung spricht, oder ob ein Merkmal Ausdruck des Alterungsprozesses ist). Der direkte Vergleich der PD-Gruppe mit der HR-Gruppe ist an dieser Stelle nicht erfolgt, da innerhalb der zweiten Fragestellung indirekt darauf eingegangen wird, wie sich die Merkmale HR-Gruppe im Verlauf zweier Jahre entwickeln, und ob sich die Merkmale der HR-Gruppe an die Ausprägung der Merkmale der PD-Patienten annähern.

##### Motorische Prodromalmarker

In der hier vorliegenden Studie konnten PD-Patienten von der Kontrollgruppe anhand der motorischen Merkmale gut abgegrenzt werden ( $TS > 0,9$ ), wobei das Merkmal *posturale Instabilität* als Ausnahme eine weniger gute Abgrenzung zuließ ( $TS = 0,53$ ).

Motorische und nicht-motorische Zeichen sind ein Merkmal von PD, sie können aber auch Teil des normalen Alterungsprozesses sein. So weisen bis zu 40 % der Personen bis 85 Jahre leichte motorische Parkinsonzeichen auf (Bennett et al., 1996; Louis & Bennett, 2007; Buchman et al., 2012). Dies zeigt deutlich, dass eine Assoziation des Auftretens leichter motorischer Merkmale zum Alter vorliegt (Ross et al., 2004; Louis & Bennett, 2007). Als neuropathologisches Korrelat konnte bei diesen Personen eine verminderte Neuronendichte in der SN (Ross et al., 2004) sowie zum Teil Lewy-Pathologie gefunden werden (Buchman et al., 2012). Somit ist die leichte Ausprägung

dieses Merkmals zumindest zum Teil auf PD-spezifische neuropathologische Prozesse zurückzuführen.

Krishnan und Kollegen (Krishnan et al., 2011) beobachteten beim Vergleich einer PD- und Kontrollgruppe, dass zwar 68 % der gesunden Kontrollpersonen mindestens ein nicht-motorisches Symptom zeigten, also einzelne Merkmale der PD im Rahmen des „normalen“ Alterungsprozess auftreten können. Jedoch wiesen diese einen geringeren Schweregrad auf. Der Schweregrad der Symptomausprägung nahm bei den Kontrollpersonen mit dem Alter zu, während er in der PD-Gruppe mit der Schwere der Erkrankung (H&Y-Stadien) assoziiert war (Krishnan et al., 2011). Da eine hohe Prävalenz der Symptome allein aber nichts über die Spezifität für PD aussagt, bildeten die Autoren das Verhältnis der Prävalenz eines jeden Symptoms zwischen der PD- zur Kontrollgruppe, wodurch sie eine Aussage über die Spezifität der Merkmale für PD treffen konnten (Kim et al., 2013a).

Trotz der Manifestation von Symptomen bei gesunden Älteren gibt es also Anhalt für eine spezifische Ausprägung bei Parkinson-Erkrankten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können dies bestätigen. Die gute Abgrenzung der motorischen Symptome ( $p < 0,001$ ) ist durch die Auswahl der Probanden und der Gruppenzuordnung anhand der Ein- bzw. Ausschlusskriterien erklärbar. Die vergleichsweise geringen Werte des Merkmals *posturale Instabilität* sind darauf zurückzuführen, dass sich dieses Merkmal erst spät im Krankheitsverlauf manifestiert (Eggert et al., 2012; Postuma et al., 2012c), was möglicherweise durch einen Verlust von Kompensationsmechanismen im Übergang von Stadium H&Y 2 zu H&Y 3 erklärbar ist (McVey et al., 2013). Es ist anzunehmen, dass für die Entstehung der motorischen Symptome die  $\alpha$ -Synuclein-Pathologie der SN verantwortlich ist, die entsprechend dem Stadium 3 und 4 nach Braak et al. verarbeitet ist (Braak et al., 2003b) (vgl. Kapitel 1.2.2).

### Nicht-motorische Prodromalmarker zur Differenzierung der Prodromalphase von PD und Alterungsprozessen

Besonders für die Bereiche *Riechfunktion*, *Blasenfunktion*, *Depression*, das *Schlafverhalten* und für die *kognitiven Domänen* von *Exekutivfunktion*, *Psychomotorik* und *Aufmerksamkeit* war eine signifikante Abgrenzung der PD-Gruppe zu der Kontrollgruppe möglich. Die Beeinträchtigungen in diesen Bereichen stehen in Einklang mit aktuellen Befunden (Kim et al., 2013a; Khoo et al., 2013).

Insbesondere die Ergebnisse der **Riechprüfung** mittels *Sniffin´ Sticks-Test* und *UPSIT* erwiesen sich in der vorliegenden Studie als trennscharf zwischen PD-Patienten und Kontrollpersonen. Dieses Ergebnis wird bestätigt durch die Arbeit der Gruppe um Deeb (Deeb et al., 2010), die in ihrer Arbeit die hohe Sensitivität des *UPSIT-Tests* (SE = 86%) vergleichbar mit den Ergebnissen der DaT-SCAN-Untersuchung (SE = 92%) beschreiben. Die *Riechfunktion* war auch in anderen Studien mit weiteren nicht-motorischen Merkmalen assoziiert, die auch in der hier untersuchten PD-Kohorte gehäuft in diesen Personen pathologisch waren (*Depression*, *autonome* und *kognitive Funktion*) (Berendse et al., 2011; Parrao et al., 2012). Da das Riechvermögen eine Leistung vieler Strukturen wie den olfaktorischen Rezeptorneuronen über Neuronen im Nucleus olfactorius anterior bis hin zum olfaktorischen Kortex ist (Benarroch, 2010; Doty, 2012), ist eine Riechstörung möglicherweise nicht ausschließlich durch Beeinträchtigungen im Bulbus olfactorius verursacht. So gibt es Studien, die strukturelle Änderungen der weißen und grauen Substanz bei PD-Patienten in Arealen nachgewiesen haben, die an der Geruchsverarbeitung beteiligt sind (z.B. das limbische System, die Amygdala) (Wattendorf et al., 2009; Ibarretxe-Bilbao et al., 2010; Wu et al., 2011; Bohnen & Müller, 2013). Es gibt aber ebenso Hinweise, dass der Riechverlust bei gesunden älteren Personen im Rahmen eines neurodegenerativen Prozesses gedeutet werden kann, der mit Veränderungen in der Amygdala, entorhinalen und perirhinalen Kortex einhergeht (Cerf-Ducastel & Murphy, 2003, 2009; Segura et al., 2013). Basierend auf diesen Ergebnissen ist es denkbar, dass bei den PD-Patienten

die Lewy-Pathologie dazu beiträgt, dass dieses Merkmal häufiger als in der Kontrollgruppe auftritt (Ross et al., 2006).

Bezüglich der **autonomen Funktion** stellte sich besonders die Störung der *Blasenfunktion* als geeigneter Marker zur Abgrenzung der PD-Gruppe von Kontrollen dar ( $p < 0,004$ ). Die Arbeit von Krishnan und Kollegen (Krishnan et al., 2011) beschreibt, dass die Prävalenz der gestörten *Blasenfunktion* mit dem Schweregrad der Erkrankung (H&Y-Stadien) und dem Lebensalter assoziiert ist. Das bedeutet, dass die Störungen der *Blasenfunktion* nicht ausschließlich durch den PD-spezifischen Prozess verursacht sind, sondern auch durch den physiologischen Alterungsprozess bedingt sein können. PD-spezifische Prozesse der *Blasenfunktionsstörung*, die den Regelkreis der Blasenfunktion beeinträchtigen, scheinen sowohl zentral wie peripher zu liegen. Betroffen sind unter anderem das pontine Miktionszentrum, die Kerngebiete des Nucleus dorsalis vagus mit seinen parasympathischen Projektionsneuronen und die Nuclei im Rückenmark mit sympathischen Projektionsneuronen (Braak et al., 2004; Jain, 2011; Uchiyama et al., 2011; Del Tredici & Braak, 2012; Jost, 2013).

In der vorliegenden Arbeit basiert die Erfassung der *Blasenfunktion* auf den anamnestisch erhobenen Selbstauskünfte der Probanden. Es gibt Evidenz dafür, dass geringgradige Probleme der *Blasenfunktion* von den Personen nicht bemerkt werden und nur mittels einer urodynamischen Untersuchung aufgedeckt werden können (Uchiyama et al., 2011). Im klinischen Alltag scheint die alleinige Anamnese einer *Blasenfunktionsstörung* in Anbetracht der unangenehmen Untersuchung jedoch eine ausreichende Alternative zu sein.

Ebenso ist die Erhebung der **orthostatischen Dysfunktion** durch das einfache Verfahren der Blutdruckmessung objektivierbar und für die Integration in den klinischen Ablauf geeignet. Weitere Aspekte der orthostatischen Hypotension werden im Kapitel 4.3 besprochen.

Autonome Funktionsstörungen können auch den Schlaf Parkinson-Erkrankter stören. Die beiden Gruppen um Videnovic und Diederich (Diederich & McIntyre, 2012; Videnovic & Golombek, 2013) erstellten jeweils ein Modell, das eine multifaktorielle Genese der **Schlafstörungen** bei PD

beschreibt. Beide Modelle beziehen PD-assoziierte Symptome wie Depression, autonome Funktionsstörungen, psychotische Symptome, Nebeneffekte von Medikamenten und primäre Schlafstörungen wie RBD als Ursachen mit ein. Das bedeutet, dass Schlafstörungen vielfältige Ursachen zugrunde liegen können. Im Mittelpunkt steht ein neurodegenerativer Prozess mit Änderungen in schlaf-assoziierten regulatorischen Zentren im Hirnstamm, die mit den durch Braak beschriebenen Veränderungen übereinstimmen (Braak et al., 2003a). Die Arbeit von Videnovic liefert zudem eine ausführliche Übersicht über Änderungen des zirkadianen Rhythmus, die durch Dopamin auf molekularer Ebene vermittelt werden (Videnovic & Golombek, 2013). In diese Modelle der multifaktoriellen Genese lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gut integrieren, da die PD-Patienten am häufigsten von *Durchschlafstörungen* berichteten, wobei nur bei einem kleineren Anteil der Verdacht auf einen *RBD* bestand. Da in der PD-Gruppe die Prävalenz der *autonomen Dysfunktion* und *Depression* ebenfalls erhöht ist, ist es naheliegend, dass ein Teil der *Durchschlafstörungen* auch durch diese weiteren Symptome verursacht ist, was die Multifaktorialität der oben genannten Modelle bestätigt. Was die primären Schlafstörungen betrifft, gelten Veränderungen des **REM-Schlafverhaltens** als häufiges und sehr spezifisches Merkmal neurodegenerativer Erkrankungen (Sixel-Doring et al., 2011; Diederich & McIntyre, 2012; Postuma et al., 2013a). In der hier durchgeführten Studie konnten die PD-Patienten anhand der ROC-Analyse des *RBDSQ* gut von der Kontrollgruppe abgegrenzt werden ( $p = 0,025$ ). Den Nutzen dieses Fragebogens in der Schlafdiagnostik beschreibt auch eine Studie der Gruppe um Chahine und Mitarbeiter (Chahine et al., 2013).

Da die Untersuchung auf das Vorliegen einer **Depression** anhand des *BDI-Fragebogens* mit dem Cut-off  $\geq 18$  Punkte eine aussagekräftige ROC-Kurve darstellt ( $p = 0,005$ ), die Trennschärfe für die Merkmale der *Depression* aber alle im mittleren Bereich liegen, erscheint es wichtig, die Ausprägung und das zeitliche Auftreten *depressiver Symptome* bei PD zu diskutieren. Es ist naheliegend, dass die *Depression* durch Transmitterdysbalancen entsteht, da Braak Veränderungen in den Raphekernen und im Locus coeruleus bereits im

Stadium 2 beschrieb (Braak et al., 2006a). Untersuchungen von Frisina (Frisina et al., 2009) konnten bei depressiven PD-Patienten vor allem einen Neuronenverlust im Locus coeruleus darstellen, der mit noradrenergen und dopaminergen Defiziten einherging. Weil eine neue DaT-SPECT-Untersuchung eine Assoziation von *Depression* mit der verminderten DaT-Bindung im Nucleus caudatus zeigte (Vriend et al., 2014) und *depressive Symptome* sich durch dopaminerge Therapie verbesserten (Erro et al., 2012a), scheint es naheliegend zu sein, dass die *Depression* in der Parkinson-Erkrankung zu einem bestimmten Anteil durch das noradrenerge und dopaminerge Defizit vermittelt ist. Die Pathophysiologie könnte auch zum Verständnis beitragen, dass sich eine *Depression* z.B. durch Veränderungen im Locus coeruleus in der Prodromalphase manifestiert (Jacob et al., 2010; Schuurman et al., 2002) und bis in die Erkrankungsphase hinein andauern kann oder sich durch die zunehmende Transmitterstörung dann erst entwickelt. Daher erscheint es sinnvoll, sowohl eine *frühere Depression* wie auch eine *aktuelle Depression* zu erfragen. Bezüglich der Ausprägung der *Depression* ist es schwierig, in der Literatur eine klare Aussage zu treffen, da die Studien die Einteilung nach unterschiedlichen Kriterien wie der DSM IV oder dem *BDI* anhand unterschiedlicher Cut-off-Werte vornehmen (DSM IV: z.B. Starkstein et al., 2008; Reiff et al., 2011, *BDI*: z.B. Santangelo et al., 2014). Man kann davon ausgehen, dass etwa 25% - 30 % der PD-Patienten an einer schweren depressiven Episode leiden, während ein genauso großer Anteil oder mehr unter leichteren depressiven Symptomen leidet (Tandberg et al., 1996; Starkstein et al., 2008; Reiff et al., 2011; Santangelo et al., 2014).

Die zuvor zitierte Studie von Vriend (Vriend et al., 2014) beschreibt, dass der Nucleus caudatus über Dopamin in die limbischen Netzwerke eingebunden ist und eine Rolle bei assoziativen Funktionen, Motivation und Belohnung spielt. Da er Input unter anderem von präfrontalen Assoziationsfeldern, dem Hippocampus und der Amygdala bekommt, ist er eine mögliche Schnittstelle zwischen Stimmung und **Kognition** (Vriend et al., 2014). Auch weitere Studien nennen als mögliche Ursache kognitiver Defizite Veränderungen in frontostriatalen Verbindungen durch Dopaminmangel sowie in noradrenergen



und cholinergen Projektionen (Kehagia et al., 2010; Barone et al., 2011; Nobili et al., 2011; del Tredici & Braak, 2013). In den frühen Krankheitsstadien scheinen die Domänen *Gedächtnis*, *Exekutivfunktion*, *Aufmerksamkeit*, *Psychomotorik* und *visuell-räumliches Vorstellungsvermögen* am ehesten beeinträchtigt zu sein (Aarsland et al., 2010; Barone et al., 2011; Broeders et al., 2013).

Laut Ergebnissen von Poletti und Kollegen (Poletti et al., 2012) sind DeNovo-PD-Patienten ohne MCI bereits in der *Gedächtnis*- und *Exekutivfunktion* eingeschränkt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch andere Studien konnten darstellen, dass PD-Patienten noch im ganz frühen und therapiefreien Stadium in allen neuropsychologischen Tests schlechtere Leistungen als die Kontrollgruppen erzielten (Aarsland et al., 2009; Broeders et al., 2013). Die Ergebnisse unserer Studie bezogen auf die aufgezeigten Einschränkungen der PD-Gruppe entsprechen diesen Vorbefunden. Die Testleistungen in den Domänen *Aufmerksamkeit (TAP - Geteilte Aufmerksamkeit)* und *Exekutivfunktion/Psychomotorik (Farb-Wort-Interferenztest)* wiesen eine gute Abgrenzung zur Kontrollgruppe auf ( $p < 0,05$ ). Unsere Daten kennzeichnen, dass insbesondere Leistungseinschränkungen in den *Aufmerksamkeitsfunktionen* einen PD-spezifischen neurodegenerativen Prozess anzeigen (weitere Ausführung: Kapitel 4.3). Es ist zu vermuten, dass kognitive Defizite im Rahmen der PD-Erkrankung zumindest teilweise durch die Veränderung im Locus coeruleus oder den dopaminergen frontostriatalen Bahnen bedingt sind, da diese mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits vor dem Zeitpunkt der klinischen Diagnose Veränderungen aufweisen (Braak et al., 2003b; Ekman et al., 2012). Eine Vielzahl von Studien beschreibt anhand der Bildgebung funktionelle (Nobili et al., 2011; Arnaldi et al., 2012; Hattori et al., 2013) bzw. anatomische (Agosta et al., 2014; Kim et al., 2013b; Lee et al., 2013) Veränderungen in Arealen, die mit dem frontostriatalen Funktionskreis zusammenhängen und mit kognitivem Funktionsverlust assoziiert waren.

Die Analyse der **Braak-Stadien** 1-3 könnte man als Zusammenfassung der obigen Punkte ansehen. Braak und Kollegen gehen anhand ihrer neuropathologischen Studien, in denen sie LBs einer festen zeitlichen und anatomischen Abfolge zuordnen konnten, davon aus, dass korrespondierend klinische Merkmale auftreten (Braak et al., 2004). Basierend auf dieser Annahme wurden in der vorliegenden Arbeit dem Stadium 1 die klinischen Merkmale *Autonome Dysfunktion* und *Riechverlust*, dem Stadium 2 *Schlafstörungen* und *Depression* und dem Stadium 3 *Störungen der Motorik* und der *Kognition* in verschiedenen Domänen zugeordnet. Die Überlegung, dass alle drei Stadien ähnlich ausgeprägt sind, weil sich die Patienten auf Grund des Vorliegens motorischer Symptome bereits im Stadium 3 befinden sollten, wird nicht vollständig bestätigt. Die Analysen für Stadium 1 und 3 weisen sehr gute Ergebnisse der ROC-Analyse auf ( $p < 0,001$ ) und erfüllen die Erwartungen. Für das Stadium 2 sind die Werte hingegen nicht aussagekräftig. Mögliche Ursachen könnten sein, dass die *Schlafparameter* (*RBDSQ*, *PDSS Item 1-3*) und das Vorliegen einer *aktuellen Depression* insgesamt im niedrigen Prävalenzbereich angesiedelt waren. Unsere Ergebnisse müssen nicht im Widerspruch zu dem Stadienmodell nach Braak stehen. Es könnte auch bedeuten, dass die Veränderungen im Stadium 2 eben nur bei einem bestimmten Anteil der Personen Symptome verursachen, da diese möglicherweise individuelle Kompensationsmechanismen aufweisen oder die Veränderungen noch nicht so stark ausgeprägt sind, dass Symptome aufkommen. Es ist weiterhin denkbar, dass die Erhebung nicht sensitiv genug ist oder die Gruppe zu klein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen.

## 4.2 Interpretationsgrundlage der Ergebnisse der HR-Gruppe

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass PD-Patienten bestimmte Risikofaktoren wie eine hyperechogene SN oder eine positive Familienanamnese aufweisen (Payami et al., 1994; Rocca et al., 2004; Berg et al., 2011; Berg et al., 2012b; Noyce et al., 2012) und sie bereits vor der Diagnose motorische und nicht-motorische Veränderungen bemerken (Gaenslen et al., 2011; Walter et al., 2013). Man konnte zudem nachweisen, dass gesunde Personen, die diese Merkmale aufweisen, ein erhöhtes Risiko haben, eine Parkinson-Erkrankung zu entwickeln (Berg, 2011; Liepelt-Scarfone et al., 2011; Berg et al., 2012a). Diese Erkenntnisse bildeten die Entscheidungsgrundlage für die Vorselektion der HR-Gruppe dieser Studie. Alle Probanden der HR-Gruppe mussten eine Hyperechogenität der SN aufweisen und es mussten zusätzlich leichte motorische Zeichen oder mindestens zwei weitere Merkmale wie Hyposmie, reduzierter Armschwung, Depression oder positive Familienanamnese vorliegen. Man kann also davon ausgehen, dass ein Teil der Probanden sich theoretisch in frühen Stadien der in der Einleitung beschriebenen Krankheitsmodelle befindet (Langston & Koller, 1991a; Braak et al., 2003a; Berg, 2006; Postuma et al., 2012a; Siderowf & Lang, 2012).

Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass das Merkmal SN+ mit Veränderungen im Dopaminmetabolismus einhergeht und somit ein Vulnerabilitätsfaktor des striatonigralen Systems darstellt (Berg et al., 1999a; Berg et al., 2002). Zudem wurden bei Personen mit diesem Merkmal prämotorische und motorische Veränderungen bis hin zu manifester Parkinson-Erkrankung beobachtet (Ruprecht-Dorfler et al., 2007; Liepelt-Scarfone et al., 2011; Schroeder et al., 2013). Da alle Personen der HR-Gruppe dieses Merkmal aufweisen, kann man die Hypothese aufstellen, dass einige von ihnen ein dopaminerges Defizit im Striatum aufweisen. Da zusätzlich zu dem Merkmal SN+ noch weitere Merkmale vorliegen, kann das Risiko stark erhöht sein. Eine Studie benannte z.B. für die Kombination SN+, Hyposmie und FA+ ein bis zu 36-fach erhöhtes Risiko, im Verlauf an PD zu erkranken im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Berg et al., 2012a).

Zur Interpretation der Ergebnisse der Hochrisikogruppe sind Ergebnisse anderer Risikogruppen nützlich. Eine vergleichsweise gut untersuchte Risikogruppe sind Personen mit idiopathischer RBD (vgl. Kapitel 1.2.3.2). Weitere Erkenntnisse kann man aus Studien mit LRRK2-Genträgern ziehen (vgl. Kapitel 1.3.3). Häufig nutzt man auch Daten von DeNovo-PD-Patienten und versucht, durch den Krankheitsverlauf der frühen Erkrankungsphase auf die prodromale Phase Rückschlüsse zu ziehen. Ebenso nützlich sind Ergebnisse von Studien, die ILBD mit weiteren Prodromalmarkern wie *Riechverlust*, *Obstipation*, *Depression* und *RBD* assoziierten, da man davon ausgeht, dass zumindest ein Teil dieser Personen im weiteren Verlauf eine Parkinson-Erkrankung entwickelt hätte (Ross et al., 2006; Abbott et al., 2007; Dickson et al., 2008; Frigerio, 2009; Iranzo et al., 2013).

Unter der Fragestellung I wurde herausgearbeitet, welche Domänen vor allem in Hinblick auf nicht-motorische Symptome spezifisch für eine PD sind. Wenn ein Merkmal also als PD-spezifisch angesehen werden kann und die HR-Gruppe auffällige, von der Kontrollgruppe abweichende Testergebnisse erzielte, könnte man schlussfolgern, dass sich die HR-Gruppe aufgrund dieser Merkmale in einem PD-spezifischen Prozess befindet. Die Merkmale, in denen sich die HR-KO-Gruppe unterschieden, waren folgende Parameter: ein *diastolischer Blutdruckabfall im Stehen (> 15 mmHg)*, leichte *kognitive Einschränkungen im Bereich Gedächtnis und Psychomotorik*, sowie das Auftreten von *leichten motorischen PD-Zeichen*. Veränderungen dieser Merkmale in der HR-Gruppe könnten also auf eine mögliche Konversion bei einigen in Richtung der PD-Erkrankung hinweisen.

Bezüglich der Prävalenz der Symptome zu den Untersuchungszeitpunkten EU und FU2, lag die der HR-Gruppe häufig zwischen den Werten von PD- und Kontrollgruppe. Es ist also denkbar, dass sich die HR-Gruppe in einem Prozess zwischen dem Alterungsprozess und der spezifischen Parkinson-Erkrankung befindet. Weil es zum Verlauf prodromaler Merkmale aktuell eher wenige Daten gibt, ist es im Folgenden von besonderem Interesse, die Progression einzelner Merkmale zu beobachten.

### 4.3 Fragestellung II

#### **Welche Marker verändern sich bereits in der Prodromalphase und zeigen im Zeitintervall zweier Jahre eine Progression an?**

Während die HR-Gruppe signifikante Verbesserungen der Leistungen in den Domänen der *Riechfunktion* und in verschiedenen *neuropsychologischen Domänen* aufwies, gab es heterogene, aber interessante Veränderungen in den Parametern der *autonomen Funktionen*. Eine besondere Bedeutung kommt der Assoziation des *UPDRS-Scores* mit weiteren klinischen Merkmalen zu, da hier möglicherweise ein striatonigrales Defizit abgebildet werden kann (Postuma et al., 2012c; Vu et al., 2012; Greenbaum et al., 2013). Konkret verschlechterten sich neun Probanden der HR-Gruppe innerhalb zweier Jahre im *UPDRS-Score*, die ebenso in den Domänen *Riechen*, *Depression*, *Schlaf*, *autonome Dysfunktion* und *Kognition* eine Verschlechterung aufwiesen (vgl. Tabelle 10).

Andere Studien mit PD-Risikokohorten verzeichnen ebenfalls Veränderungen in nicht-motorischen Merkmalen. Die PARS-Studie zeigte, dass eine **Riechstörung** motorischen Symptomen der PD-Erkrankung vorausgehen kann (Siderowf et al., 2012) und eine Assoziation zu weiteren Prodromalmarkern der Parkinson-Erkrankung beobachtet wurde (Stiasny-Kolster et al., 2004; Berendse et al., 2011; Siderowf et al., 2012; Bohnen & Müller, 2013). Dies führte einige Gruppen zu der Annahme, dass ein gemeinsamer Pathomechanismus für die Störung verantwortlich sein könnte (Bohnen & Müller, 2013). In verschiedenen SPECT-Untersuchungen konnte eine Korrelation eines nigrostriatalen dopaminergen Defizits bei gleichzeitiger Riechstörung aufgedeckt werden (Stiasny-Kolster et al., 2004; Siderowf et al., 2005; Berendse et al., 2011). Da in der HR-Gruppe der *UPDRS-Score* mit der *Riechfunktion* assoziiert war, scheint diese Kombination gut für die Darstellung einer Progression geeignet zu sein. Dagegen spricht allerdings, dass sich die HR-Gesamtgruppe im Verlauf verbesserte, was weitere Erklärungen erforderlich macht. Die Gruppe um Bohnen (Bohnen & Müller, 2013) beschreibt Veränderungen von Neurotransmittern, die ihrer Meinung nach in größerem Maße als das dopaminerge Defizit für die *Riechstörung* verantwortlich sein

könnten. Sie zeigten eine stärkere Korrelation zwischen *UPSIT-Testergebnis* und einer Denervation des limbischen Systems. Ihrer Meinung nach würde das daraus resultierende cholinerge Defizit ein kognitives Problem bei der Verarbeitung und Identifikation der Gerüche darstellen (Bohnen & Müller, 2013). Diese Überlegungen resultieren in einem Modell, wonach ein progredienter Riechverlust mit einer Progression im cholinergen System einhergeht und es daher zu stärkeren kognitiven Einschränkungen kommen kann. Vice versa wäre ein stabiler *UPSIT-Wert* mit stabilen kognitiven Funktionen assoziiert. Diese Überlegungen werden von den Ergebnissen der Gruppe um Parrao (Parrao et al., 2012) unterstützt, der ebenso eine Assoziation der Verschlechterung im UPSIT mit einer stärkeren Einschränkung der *Exekutivfunktion* in einem sehr frühen PD-Stadium fand.

Betrachtet man die Leistung der Gruppen in den Riechtests, fällt zunächst auf, dass sich die HR-Gruppe signifikant und die Kontrollgruppe in geringerem Umfang verbesserten (vgl. Tabelle 6). In gewissem Maße könnte sich hier ein Lerneffekt der Gruppen abbilden, da der Test im Rahmen der Studie insgesamt sechs Mal durchgeführt wurde. Weiterhin ist denkbar, dass die Probanden in ihrem Alltag mehr Augenmerk auf ihre Geruchsempfindung gelegt haben, da sie durch die Studie auf dieses potentielle Frühsymptom sensibilisiert wurden.

Um an die oben dargelegten Studien (Bohnen und Parrao) anzuknüpfen ist es interessant, die signifikante Verbesserungen in den Tests der Riechfunktion der HR-Gruppe gemeinsam mit den Veränderungen der kognitiven Leistung zu betrachten. Da sich die HR-Gesamtgruppe in verschiedenen Tests der *Kognition (Exekutivfunktion: TOL; FWIT-INF; Psychomotorik FWIT – FSB; Zahlenspanne: Zahlenspanne vorwärts; Gedächtnis: LOG I und II)* ausschließlich verbesserte, könnte man die Vermutung aufstellen, dass Kompensationsmechanismen im Sinne einer kognitiven Reserve für die Verbesserung der Leistungen in beiden Bereichen verantwortlich sind (Barulli & Stern, 2013). So beschreibt Barulli die kognitiven Kompensationsmechanismen als die Fähigkeit des Gehirns, sich an strukturelle Änderungen (hier beispielsweise zunehmendes dopaminerges und cholinerges Defizit) mittels funktioneller Reorganisation anzupassen (Barulli & Stern, 2013).

Da die Kontrollgruppe sich nur in den Untertests der Domäne *Gedächtnis* (*LOG I, II; CVLT*) signifikant besserte, kann man vermuten, dass ein Lerneffekt, der zur Verbesserung der Testleistung in der HR-Gruppe in den oben genannten Domänen führte, nicht die alleinige Ursache ist. Dies würde bedeuten, dass die These einer kognitiven Reserve von Barulli und Mitarbeitern (Barulli & Stern, 2013) in der Hochrisikogruppe zutreffen könnte und hier möglicherweise ein Effekt eines Kompensationsmechanismus dargestellt wurde.

Wenn diese Kompensationsmechanismen nicht mehr ausreichen, scheint es eine Assoziation zwischen der kognitiven Leistung und der Verschlechterung im *UPDRS-Score* zu geben. Die Subgruppe der Hochrisikoprobanden, die Leistungen in der Domäne *Aufmerksamkeit* unterhalb des 16. PR aufwiesen, zeigten eine Assoziation zur motorischen Verschlechterung. Dies war ebenfalls in der PD-Gruppe der Fall, weshalb diese Domäne wie in der Arbeit von Poletti als PD-spezifisch gedeutet werden könnte (Poletti et al., 2012).

Innerhalb der **autonomen Funktionsstörung** konnte die HR-Gruppe signifikant von der Kontrollgruppe abgegrenzt werden (z.B. *Blasenfunktion*) bzw. wies Tendenzen einer Progression auf (z.B. in *Orthostase* oder *Obstipation*), wie dies beispielsweise ebenfalls in einer RBD-Kohorte oder bei Teilnehmern der HAAS-Studie mit ILBD gezeigt werden konnte (Postuma et al., 2013b; Abbott et al., 2007).

Die **orthostatische Dysfunktion** bei PD ist möglicherweise Ausdruck der Denervation kardiovaskulärer sympathischer Neuronen des peripheren autonomen Nervensystems, die sich z.B. in einer nicht ausreichenden Zunahme des Gefäßtonus nach dem Aufstehen zeigt (Palma & Kaufmann, 2014). Die Deposition von LBs in den peripheren Neuronen könnte zu einer Störung im Vesikelmetabolismus der Katecholamine führen (Jain & Goldstein, 2012; Oh et al., 2013). Da eine verminderte kardiovaskuläre sympathische Innervation auch bereits bei Personen nachgewiesen werden konnte, die noch keine Zeichen einer *orthostatischen Dysfunktion* präsentierten (Oka et al., 2011) ist möglicherweise die Gruppe mit Veränderungen im autonomen System deutlich größer als klinisch vermutet werden kann. Da auf Grund der alleinigen

Erfassung in der Anamnese das Vorliegen einer orthostatischen Hypotension also eher unterschätzt wird, ist es wichtig, dies klinisch zu objektivieren (Fanciulli et al., 2013; Postuma et al., 2013b). Die Störung in dieser Domäne könnte man hypothetisch in drei Stufen einteilen: In einem ganz frühen Stadium kann man eine verminderte kardiovaskuläre sympathische Innervation finden, ohne dass dadurch eine orthostatische Hypotension verursacht wird (Oka et al., 2011). Auf der nächsten Stufe könnte die Dysfunktion so weit fortgeschritten sein, dass sie durch objektive Tests nachgewiesen werden kann, jedoch ohne dass diese den Personen subjektiv Beschwerden bereitet. Die letzte Stufe könnte eine Verschlimmerung der objektiven Symptome sein, wobei zusätzlich subjektiv Symptome wahrgenommen werden. Da es in der HR-Gruppe einen leichten Anstieg der objektiv gemessenen orthostatischen Dysregulation gab (*Blutdruckabfall* oder *orthostatische Symptome bei Positionswechsel vom Liegen zum Stehen*), die subjektive Wahrnehmung dies aber nicht bestätigte, ist es denkbar, dass die Probanden sich im zweiten Stadium befinden. Daraus könnte man schlussfolgern, dass bei längerer Beobachtung noch mehr HR-Probanden objektive Veränderungen aufweisen.

Als vielversprechender Parameter, mit dessen Hilfe die Überwachung der Progression möglich werden könnte, sind die Blutdruckwerte ins Blickfeld gerückt. Postuma macht in seiner Beobachtung der RBD-Probanden darauf aufmerksam, dass es minimale Veränderungen des systolischen Blutdruckes über die Zeit gibt. So beobachtete er in der Prodromalphase einen Abfall des systolischen Blutdruckes bei Lagewechsel von 1,06 mmHg pro Jahr (Postuma et al., 2013b). Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten zeigen ebenfalls, dass es bei den HR-Probanden bei Positionswechsel im *systolischen Blutdruck* zu einer inadäquaten Gegenregulation und zu einem stärkeren Abfall als in der Kontrollgruppe kommt, aber weniger stark als in der PD-Gruppe. Der diastolische Blutdruck steigt bei der HR-Gruppe fast gleich wie bei der Kontrollgruppe, was man als eine adäquate Regulation interpretieren kann, während der diastolische Wert der PD-Gruppe absank. Diese Ergebnisse könnte man für die Evaluation der Progression folgendermaßen nutzen: Es sollte in Folgeuntersuchungen unbedingt beobachtet werden, ob der Trend



anhält, dass der *systolische Blutdruck bei Positionswechsel* nicht adäquat ansteigt, sondern stärker abfällt. Zudem sollte man den diastolischen Wert beobachten. Kommt es auch in diesem Parameter nicht mehr zu einem Anstieg im Sinne einer Gegenregulation, sondern zu einem Abfall wie bei der PD-Gruppe nach Positionswechsel, könnte das auf eine Parkinson-spezifische Progression hindeuten. Ob sich die Stärke des neurodegenerativen Prozesses in der Höhe der Veränderung des Blutdruckes in mmHg widerspiegelt, sollte in weiteren Studien geklärt werden. Anhand der Daten der vorliegenden Studie kann dies vermutet werden, da es in der Kontrollgruppe keine Veränderung, in der HR-Gruppe leichte Veränderung und in der PD-Gruppe die stärksten Veränderung innerhalb der beiden Jahre gab. Da diese Parameter mit objektiven Messverfahren einfach und günstig zu erfassen sind, könnte diese Methode in Zukunft ein einfaches Mittel zur Beobachtung der Progression darstellen.

Auch in der Prävalenz des Symptoms **Obstipation** kam es objektiv zu einem langsamen Anstieg über den Untersuchungszeitraum, obwohl subjektiv von weniger Personen davon berichtet wurde. Viele Studien belegen, dass eine *Obstipation* der Parkinson-Erkrankung vorausgeht (Savica et al., 2009; Cersosimo et al., 2013; Postuma et al., 2013b) und dass ebenfalls eine Assoziation von unregelmäßigem Stuhlgang mit ILBD vorliegt (Abbott et al., 2007). Die Ursache und das Auftreten im Prodromalstadium könnten durch das Auftreten von  $\alpha$ -Synuclein-Aggregaten im Rückenmark in Kerngebieten und Fortsätzen sympathischer und parasympathischer präganglionärer Neuronen verursacht sein (Del Tredici & Braak, 2012). Zudem beschrieb Braak Lewy-Pathologien im enterischen Nervensystem im Plexus submucosus, die im gleichen Zeitfenster wie die Veränderungen im Bulbus olfactorius, also ganz zu Beginn, auftreten (Braak et al., 2006b). Die Gruppe um Lebouvier und Kollegen (Lebouvier et al., 2010) entnahm im Rahmen einer Koloskopie Biopsien der Darmmukosa. In der Gruppe Parkinson-Erkrankter detektierte sie bei 72% Lewy-Pathologien, während keine Kontrollperson dahingehend Auffälligkeiten aufwies. Sie sehen darin die Möglichkeiten sowohl der Detektion als auch des Monitorings von PD. Zur Ausreifung dieser

Überlegungen bedarf es mit Sicherheit noch weiterer Studien. In der hier vorliegenden Arbeit geht die Veränderung der *Obstipation* der PD- und HR-Gruppe mit Postumas Erkenntnissen bezüglich einer langsamen Progression einher (Postuma et al., 2013b). Wenn sich die Methode der Darmwandbiopsie als Möglichkeit zur Detektion der Lewy-Pathologie weiter bestätigt, könnte dies in Kombination mit der Obstipation eine Möglichkeit zur Überwachung einer Progression sein, obwohl zuerst sicherlich die Frage im Mittelpunkt steht, ob und wie schnell sich die Lewy-Pathologie ausbreitet, und daran festgemacht werden muss, ob ein Zeitfenster von zwei Jahren ausreichend ist.

Die Untersuchung auf das Vorliegen einer **Depression** oder die Verschlechterung einer depressiven Symptomatik erweist sich in der vorliegenden Studie als möglicher Parameter für die Überwachung einer Progression. Innerhalb der zwei Jahre stieg die Prävalenz des Symptoms *aktuelle depressive Episode* so stark an (vgl. Abbildung 27), dass diese der Prävalenz der *Depression* von DeNovo-PD-Patienten entsprach (Ravina et al., 2007). Die Ergebnisse der vorliegende Studie gehen also mit Erkenntnissen früherer Studien einher, die zu dem Schluss kommen, dass *depressive Symptome* zum Prodromalstadium von PD gehören können (Shiba et al., 2000; Schuurman et al., 2002; Leentjens, 2003). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass depressiven Symptomen auf Grund des direkten zeitlichen Bezugs zur PD-Erkrankung eher der Rang eines Prodromalmarkers zukommt als nur der eines Risikofaktors, der zeitlich unabhängig zur Erkrankung vorliegen kann (Jacob et al., 2010). Nimmt man die HR- und KO-Gruppe zusammen, ist eine signifikante Korrelation zwischen *UPDRS* und *BDI* vorhanden ( $p = 0,04$ ), das bedeutet, dass eine Verschlechterung der *Motorik*, mit einer Verschlechterung der *depressiven Symptomatik* einhergehen kann (vgl. Kapitel 3.5). Postuma berichtet von einer steigenden Inzidenz der Depression in den Jahren vor der Diagnosestellung (Postuma et al., 2012a). Zudem scheint das Vorliegen einer *Depression* in ähnlichem Maße mit ILBD assoziiert zu sein wie auch LBs bei Parkinson-Patienten gefunden wurden (Frigerio, 2009). Die Zusammenschau dieser Erkenntnisse spricht dafür, dass das Symptom *Depression*, wie bereits bei der Fragestellung 1 besprochen wurde, zumindest teilweise auf ein

dopaminerges Defizit zurückgeht und daher besonders die Beobachtung der *BDI-Punktzahl* auf Veränderungen im Sinne eines neurodegenerativen Prozesses hinweisen kann. Einschränkend ist an dieser Stelle anzumerken, dass zum Bild einer Depression eine Verlangsamung und Antriebsstörung gehören kann (Marsh, 2006) und sich dies in schlechteren motorischen Testergebnissen widerspiegeln kann (Brandler et al., 2012). Studienergebnisse von Lord et al. (Lord et al., 2013) wiesen ausgeprägtere Gangstörungen bei Personen in frühen PD-Stadien mit depressiven Symptomen nach als bei Personen ohne PD. Das könnte darauf hinweisen, dass eine motorische Beeinträchtigung (z.B. eine Verlangsamung des Ganges) bei PD- (und Hochrisikopatienten) zum Teil auf eine Verschlechterung durch die Depression im Allgemeinen und zu einem Teil durch die Transmitterdysbalancen des pathophysiologischen Prozesses zurückgeführt werden könnte.

Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes kam es tendenziell zu einem Anstieg von **Durchschlafstörungen** in der HR-Gruppe. Der Anstieg scheint eher multifaktorieller Genese zu sein (s. Fragestellung I) (Stavitsky & Cronin-Golomb, 2011; Videnovic & Golombek, 2013), beispielsweise könnten autonome Funktionsstörungen wie Nykturie das Durchschlafen verhindern. Obwohl das Symptom *Verdacht auf RBD* im zeitlichen Verlauf in der HR-Gruppe weniger häufig auftritt, sollte es als spezifischer Marker der Neurodegeneration evaluiert werden (Boot et al., 2012; Postuma et al., 2012a; Iranzo et al., 2013). Eine Möglichkeit, das Symptom selbst mit dem Grad der Progression in Verbindung zu bringen, könnte auf den Erkenntnissen der im Folgenden erläuterten Studie basieren. Die Untersuchung ergab, dass bei Personen mit *RBD*, die im Verlauf PD entwickelten, eine Erhöhung der tonischen EMG-Aktivität am Kinn während des REM-Schlafes gemessen werden konnte. Das bedeutet, dass es zu einem Verlust der Atonie während des REM-Schlafes kam, die eigentlich für den REM-Schlaf typisch ist (Postuma et al., 2010). Die Ursachen dieses Atonie-Verlustes sind bisher noch unklar und neuropathologische Untersuchungen müssen nun abklären, ob die Veränderung durch ein gehäuftes Auftreten von LBs in Schlaf-assoziierten Gehirnarealen vermittelt ist. Zudem ist zu prüfen, ob eine verstärkte Muskel-

REM-Aktivität einem schwereren RBD-Stadium entspricht und dadurch höheres Risiko für PD bestehen könnte. Die Besonderheit dieses Studienergebnisses liegt zusätzlich in der Tatsache, dass die Veränderung spezifisch für eine PD-Entwicklung war und eine Abgrenzung von der Lewy-Körperchen-Demenz ermöglichte (Postuma et al., 2010). Würde man einen Zusammenhang der Muskel-REM-Aktivität mit einem vermehrten Auftreten von LBs finden, wäre die Messung der Aktivität des Kinnmuskels eine gut durchführbare Methode, um eine PD-spezifischen Progression zu überwachen.

*Als Fazit für die HR-Gruppe ist festzuhalten:* Die Zusammenschau der Ergebnisse der Probanden mit Hochrisikoprofil führt zu dem Schluss, dass durch die Testung der *Riechfunktion*, der *Blutdruckmessung*, der *BDI-Punktzahl* und ausgewählter *kognitiver Domänen* eine Progression der Parkinson-Erkrankung bereits in einem relativ kurzen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet werden kann. Neben einem dopaminergen Defizit im Striatum können für die Progression durchaus weitere Veränderungen verantwortlich sein, wie beispielsweise die Akkumulation von  $\alpha$ -Synuclein im peripheren autonomen Nervensystem.

#### **4.4 Erweiterung der Krankheitsmodelle**

Die Zusammenschau von bereits bekannten und neuen Forschungsergebnissen führt zu der Annahme, dass die Diagnose der Parkinson-Erkrankung in Zukunft die Vielschichtigkeit der klinischen Symptome und der pathologischen, genetischen und molekularen Auffälligkeiten mit einbeziehen wird (Berg et al., 2013).

Das Auftreten nicht-motorischer Symptome wie *Hyposmie* oder *REM-Schlafveränderungen* kann der definitiven Diagnose Parkinson vorausgehen und ist durch viele Studienergebnisse inzwischen belegt und beispielsweise durch das Stadienmodell nach Braak erklärbar (Shiba et al., 2000; Braak et al., 2003b; Savica et al., 2009; Adler, 2011; Gaenslen et al., 2011; Postuma et al., 2013a). Neu in den Fokus rücken nun aber motorische Symptome, die den Kardinalsymptomen *Bradykinese*, *Tremor*, *Rigor* und *posturale Instabilität* vorausgehen. Diese sind etwa *reduzierter Armschwung*

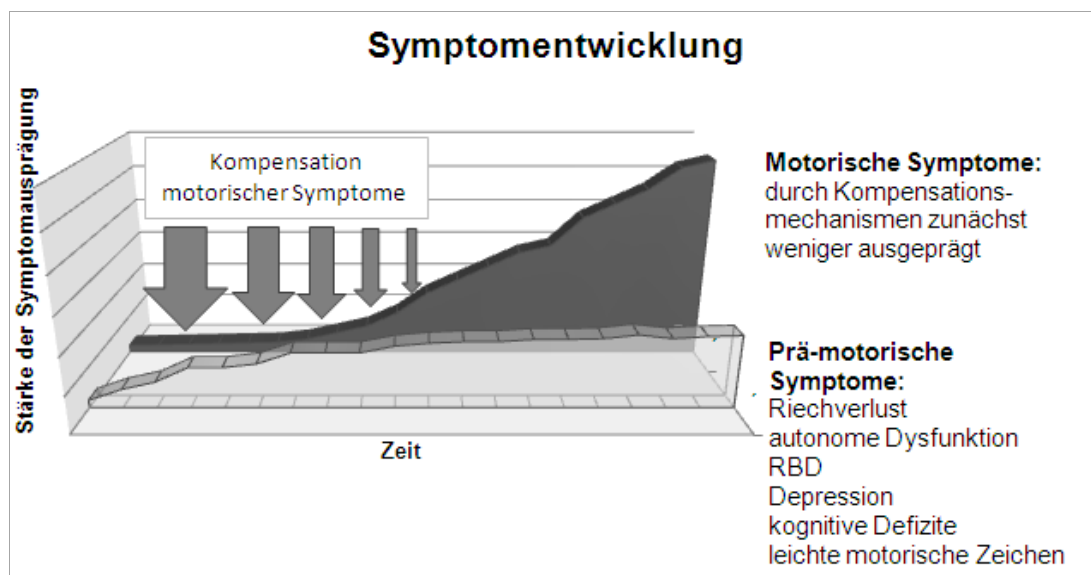
(Gaenslen et al., 2011), Veränderungen der Schrittlänge und des Ganges (Mirelman et al., 2011) oder der Rumpfstabilität (Maetzler et al., 2012) sowie die in der Einleitung erwähnten *MPS*, also leichte motorische Zeichen der Parkinson-Erkrankung. Diese Veränderungen waren in Studien vor allem bei Menschen mit erhöhtem Risiko für PD zu finden, wobei die Veränderungen erst unter erschwerten Bedingungen auftraten (Mirelman et al., 2011; Maetzler et al., 2012). Ebenso berichteten Musiker und Sportler von subtilen motorischen Veränderungen, die sie retrospektiv vor der Diagnosestellung bemerkten (Maetzler et al., 2012). Veränderungen des Ganges könnten auch mit einer Verminderung der *Kognition* und *Aufmerksamkeit* in Zusammenhang stehen, welche durch das cholinerge System vermittelt wird (Bohnen & Jahn, 2013). Hier könnte man einen Zusammenhang zur Störung von Projektionsbahnen herstellen, die beispielsweise durch LBs in cholinergen Kernen (z.B. Ncl. Basalis Meynert) verursacht wird (Braak et al., 2006a; Bohnen & Jahn, 2013).

Zudem scheint das Merkmal SN+ als ein Vulnerabilitätsfaktor des motorischen Systems involviert zu sein. Beispielsweise weisen Steptänzer mit SN+ im Vergleich zu Kollegen mit normaler SN leichte motorische Veränderungen auf (Ruprecht-Dorfler et al., 2007). Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass in einer SN+-Kohorte von zehn Personen bei zwei Personen im Verlauf PET-Veränderung des Dopamin-Stoffwechsels auftraten und eine der beiden Personen motorische Symptome entwickelte, die zur Diagnose PD führten (Schroeder et al., 2013).

Die Ergebnisse der Hochrisikogruppe dieser Studie gehen mit den oben genannten Erkenntnissen einher. Obwohl die Gruppe keine Progression der Kardinalsymptome aufwies, war beim Symptom *reduzierter Armschwung* ein Anstieg der Personen, die dieses Merkmal im Verlauf aufwiesen, sichtbar. Zudem gibt es neun Personen der HR-Gruppe, die gleichzeitig im *UPDRS-Score* und weiteren nicht-motorischen Merkmalen progredient waren. Eine Person in der Hochrisikogruppe entwickelte eine Parkinson-Erkrankung. Bei ihr wurde die Konstellation der gleichzeitigen Progredienz motorischer und nicht-motorischer Merkmale beobachtet. Da zudem alle Personen durch das Merkmal

SN+ eine Vulnerabilität im motorischen System aufweisen, scheinen die Befunde für diese These zu sprechen.

Auf Basis des aktuellen Forschungsstandes und der Analysen der vorliegenden Arbeit erscheint es möglich, dass sich motorische und prä-motorische Symptome bei PD parallel entwickeln. Die zeitliche Latenz der motorischen Symptome zu den prä-motorischen Symptomen, die in der Prodromalphase im Vordergrund stehen, könnte durch ein ausgeprägtes motorisches Kompensationsvermögen erklärt werden (vgl. Abbildung 32).



**Abbildung 32: Modifiziertes Krankheitsmodell.**

RBD: Rapid-Eye-Movement-Sleep-Behaviour-Disorder.

Möglicherweise sind dafür Kompensationsmechanismen verantwortlich, die die Vulnerabilität motorischer Netzwerke und die dopaminergen Defizite bis zu einem gewissen Zeitpunkt ausgleichen können, sodass erst bei starker Einschränkung motorischer Funktionskreise (z.B. striataler Dopaminverlust von 60 % - 70 %, Zellverlust 40 % - 50 % der SN Berg et al., 2013) die klassischen Symptome offenbar werden (Maetzler et al., 2012).

Diese Mechanismen können von verschiedenen Bereichen im Gehirn ausgehen. Zum einen scheint es zu einer erhöhten Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt durch die vermehrte Aktivität von Enzymen wie der Tyrosinhydroxylase und Decarboxylase, und durch Dopamin-produzierende Interneuronen zu kommen.

Eine verminderte Zahl von Dopamin-Transportern, die das Dopamin in die Zelle zurückbringen, sowie eine vermehrte Expression von D2-Rezeptoren im Striatum scheinen die Dopaminwirkung aufrechtzuerhalten (Nandhagopal et al., 2011; Greenbaum et al., 2013). Extrastriatal könnten Veränderungen der modulatorischen Wirkung des Globus pallidus und des Nucleus subthalamicus dem dopaminergen Defizit entgegenwirken (Obeso & Schapira, 2009; Greenbaum et al., 2013). Ein weiterer motorischer Kompensationsmechanismus könnte zum Beispiel vom Cerebellum ausgehen, das über Projektionsbahnen mit den Basalganglien und weiteren motorischen Schaltkreisen verbunden ist. Bei Progression der Erkrankung wurde in diesen Bereichen eine stärkere Rekrutierung neuronaler Netzwerke beobachtet (Wu & Hallett, 2013).

An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass die Vorstellung der gleichzeitigen Entwicklung motorischer und nicht-motorischer Merkmale in weiteren Studien zunächst belegt werden muss. Ein zentraler Punkt liegt dabei in der Nutzung von sensibleren Messmethoden motorischer Symptome (Mirelman et al., 2011; Maetzler et al., 2012; Maetzler & Hausdorff, 2012). Dadurch ist es denkbar, dass der Diagnosezeitpunkt vorverlagert wird.

Die Gruppe um Milber (Milber et al., 2012) veröffentlichte in ihrer Studie ein Ergebnis, das die hier vorgestellte These stützt, ohne die Modelle von Braak oder Berg in Frage zu stellen. Sie erweitert diese lediglich um eine Dimension. Sie konnte nachweisen, dass bei Personen mit ILBD, bei denen sich LBs in den anatomischen Regionen des Braak-Stadiums 1 und 2 befanden, bereits ein Neuronenverlust in der SN vorhanden war, der in späteren Braak-Stadien und mit zunehmender LB-Ansammlung größer wurde (Milber et al., 2012). Da das Modell nach Braak auf der  $\alpha$ -Synuclein-Verteilung im Gehirn beruht, ist dieses Ergebnis kein Widerspruch, sondern nur die mögliche Erweiterung des Modells um die Dimension des Neuronenverlusts, der zur Entwicklung früher motorischer Symptome beiträgt. Das Modell von Berg (Berg, 2006) hingegen geht bereits von einem zunehmenden Neuronenverlust der SN aus. Es ist also denkbar, dass sich motorische Symptome bereits sehr früh entwickeln, durch Kompensationsmechanismen aber noch unerkannt bleiben.

#### 4.5 Limitationen der Studie

Die Studie wurde als Längsschnittstudie geplant, weshalb es zum Ausscheiden Einzelner und dadurch zu einer veränderten Gruppenzusammensetzung kam. Damit dies die Ergebnisse nicht zu stark beeinflusst, wurden für die Verlaufsanalysen nur die Personen mit einbezogen, die zu beiden Zeitpunkten teilnahmen. Da die Zahl der Drop-Outs gering war ( $n = 6$ ), sollte dies keine wesentlichen Unterschieden zwischen den Analysen bezüglich der EU und den Verlaufsanalysen verursachen. Durch die mehrmalige Durchführung der Tests muss in bestimmten Bereichen von einem Lern- und Übungseffekt ausgegangen werden. Dies könnte eine Ursache der allgemeinen Verbesserung, z.B. in der neuropsychologischen Testung sein. Weitere methodische Einwände betreffen z.B. das Symptom *RBD*. Die Erfassung dieser Symptome über Fragebögen ist möglicherweise nicht ausreichend, da *RBD* innerhalb eines weiten Spektrums ausgeprägt sein kann und milde Zeichen für die Patienten oder Bettnachbarn kaum detektierbar sein können, was zu einer möglichen Unterrepräsentation dieses Symptoms führte (Sixel-Doring et al., 2011; Videnovic & Golombek, 2013). Die Diagnostik von *RBD* sollte mit Hilfe des Goldstandardverfahrens der Polysomnographie erfolgen (Diederich & McIntyre, 2012; Neikrug & Ancoli-Israel, 2012). Bedauerlicherweise lagen zum Zeitpunkt der Analysen diese noch nicht vor, sodass das Vorliegen eines *RBD* nur anhand der Selbstauskunft erfasst werden konnte.

Anamnestische Angaben zu *autonomen Funktionsstörungen* sind kritisch zu hinterfragen, da diese Symptome einem stark subjektiven Empfinden unterliegen und wegen der tabuisierten Thematik vielleicht nicht immer realitätsgetreu wiedergegeben wurden. Bezüglich der *Depression* sollte das Vorliegen sowohl einer aktuellen wie auch einer früheren Depression mit einbezogen werden. Ebenso ist zu diskutieren, den Cut-off-Wert im BDI relativ niedrig zu wählen, um Personen mit leichteren depressiven Symptomen abzubilden. Zudem muss bedacht werden, dass eine Depression die Motorik negativ beeinflussen kann (z.B. im Sinne einer Verlangsamung) und so eine



stärkere Ausprägung oder Progression der motorischen Symptome vortäuschen.

Die Teilnehmerzahl der PD- und Kontrollgruppe war mit 14 bzw. 16 Probanden sehr klein und es kann dadurch zu Über- oder Unterschätzung von Symptomen kommen. In zwei Analyseschritten wurde eine Subgruppe gebildet, wodurch die Probandenzahlen so klein waren, dass diese Ergebnisse unbedingt in größeren Gruppen auf ihre Validität untersucht werden sollten. Dies waren die Subgruppe der Personen, die im neuropsychologischen Testverfahren einen Testwert  $< 16$ . Prozentrang erzielten sowie die Personen, bei denen eine Verschlechterung im *UPDRS-Score* mit klinischen Merkmalen assoziiert waren. Besonders die Hochrisikogruppe vermittelte subjektiv den Eindruck, sich in den Tests besonders angestrengt zu haben und möglicherweise auch einen Lerneffekt aufzuweisen

Ebenso kann der Verlauf der Echogenität der SN nicht beurteilt werden, da während der Studie die Untersuchungsgeräte wechselten und die Daten deshalb nicht mehr vergleichbar waren. Obwohl bildgebende Verfahren nützlich sind, um funktionelle und strukturelle Veränderungen in betroffenen Hirnregionen darzustellen war deren Einsatz in der Kontrollgruppe problematisch, da z.B. eine DaT-SCAN-Untersuchung eine Belastung gesunder Personen durch radioaktive Strahlung dargestellt hätte.

## 4.6 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden das Vorliegen und die Progression klinischer Marker in einer Hochrisikogruppe für die Parkinson-Erkrankung evaluiert. Um die Fortschritte von neuromodulativen und neuroprotektiven Therapien umsetzen zu können, ist es unbedingt notwendig, geeignete Hochrisikopopulationen zu identifizieren (Streffler et al., 2012). Der ideale Marker würde eine Hochrisikopopulation bereits fünf bis zehn Jahre vor dem Beginn der Parkinson-Erkrankung kenntlich zeigen und nur Personen detektieren, die auch wirklich erkranken. Dadurch würden Begleiterscheinungen der Therapie auch nur den Personen zugemutet werden, die davon profitierten (Streffler et al., 2012). Zum jetzigen Zeitpunkt wurde noch kein einzelner Biomarker identifiziert, der den neurodegenerativen Prozess von PD abbilden kann (Gerlach et al., 2012). Deshalb versucht man, den neurodegenerativen Prozess anhand einer Kombination von Prodromalmarkern abzubilden (Liepelt-Scarfone et al., 2011; Ross et al., 2012). Schlüsselfragen in diesem Zusammenhang können lauten: Wie aussagekräftig sind die Prodromalmarker bezüglich der Konversion zu PD? Welche Marker verändern sich? Wie können die prämotorischen Symptome zuverlässig quantitativ erfasst werden? Diesen Fragen wurde in der vorliegenden Arbeit anhand der untersuchten Hochrisikokohorte nachgegangen.

Zunächst müssen alle diagnostischen Tests für den Gebrauch in Hochrisikopopulationen validiert und standardisiert werden, um in größeren Studien eingesetzt zu werden (Streffler et al., 2012). Die Tests sollten also sowohl für das Screening großer Gruppen als auch im klinischen Alltag einsetzbar sein. Grundsätzlich zeichnet sich dabei ein Trend zu kürzeren Tests ab. Für die Erfassung von *RBD* wurde der RBD1Q entwickelt, der im Vergleich zum Goldstandardverfahren der Polysomnographie eine Sensitivität von 93 % und Spezifität von 87 % erreichte, und so imstande ist, *RBD* anhand einer einzigen Frage zu diagnostizieren („Have you ever been told, or suspected yourself, that you seem to ‘act out your dreams’ while asleep (for example, punching, flailing your arms in the air, making running movements, etc.?)“)

(Postuma et al., 2012b). Eine Untersuchung des *Sniffin´ Sticks-Test* ergab, dass die Trennschärfe bereits dreier Gerüche (Kaffee, Pfefferminze, Anis) genauso gut war wie die Trennschärfe des gesamten Tests (Casjens et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit stellte sich heraus, dass die anamnestische Angabe der Störung der Blasenfunktion sowohl die Gruppe Parkinson-Erkrankter wie auch die Hochrisikogruppe gut von Kontrollgruppe abgrenzte. Schon in der Anamnese lässt sich dieser Prodromalmarker erfassen.

Erschwert wird die PD-Diagnose in einem frühen Stadium dadurch, dass die zunächst unspezifischen Symptome wie *Riechverlust*, *Depression*, *Störung autonomer Funktionen* und des *Schlafes* nicht als potenzielle Prodromalmarker für eine PD erkannt werden. Besitzen die beteiligten medizinischen Disziplinen keinen geschärften Blick für die Konstellation solcher Symptome als Hinweis auf eine PD, findet die Diagnosestellung erst beim Auftreten motorischer Symptome statt (Langston, 2006; Chen et al., 2011; Walter et al., 2013).

Um eine Progression in den prämotorischen Merkmalen zu bestätigen und die genaue Ursache festzustellen, sind weitere Studien wichtig, die insbesondere die funktionelle Bildgebung mit einbeziehen. Ebenso scheint für zwei Symptome die Darstellung einer Progression in Kombination mit neuen Methoden in nicht allzu ferner Zukunft möglich zu sein. So könnte eine Kolonbiopsie die Belastung von Lewy-Pathologien aufdecken und die Schwere einer *REM-Schlaf-Störung* anhand der Kinnmuskelaktivität im Schlaf gemessen werden.

Eine Beobachtung der Entwicklung der Progressionsmarker insbesondere der HR-Gruppe über den Zeitraum zweier Jahre hinaus wäre sinnvoll, um die in dieser Analyse gezogenen Schlussfolgerungen zu verifizieren oder neue Erkenntnisse zu formulieren. Postuma beschreibt beispielsweise eine Variabilität der Ergebnisse einzelner Jahre und Veränderungen über einen Zeitraum von 5-7 Jahren (Postuma et al., 2013b). Zudem wäre es interessant zu beobachten, ob weitere Personen der HR-Gruppe zu PD konvertieren und wie deren Risikoprofile gestaltet waren.

## 5 Zusammenfassung

Die Parkinson-Erkrankung mit den klassischen Symptomen Rigor, Tremor, und Bradykinese wird zu einem Zeitpunkt diagnostiziert, zu dem der neurodegenerative Prozess stark fortgeschritten ist. In der Erforschung der Prodromalphase spielen Risikofaktoren wie die Hyperechogenität der Substantia Nigra und Prodromalmarker wie beispielsweise eine Riechminderung, eine Depression, Störungen des REM-Schlafes oder des autonomen Systems eine wichtige Rolle. Das Bestreben, die Diagnose in der Prodromalphase zu stellen, basiert auf dem Gedanken, das Fortschreiten oder die Entstehung der Parkinson-Erkrankung durch neuroprotektive Therapien zu beeinflussen. Um den Nutzen dieser Therapien zu evaluieren, muss man die Merkmale sowie deren Veränderung in einem festgelegten Zeitraum kennen und sie vom normalen Alterungsprozess abgrenzen können.

In der vorliegenden Studie wurden 16 Parkinson-Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium sowie 40 Personen mit einem Hochrisikoprofil für die Parkinson-Erkrankung untersucht. Die Charakterisierung des Risikoprofils basiert auf der Kombination von Markern, die anhand der Studienergebnisse großer Kohortenstudien evaluiert wurden, nämlich der Hyperechogenität der Substantia Nigra und zusätzlich leichten motorischen Parkinson-Zeichen oder Zeichen einer Riechminderung, Depression, einseitig reduzierten Armschwungs und positiver Familienanamnese hinsichtlich Parkinson. Man geht davon aus, dass bei ihnen bereits ein spezifischer neurodegenerativer Prozess eingesetzt hat. Zur Abgrenzung vom normalen Alterungsprozess wurden 14 Kontroll-Probanden in die Studie mit einbezogen.

In den Untersuchungen lagen die Schwerpunkte auf einer neurologischen Untersuchung mit transkranieller Sonographie, einer motorischen Untersuchung, der Erfassung der Riechfunktion, der Anamnese und Objektivierung einer Depression, Schlafstörungen und autonomer Funktionsstörungen sowie einer ausführlichen neuropsychologischen Testung zur Erfassung des kognitiven Status. Die Validität der Tests, die Gruppe der in

einem frühen Erkrankungsstadium befindlichen Parkinson-Patienten von der Kontrollgruppe abzugrenzen, wurde anhand der Sensitivität, Spezifität, Trennschärfe und einer ROC-Kurve dargestellt. Hierbei waren besonders die Parameter der Riechfunktion ( $p < 0,001$ ), Störungen der Blasenfunktion ( $p = 0,004$ ), die Erfassung einer Depression ( $p = 0,005$ ) und REM-Schlafstörungen ( $p = 0,025$ ) sowie die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion und Psychomotorik ( $p \leq 0,03$ ) für die Parkinson-Erkrankung spezifisch.

Innerhalb der HR-Gruppe kam es während der zwei Beobachtungsjahre zu signifikanten Verbesserungen der Riechleistung ( $p \leq 0,008$ ) und in den Domänen der neuropsychologischen Testung (z.B. Exekutivfunktion  $p \leq 0,002$ ). Der Verbesserung der Gesamtgruppe steht die Verschlechterung zweier Subgruppen gegenüber. Dies waren zum einen die Probanden mit Leistungen  $< 16$ . PR in der neuropsychologischen Testung, die signifikante Veränderungen in der Domäne Gedächtnis ( $p \leq 0,03$ ) aufwiesen. Die zweite Subgruppe bestand aus zehn HR-Probanden, die sich im UPDRS-Score verschlechterten. Diese motorische Verschlechterung war mit Veränderungen der Merkmale Riechfunktion, autonome Funktion, Depression, Schlafverhalten und Kognition assoziiert. Hier könnte man davon ausgehen, dass dies den neurodegenerativen Prozess abbildet, bei dem sich motorische Veränderungen zeitgleich mit nicht-motorischen Veränderungen entwickeln, aber durch Kompensationsmechanismen noch unerkant bleiben. Ein Proband entwickelte die manifeste Parkinson-Erkrankung und sein Risikoprofil wies in allen relevanten Bereichen Einschränkungen auf.

Es zeigte sich, dass zur Erfassung der Progression besonders objektive Tests wichtig sind. Somit können geringe Veränderungen unabhängig vom subjektiven Eindruck registriert werden (z.B. die Erfassung der autonomen Dysfunktion anhand der Messung des Blutdruckes). Die Tests, die in dieser Studie valide für die Erkennung der Progression und der Abgrenzung vom Alterungsprozess waren, sind zeit- und kostengünstig, weshalb sich die Möglichkeit bietet, die Früherkennung direkt in den klinischen Alltag einzugliedern.

## 5.1 Conclusion

Parkinson's Disease (PD) is characterized by the motor symptoms rigor, resting tremor and bradykinesia. To seek for neuroprotective therapies it would be helpful to detect the disease as early as possible. There is evidence that there is a prodromal interval during which neurodegeneration has started but motor symptoms have not fully developed. Possible prodromal signs that can be detected are for example hyperechogenic substantia nigra, olfactory or autonomic dysfunction, depression and REM-sleep-disorder. Combining these markers rises specificity to detect PD at a prodromal stage. The overall aim was to observe progression of a variety of PD prodromal markers within two years.

The first question aimed to find prodromal markers with the potential to separate PD from the process of normal ageing. The second purpose of this study was to develop an understanding which prodromal markers change over the course of time within the high-risk-population and therefore indicate a progression towards PD.

Our study investigated 16 patients with PD at an early stage, 40 patients with a combination of risk factors as mentioned above which are highly specific for the development of PD and 14 healthy controls.

Baseline data suggests that non-motor features as olfactory dysfunction ( $p < 0,001$ ), urinary dysfunction ( $p = 0,004$ ), depression ( $p = 0,005$ ), REM-sleep-disorders ( $p = 0,025$ ) and cognitive decline in the domains of attention, executive and psychomotoric function ( $p \leq 0,03$ ) are valid to separate PD from normal ageing. The data analysis of the two-year-follow up of the high-risk-population showed a significant improvement in olfaction ( $p \leq 0,008$ ) and cognitive domains (e.g. executive function  $p \leq 0,002$ ). The analysis of a subpopulation that showed decline in the UPDRS-Score showed an association to olfactory and autonomic dysfunction, depression, REM-sleep-disorders and cognition. One person developed clinically PD.

Taken together, these results suggest that there is an association between developing nigrostriatal dysfunction and prodromal PD, seen in clinical markers.

## 6 Anhang

**Tabelle 11: Grenzwerte der Risikofaktoren, motorischen Marker und nicht-motorischen Prodromalmarker**

<u>Risikofaktoren</u>	<u>Item</u>	<u>Grenzwert</u>
<b>SN-Echogenität</b>		
SN-Sonographie	Hyperechogenität	SN-Fläche >0,2 cm <sup>2</sup>
<b>motorische Marker</b>		
Rigor	UPDRS Item 5	Symptomscore>0 Punkte
Ruhetremor	UPDRS Item 3	Symptomscore>0 Punkte
Bradykinese	UPDRS Item 6-9	Symptomscore>0 Punkte
posturale Instabilität	UPDRS Item 13	Symptomscore>0 Punkte
Armschwung	Beurteilung durch Untersucher	Armschwung einseitig reduziert
<b>nicht-motorische Prodromalmarker</b>		
<b>Riechleistung</b>		
Hyposmie	Sniffin´ Sticks Score UPSIT Gesamtscore	<75% richtige Antworten PR<16
<b>autonome Funktion</b>		
Orthostase	UMSARS Part I Item 9 Score UMSARS Part III Blutdruck systolisch/diastolisch	>0 Punkte  RR Abfall >30mmHg syst / >15 mmHg diast.
Blasenfunktion	Auftreten von Schwindel UMSARS Part I Item 10 Score	Schwindel aufgetreten >0 Punkte
Stuhlfunktion	UMSARS Part I Item 12 Score Stuhlfrequenz pro Tag	>0 Punkte Frequenz>1
Sexualfunktion	subjekt. Eindruck Obstipation UMSARS Part I Item 11	Gefühl Obstipation vorhanden >0 Punkte
<b>Depression</b>		
frühere Episode	ICD-10 Kriterien	mind. leichte depr. Episode
aktuelle Episode	ICD-10 Kriterien Becks Depression Inventar	mind. leichte depr. Episode >=18 Punkte
<b>REM-Schlafstörungen</b>		
Selbstbeurteilung	RBDSQ PDSS	≥5 Punkte <3 Punkte
<b>Kognitive Funktion</b>		
Allg. kogn. Leistungsniveau	LPS 50+ Kurzversion	PR<16
Gedächtnis	Californian Verbal Learning Test Logisches Gedächtnis I/II	≤45 Richtige PR<16
Exekutivfunktion	Trail Making Test A/B Tower of London Zahlenspanne vorwärts/rückwärts	PR<16 PR<16 PR<16
Visuo-konstruktive Fähigkeiten	Farb-Wort-Interferenztest	PR<16
Aufmerksamkeit	Mosaik Test TAP: Phasische Alertness/ Geteilte Aufmerksamkeit	PR<16 PR<16

SN: Substantia Nigra; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; PR: Prozentrang; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; RR: Blutdruckangabe in mmHg; dias: diastolisch, sys.: systolisch; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; RBDSQ: REM-Sleep-Behaviour-Screening-Questionnaire; PDSS: Parkinson's Disease Rating Scale; LPS: Leistungsprüfungs-system; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

## 6.1 Motorische Untersuchung

### UPDRS: Unified Parkinson´s Disease Rating Scale in Auszügen

(Goetz et al., 2008)

#### Part III: Motor Examination

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

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: the typical functional state when patients are receiving medication and have a good response

OFF: the typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medications

3c) Is the patient on Levodopa? Yes or No

#### 3.1 Speech

Listen to the free-flowing speech. Evaluate volume, modulation, clarity, slurring, palilalia (repetition of syllables), and tachyphemia (rapid speech, running syllables together)

0	Normal	No speech problems
1	Slight	Loss of modulation, diction or volume, but still all words easy to understand
2	Mild	Loss of modulation, diction or volume, with a few words unclear, but the overall sentences easy to follow
3	Moderate	Speech is difficult to understand to the point that some, but not most, sentences are poorly understood
4	Severe	Most speech is difficult to understand or unintelligible



### 3.2 **Facial expression**

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

0	Normal	Normal facial expression
1	Slight	Minimal masked facies manifested only by decreased frequency of blinking
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
3	Moderate	Masked facies with lips parted some of the time when the mouth is at rest
4	Severe	Masked facies with lips parted most of the time when the mouth is at rest

### 3.3 **Rigidity**

Rigidity is judged on slow passive movement of major joints with the patient in a relaxed position and the examiner manipulating limbs and neck

0	Normal	No rigidity
1	Slight	Rigidity only detected with activation maneuver
2	Mild	Rigidity detected without the maneuver, but full range of motion is easily achieved
3	Moderate	Rigidity detected without the activation maneuver; full range of motion is achieved with effort
4	Severe	Rigidity detected without the activation maneuver and full range of motion not achieved

### 3.4 Finger Tapping

Each hand is tested separately: Instruct the patient to tap the index finger on the thumb 10 times as quickly and as big as possible. Evaluate speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude

0	Normal	No problems
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
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
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 first tap
4	Severe	Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements

### 3.5 Hand movements

Test each hand separately. 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. Evaluate speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.

0	Normal	No problems
1	Slight	Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the hand movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the task
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
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 first open-and-close sequence
4	Severe	Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements

## 6.2 Riechtestung

### 6.2.1 Sniffin´ Sticks in Auszügen

<u>Nummer</u>				
1	<b><u>Orange</u></b>	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	<b><u>Schuhleder</u></b>	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	<b><u>Zimt</u></b>
4	Schnittlauch	<b><u>Pfefferminz</u></b>	Fichte	Zwiebel

### 6.2.2 UPSIT in Auszügen

University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Geruchsidentifikationstest

Instruktion:

Markieren Sie mit dem Bleistift das braune Feld unten auf dieser Seite. Dadurch wird ein Duftstoff freigesetzt. Riechen sie daran. Welcher von den angegebenen vier Gerüchen entspricht dem von Ihnen wahrgenommenen Duft am besten?

Heft 1

	a	b	c	d
1	Benzin	Pizza	Erdnuss	Flieder
2	Dillgurke	Kaugummi	Walnuss	Wassermelone
3	Tomate	Lakritze	Erdbeere	Menthol
4	Bier	Honig	Vanille	Kirsche
5	Gras	Pizza	Motoröl	Ananas
6	Hund	Pfefferminz	Fisch	Cola
7	Banane	Knoblauch	Kirsche	Motoröl
8	Babypuder	Nelke	Spaghetti	Banane
9	Nelke	Flieder	Leder	Apfel
10	Hund	Kokosnuss	Tomate	Honig

## 6.3 Autonome Funktion

### 6.3.1 UMSARS

#### Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)

(Wenning et al., 2004)

#### Part I Historical Review

##### 1.9 Orthostatic symptoms

0	No orthostatic symptoms (Syncope, dizziness, visual disturbances or neck pain, relieved on lying flat)
1	Orthostatic symptoms are infrequent and do not restrict activities of daily living
2	Frequent orthostatic symptoms developing at least once a week. Some limitation in activities of daily living
3	Orthostatic symptoms develop on most occasions. Able to stand > 1 min on most occasions. Limitation in most of activities of daily living.
4	Symptoms consistently develop on orthostasis. Able to stand <1 min on most occasions. Syncope/presyncope is common if patient attempts to stand

##### 1.10 Urinary function

Urinary symptoms should not be due to other causes

0	Normal
1	Urgency and/or frequency, no drug treatment required.
2	Urgency and/or frequency, drug treatment required.
3	Urge incontinence and/or incomplete bladder emptying needing intermittent catheterization.
4	Incontinence needing indwelling catheter.



❖ **Orthostatic symptoms** Yes or No

## 6.4 Depression

### 6.4.1 BDI in Auszügen

#### Beck-Depressions- Inventar (BDI) (Beck, 1961)

Bitte lesen sie jeweils die Aussagen einer Gruppe sorgfältig durch. Kreuzen Sie dann die Aussage an, die am besten beschreibt, wie Sie sich im vergangenen Monat gefühlt haben. Sie können auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie bitte immer alle Aussagen einer Gruppe, bevor sie ihre Wahl treffen.

#### A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

#### B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.

#### C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

#### D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

#### E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

## 6.5 REM-Schlafstörungen

### 6.5.1 RBDSQ in Auszügen

#### **REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)**

(Deutsche Version) (Stiasny-Kolster et al., 2007)

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

### 6.5.2 PDSS in Auszügen

#### **Parkinson's Disease Sleep Scale (Deutsche Version)** (Trenkwalder et al., 2011)

Bitte beurteilen Sie den Schweregrad der folgenden Beschwerden, so wie Sie sie in der vergangenen Woche (die letzten 7 Tage) erlebt haben. Machen Sie bitte ein Kreuz in das zutreffende Antwortfeld.

- Sehr oft            (das bedeutet 6-7 Tage die Woche)
- Oft                (das bedeutet 4-5 Tage die Woche)
- Manchmal        (das bedeutet 2-3 Tage die Woche)
- Selten            (das bedeutet 1 Tag die Woche)
- Niemals

1) Haben sie während der letzten Woche insgesamt gut geschlafen?

sehr oft      oft      manchmal      selten      nie

2) Fiel es ihnen schwer, nachts einzuschlafen?

sehr oft      oft      manchmal      selten      nie

3) Fiel es ihnen schwer, durchzuschlafen?

sehr oft      oft      manchmal      selten      nie

4) Sind sie wegen Unruhe in den Beinen oder Armen nachts aufgewacht?

sehr oft      oft      manchmal      selten      nie

5) War ihr Schlaf gestört durch einen Drang, Ihre Beine oder Arme bewegen zu müssen?

sehr oft      oft      manchmal      selten      nie

### 6.5.3 LogI/LogII

#### Logisches Gedächtnis II: Textreproduktion

Jede Bedeutungseinheit wird mit einem Punkt bewertet.

Geschichte A: Abrufhilfe: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Punkte max. 25
Anna / Schmidt / aus einem Hamburger Vorort, / die als Putzfrau /	
in einer Werks- / kantine / arbeitete, / meldete / auf dem Polizei- /	
präsidium, /	
dass man sie in der Nacht zuvor / auf der Schlossstraß / überfallen /	
und um 86 Mark/ beraubt hatte. / Sie hatte vier / kleine Kinder, /	
die Miete war fällig, / und sie hatten seit zwei Tagen / nichts	
gegessen. /	
Die Polizisten / waren von der Geschichte der Frau gerührt /	
und machten eine Sammlung / für sie.	

Gesamtpunktzahl Geschichte A und B: \_\_\_\_\_ (Maximum 50)



## 6.6 Weitere Tabellen

### ROC-Analyse

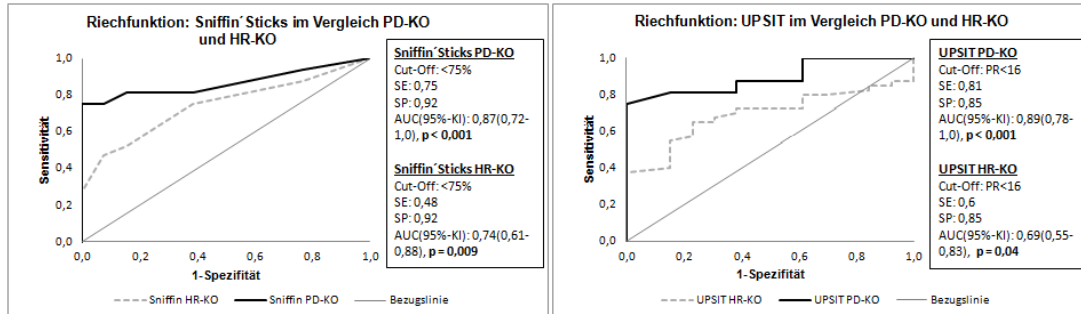


Abbildung 33: Darstellung der ROC-Kurve für die Riechfunktion

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe; HR: Hochrisikogruppe; KO: Kontrollgruppe; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; AUC(95%-KI): Area under the Curve: Fläche unter der Kurve mit 95%-Konfidenzintervall.

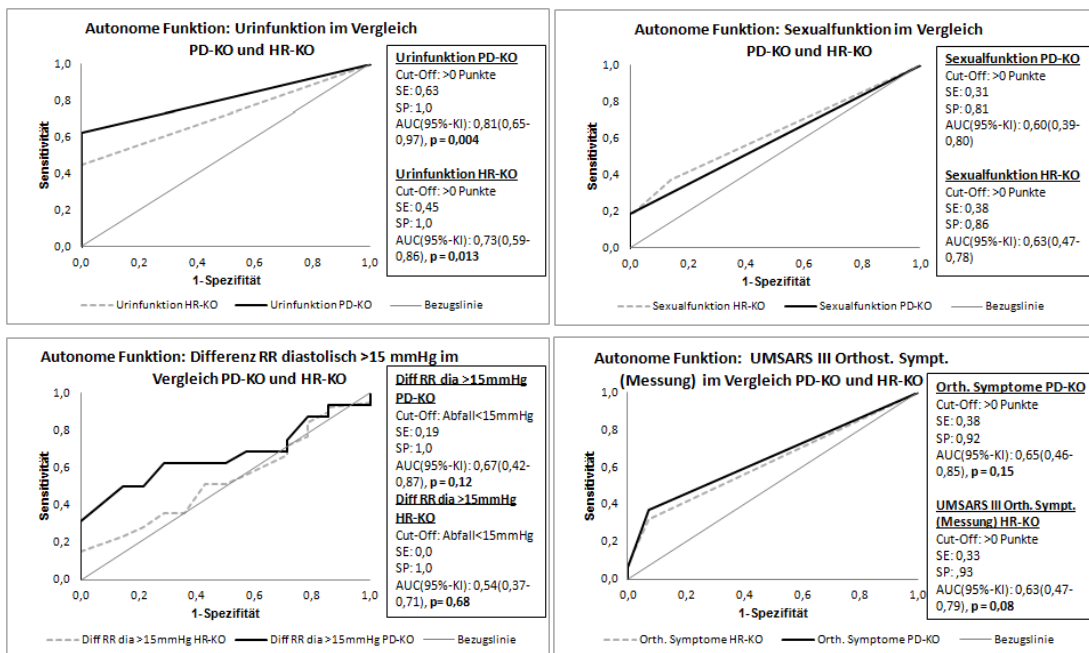


Abbildung 34: Darstellung der ROC-Kurve der autonomen Funktion: Blasen- und Sexualfunktion

PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe; HR: Hochrisikogruppe; KO: Kontrollgruppe; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; AUC(95%-KI): Area under the Curve: Fläche unter der Kurve mit 95%-Konfidenzintervall; RR dia > 15mmHg: Differenz Blutdruck diastolisch vom Liegen zum Stehen > 15mmHg; Orth.: orthostatisch; Sympt.: Symptome.

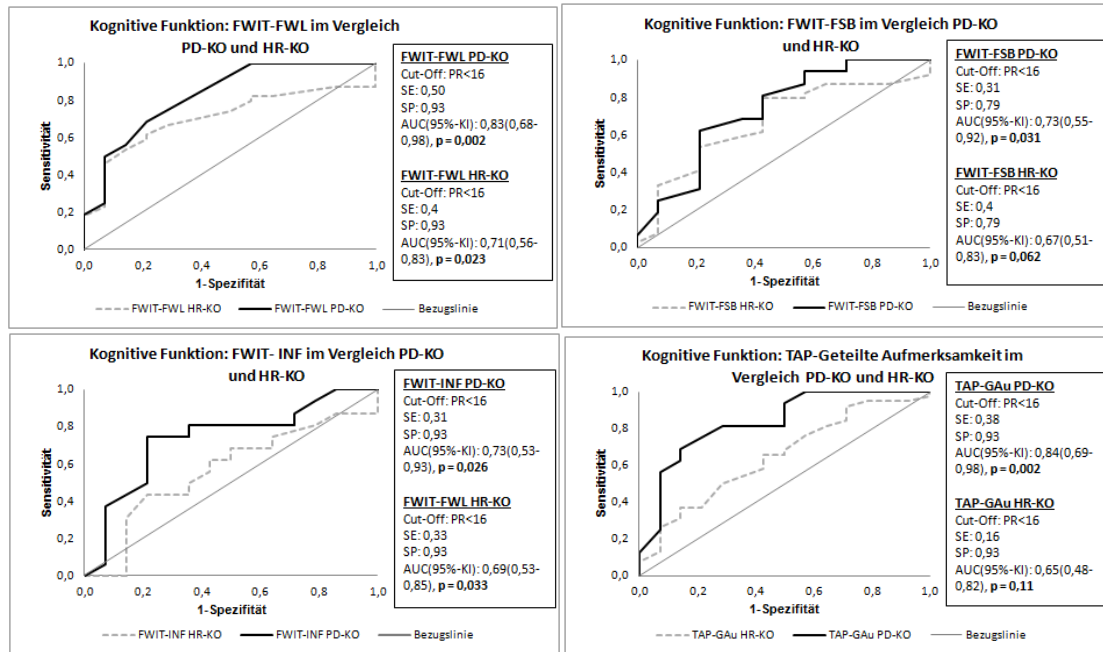


Abbildung 35: Darstellung der ROC-Kurve für ausgewählte Tests der kognitiven Funktion

FWIT: Farb – Wort – Interferenz - Test mit den Untertests FWL: Farbwortlesen; FSB: Farbstrichbenennen; INF: Interferenz; PD: Parkinson´s Disease: PD-Gruppe; HR: Hochrisikogruppe; KO: Kontrollgruppe; SE: Sensitivität; SP: Spezifität; AUC(95%-KI): Area under the Curve: Fläche unter der Kurve mit 95%-Konfidenzintervall; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung mit dem Untertest GAu: Geteilte Aufmerksamkeit.

Tabelle 12: Veränderung der Mediane

<b><u>Differenz der Werte zwischen EU und FU2</u></b>				
	<b><u>Kontrolle</u></b>	<b><u>HR</u></b>	<b><u>PD</u></b>	<b>p-Wert**</b>
<b>Variable</b>	Differenz	Differenz	Differenz	
Anzahl, n	14	36	14	
<b>Kardinalsymptome PD</b>				
UPDRS III Score, Median	0	2	1	0,11 <sup>2</sup>
Anzahl Kardinalsymptome, Median	0	0	0	<b>0,045</b> <sup>1</sup>
<b>Riechfunktion</b>				
Sniffin´ Sticks, Median	0	0	0,05	0,4 <sup>2</sup>
UPSIT PR, Median	0	0	1	0,9 <sup>2</sup>
<b>Autonome Funktionen</b>				
RR sys liegend [mmHg], Median	7	2,5	7,5	0,07 <sup>2</sup>
RR dia liegend [mmHg], Median	4	1	5	0,47 <sup>2</sup>
RR sys stehend [mmHg], Median	6	-1	7	0,11 <sup>2</sup>
RR dia stehend [mmHg], Median	2	0	4,5	0,73 <sup>2</sup>
HF liegend (Schläge/Min), Median	-3,5	-4	-4	0,95 <sup>2</sup>
HF stehend (Schläge/Min), Median	0,5	-3	-2,5	0,49 <sup>2</sup>
Δ RR systolisch [mmHg], Median #	0	2	0,5	0,74 <sup>2</sup>
Δ RR dia [mmHg], Median #	2,5	3	-5	0,09 <sup>2</sup>
UMSARS I Item 9 Score, Orthostase Median #	0	0	0	0,29 <sup>2</sup>
UMSARS I Item 10 Score, Blasenfunktion, Median #	0	0	0,5	0,32 <sup>2</sup>
UMSARS I Item 11 Score, Sexualefunktion, Median #	0	0	0	0,92 <sup>2</sup>
UMSARS I Item 12 Score, Obstipation, Median #	0	0	0	0,32 <sup>2</sup>
<b>Depression</b>				
BDI Punktzahl, Median #	-0,5	1	0,5	0,73 <sup>2</sup>
<b>Schlaf</b>				
RBDSQ-Score Median #	0	0	0	0,56 <sup>2</sup>
PDSS Gesamtscore, Median	0,5	0	1	0,91 <sup>2</sup>
PDSS Item 3 Score, Median	4	-1	0	<b>&lt;0,001</b> <sup>2</sup>

	<b>Kontrolle</b>	<b>HR</b>	<b>PD</b>	p-Wert**
<b>Neuropsychologische Testung</b>				
LPS 50+ Kurzversion, Median	31	16	22	<b>0,02<sup>2</sup></b>
<b>Exekutivfunktion</b>				
Tower of London, Median	24	19	33	0,22 <sup>2</sup>
Trail Making Test B, Median	0	0	-2	0,74 <sup>2</sup>
Trail Making Test B/A, Median	5,5	0	-9	0,55 <sup>2</sup>
FWIT- Interferenz, Median	1,5	11,5	2	0,08 <sup>2</sup>
<b>Aufmerksamkeit</b>				
TAP- phas. Alertness, Median	-9,5	5,5	2	0,24 <sup>2</sup>
TAP- Geteilte Aufmerksamkeit, Median	-11,5	-4	8	0,09 <sup>2</sup>
<b>Psychomotorik</b>				
Trail Making Test A, Median	-5,5	2	-1,5	0,43 <sup>2</sup>
FWIT- Farbwortlesen, Median	-3,5	4	0	0,33 <sup>2</sup>
FWIT- Farbstrichbenennen, Median	0,5	3	0	0,17 <sup>2</sup>
LPS-K U-6, verbale Flüssigkeit, Median	-6	0	1	0,11 <sup>2</sup>
<b>Zahlenspanne</b>				
Zahlenspanne vorwärts, Median	0	3	-12	<b>0,01<sup>2</sup></b>
Zahlenspanne rückwärts, Median	0	0	16	0,38 <sup>2</sup>
<b>Gedächtnis</b>				
Logisches Gedächtnis I, Median	11	18,5	47,5	0,06 <sup>2</sup>
Logisches Gedächtnis II, Median	25	42,5	49,5	0,14 <sup>2</sup>
California Verbal Learning Test, Median	6,5	1,5	6,5	<b>0,02<sup>2</sup></b>
<b>Visuokonstruktion</b>				
Mosaik Test, Median	-2	4,5	-7	<b>0,002<sup>2</sup></b>

EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; n: Probandenzahl; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; RR: Blutdruckangabe in mmHg; HF: Herzfrequenz in Schläge pro Minute;  $\Delta$  RR: Differenz des Blutdruckes vom Liegen zum Stehen in mmHg; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; BDI: Beck's Depression Inventar; RBDSQ: Rem-Sleep-Behaviour-Screening-Questionnaire; PDSS: Parkinson's Disease Rating Scale; LPS: Leistungsprüfsystem; FWIT: Farb-Wort-Interferenztest; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; mit # gekennzeichnete Variablen wurden umgepolt, sodass ein negatives Vorzeichen einer Verschlechterung des Symptoms entspricht; HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe; <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup>Kruskal-Wallis-Test; p-Wert\*\*: Vergleich der Gruppen Kontrolle-HR-PD.

Tabelle 13: Kognitive Funktion

Kognitive Funktion											
Variable	Kontrolle			HR			PD			p-Wert**	
	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl, n	14	14		36	36		14	14			
<b>Allg. kogn. Leistungsniveau</b>											
LPS 50+ Kurzversion, M(Sp)	45,5(23-80)	76,5(42-97)	<b>0,001</b> <sup>4</sup>	68,5(6-99)	91(23-100)	<b>&lt;0,001</b> <sup>4</sup>	42,5(17-81)	81(32-100)	<b>0,002</b> <sup>4</sup>	0,07 <sup>2</sup>	0,18 <sup>2</sup>
<b>Exekutivfunktion</b>											
Tower of London, M(Sp)	60(20-80)	72,5(20-99)	0,06 <sup>4</sup>	62(16-100)	80(20-100)	<b>0,002</b> <sup>4</sup>	51,5(11-90)	99(68-100)	<b>0,003</b> <sup>4</sup>	0,66 <sup>2</sup>	0,16 <sup>2</sup>
Trail Making Test B, M(Sp)	95(30-100)	92(46-100)	0,44 <sup>4</sup>	96(2-100)	97(13-100)	0,93 <sup>4</sup>	94,5(8-100)	92(2-100)	0,42 <sup>4</sup>	0,90 <sup>2</sup>	0,22 <sup>2</sup>
Trail Making Test B/A, M(Sp)	74(10-97)	80,5(27-98)	0,64 <sup>4</sup>	74,5(7-100)	73(8-100)	0,74 <sup>4</sup>	62(21-100)	66(1-95)	0,23 <sup>4</sup>	0,93 <sup>2</sup>	0,64 <sup>2</sup>
FWIT- Interferenz, M(Sp)	67,5(0-98)	79(0-96)	0,69 <sup>4</sup>	31(0-98)	54(1-99)	<b>&lt;0,001</b> <sup>4</sup>	29(0-90)	31(0-96)	0,22 <sup>4</sup>	0,09 <sup>2</sup>	0,31 <sup>2</sup>
<b>Aufmerksamkeit</b>											
TAP- Phas. Alertness, M(Sp)	42(14-82)	40(12-96)	0,38 <sup>4</sup>	46(4-98)	58(2-98)	0,12 <sup>4</sup>	46(7-96)	38(14-99)	0,91 <sup>4</sup>	0,96 <sup>2</sup>	0,34 <sup>2</sup>
TAP- Geteilte Aufm., M(Sp)	50(12-95)	44(2-86)	0,35 <sup>4</sup>	36(2-97)	24(1-82)	0,28 <sup>4</sup>	19,5(1-54)	27(5-62)	0,07 <sup>4</sup>	<b>0,01</b> <sup>2</sup>	0,27 <sup>2</sup>
<b>Psychomotorik</b>											
Trail Making Test A, M(Sp)	86(31-97)	81,5(42-96)	0,59 <sup>4</sup>	83(7-100)	84(31-100)	0,14 <sup>4</sup>	58(10-100)	84(15-98)	0,57 <sup>4</sup>	0,23 <sup>2</sup>	0,38 <sup>2</sup>
FWIT- Farbwortlesen, M(Sp)	46(4-73)	38(3-95)	0,42 <sup>4</sup>	24(0-95)	42(0-99)	0,13 <sup>4</sup>	24(1-50)	27(0-54)	0,72 <sup>4</sup>	<b>0,03</b> <sup>2</sup>	0,17 <sup>2</sup>
FWIT- Farbstrichbenennen, M(Sp)	58(1-84)	54(2-88)	0,75 <sup>4</sup>	24(0-98)	72(0-99)	<b>0,02</b> <sup>4</sup>	22,5(0-69)	21(0-69)	0,91 <sup>4</sup>	0,12 <sup>2</sup>	0,26 <sup>2</sup>
LPS-K U-6, verb. Flüssigkeit., M(Sp)	80,5(54-100)	81,5(40-93)	0,12 <sup>4</sup>	73(10-100)	73(10-100)	0,29 <sup>4</sup>	76(6-100)	66(42-100)	0,64 <sup>4</sup>	0,35 <sup>2</sup>	0,59 <sup>2</sup>
<b>Zahlenspanne</b>											
Zahlenspanne vorwärts, M(Sp)	77(15-100)	76,5(5-100)	0,51 <sup>4</sup>	67(2-100)	76(3-100)	<b>0,05</b> <sup>4</sup>	78,5(15-98)	53(5-98)	<b>0,04</b> <sup>4</sup>	0,48 <sup>2</sup>	0,15 <sup>2</sup>
Zahlenspanne rückwärts, M(Sp)	38(12-100)	53(12-99)	0,48 <sup>4</sup>	53(2-100)	71(5-100)	0,23 <sup>4</sup>	31(2-85)	67(13-95)	<b>0,02</b> <sup>4</sup>	0,21 <sup>2</sup>	0,38 <sup>2</sup>
<b>Gedächtnis</b>											
Logisches Gedächtnis I, M(Sp)	52,5(0-99)	76(13-99)	<b>0,02</b> <sup>4</sup>	54,5(1-100)	90(3-100)	<b>&lt;0,001</b> <sup>4</sup>	28(2-100)	81(18-100)	<b>0,003</b> <sup>4</sup>	0,30 <sup>2</sup>	0,47 <sup>2</sup>
Logisches Gedächtnis II, M(Sp)	51(0-88)	85,5(9-98)	<b>0,01</b> <sup>4</sup>	35(0-92)	91(4-99)	<b>&lt;0,001</b> <sup>4</sup>	18(0-90)	87(3-100)	<b>0,001</b> <sup>4</sup>	0,10 <sup>2</sup>	0,56 <sup>2</sup>
CVLT, M(Sp)	47(7-54)	53(37-60)	<b>0,003</b> <sup>4</sup>	53,3(31-66)	54(19-63)	0,41 <sup>4</sup>	43,5(34-61)	53(37-75)	<b>0,006</b> <sup>4</sup>	<b>0,02</b> <sup>2</sup>	0,79 <sup>2</sup>
<b>Visuokonstruktion</b>											
Mosaik Test, M(Sp)	79(27-98)	72,5(42-98)	0,55 <sup>4</sup>	79(16-100)	84(21-100)	<b>0,001</b> <sup>4</sup>	81,5(50-100)	79(12-98)	0,12 <sup>4</sup>	0,40 <sup>2</sup>	0,48 <sup>2</sup>

n: Probandenanzahl; M(Sp): Median und Spannweite; HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease: PD-Gruppe EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; M(Sp): Median und Spannweite, LPS: Leistungsprüfsystem; FWIT: Farb-Wort-Interferenztest; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; Phas.: Phasisch, Aufm.: Aufmerksamkeit; verb.: verbal; CVLT: California Verbal Learning Test; <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup>Kruskal-Wallis-Test; <sup>3</sup>McNemar-Test; <sup>4</sup>Wilcoxon-Test; p-Wert\*\*: Vergleich der Gruppen Kontrolle-HR-PD.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der modifizierten United Kingdom Brain Bank-Kriterien .....	3
Abbildung 2: Neuropathologischer Schnitt des Mesencephalons.....	5
Abbildung 3: Nervenzelle der Substantia Nigra eines Parkinson-Patienten. ....	6
Abbildung 4 Mechanismen der Krankheitsentstehung. Darstellung der im Text erwähnten möglicherweise beteiligten Ebenen .....	7
Abbildung 5: Krankheitsmodelle. ....	11
Abbildung 6: Braak-Stadien: anatomische Verteilung der Lewy-Körperchen (I) und assoziierte Symptome (II).....	12
Abbildung 7: Risikofaktoren und Prodromalmarker .....	13
Abbildung 8: Untersuchungszeitpunkte der Studie.....	25
Abbildung 9: Einschlusskriterien (vereinfachte Darstellung).....	27
Abbildung 10: Darstellung eines TCS-Befundes. ....	28
Abbildung 11: Tower of London.....	37
Abbildung 12: Darstellung der beiden Untersuchungstage. ....	41
Abbildung 13: Links: Darstellung zweier möglicher Zustände ("gesund" und krank") und der zugehörigen Vierfeldertafel (Schwarzer et al., 2001). Rechts: Beschreibung der Güte eines diagnostischen Tests anhand einer ROC-Kurve	44
Abbildung 14: Anzahl der Studienteilnehmer zu Beginn und Ende der Studie sowie die Gründe für einen Studienausschluss.....	45
Abbildung 15: Darstellung der Validität aller klinischen Marker sowie im Speziellen der motorischen Marker der PD-KO und HR-KO-Gruppe .....	50
Abbildung 16: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe der motorischen Marker der Gruppen PD-KO und HR-KO .....	50

Abbildung 17: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe für die Riechfunktion.....	52
Abbildung 18: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe für die autonome Funktion .....	53
Abbildung 19: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe der Marker einer Depression der Gruppen PD-KO und HR-KO .....	54
Abbildung 20: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe der Schlafdiagnostik .....	55
Abbildung 21: Darstellung der ROC-Kurve verschiedener kognitiver Domänen .....	58
Abbildung 22: Gruppenvergleich der Trennschärfe der Prodromalmarker der kognitiven Funktion .....	58
Abbildung 23: Darstellung der ROC-Kurve und Trennschärfe für die Braak- Stadien 1-3 im Vergleich PD-KO und HR-KO.....	60
Abbildung 24: Veränderung der motorischen Symptome .....	63
Abbildung 25: Veränderung der Riechfunktion .....	64
Abbildung 26: Veränderung der autonomen Funktion .....	69
Abbildung 27: Veränderung der Stimmung .....	70
Abbildung 28: Veränderung des Schlafes .....	71
Abbildung 29: Darstellung der Veränderungen der Gesamtgruppe. ....	74
Abbildung 30: Korrelation des UPDRS-Scores mit den Parametern einer Riechstörung, der autonomen Funktion, Depression und der Schlaffunktion ...	78
Abbildung 31: Korrelation des UPDRS-Scores mit den Parametern der kognitiven Funktion. ....	79
Abbildung 32: Modifiziertes Krankheitsmodell .....	101
Abbildung 33: Darstellung der ROC-Kurve für die Riechfunktion .....	120

Abbildung 34: Darstellung der ROC-Kurve der autonomen Funktion: Blasen- und Sexualfunktion..... 120

Abbildung 35: Darstellung der ROC-Kurve für ausgewählte Tests der kognitiven Funktion ..... 121



## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die modifizierten Stadien nach Hoehn&Yahr.....	29
Tabelle 2: Neuropsychologische Testverfahren .....	34
Tabelle 3: Demographische Daten der drei Studiengruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung .....	47
Tabelle 4: Einschlusskriterien.....	48
Tabelle 5: Motorische Symptome.....	62
Tabelle 6: Riechfunktion und Autonome Funktion .....	65
Tabelle 7:Autonome Funktion.....	66
Tabelle 8: Depression und Schlafstörungen.....	72
Tabelle 9: Kognitive Funktion: Probanden < 16. Prozentrang .....	76
Tabelle 10: Darstellung der Verschlechterung einzelner IDs.....	80
Tabelle 11: Grenzwerte der Risikofaktoren, motorischen Marker und nicht- motorischen Prodromalmarker .....	110
Tabelle 12: Veränderung der Mediane .....	122
Tabelle 13:Kognitive Funktion .....	124

## 9 Literaturverzeichnis

- Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. 2009.** Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study. *Neurology* 72:1121–1126.
- Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, Burn D, Barone P, Pagonabarraga J, Allcock L, Santangelo G, Foltynie T, et al. 2010.** Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology* 75:1062–1069.
- Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Masaki KH, Launer LJ, Curb JD, White LR. 2007.** Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord.* 22:1581–1586.
- Adler CH. 2011.** Premotor Symptoms and Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *Int J Neurosci* 121:3–8.
- Agarwal PA, Stoessel AJ. 2013.** Biomarkers for trials of neuroprotection in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 28:71–85.
- Agosta F, Canu E, Stefanova E, Sarro L, Tomić A, Špica V, Comi G, Kostić VS, Filippi M. 2014.** Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Hum. Brain Map: 80: 1921-1929.*
- Alves G, Muller B, Herlofson K, HogenEsch I, Telstad W, Aarsland D, Tysnes O, Larsen JP. 2009.** Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80:851–857.
- Ansari KA, Johnson A. 1975.** Olfactory Function in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Chronic diseases*:493–497.
- Arnaldi D, Campus C, Ferrara M, Famà F, Picco A, Carli F de, Accardo J, Brugnolo A, Sambuceti G, Morbelli S, Nobili F. 2012.** What predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease? *Neurobiology of Aging* 33:1127.e11–1127.e20.
- Baldereschi M, Di Carlo A, Vanni P, Ghetti A, Carbonin P, Amaducci L, Imzitari D. 2003.** Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. *Acta Neurol. Scand*:239–244.
- Barone P, Aarsland D, Burn D, Emre M, Kulisevsky J, Weintraub D. 2011.** Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26:2483–2495.
- Barulli D, Stern Y. 2013.** Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences* 17:502–509.
- Bäumler G. 1985.** Farbe-Wort-Interferenztest nach J. R. Stroop. Göttingen: Hogrefe.

- Beck AT. 1961.** An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry.*1961; 4: 561-571.:561–571.
- Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. 1995.** Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial colorcoded real-time sonography. *Neurology:*182–184.
- Benarroch EE. 2010.** Olfactory system: Functional organization and involvement in neurodegenerative disease. *Neurology* 75:1104–1109.
- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, Louis ED. 2004.** Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 62:734–741.
- Bennett DA, Beckett LA, Murray AM. 1996.** Prevalence of Parkinsonian Signs and Associated Mortality in a Community Population of Older People. *Tje New England Journal of Medicine:*71–76.
- Berendse HW, Roos DS, Raijmakers P, Doty RL. 2011.** Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 310:21–24.
- Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW. 1999a.** Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 53:1026–1031.
- Berg D, Grote C, Rausch WD, Mäurer M, Wesemann W, Riederer P, Becker G. 1999b.** Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 25:901–904.
- Berg D, Siefker C, Becker G. 2001.** Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *Journal of Neurology* 248:684–689.
- Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, Becker G. 2002.** Echogenicity of the Substantia Nigra: Association With Increased Iron Content and Marker for Susceptibility to Nigrostriatal Injury, June 2002, Berg et al. 59 (6): 999. *Arch. Neurology* 59:999–1005.
- Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. 2005.** Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 20:383–385.
- Berg D. 2006.** Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *Journal of Neural Transmission:*123–132.
- Berg D. 2007.** Disturbance of Iron Metabolism as a Contributing Factor to SN Hyperechogenicity in Parkinson's Disease: Implications for Idiopathic and Monogenetic Forms. *Neurochem Res* 32:1646–1654.
- Berg D, Seppi K, Liepelt I, Schweitzer K, Wollenweber F, Wolf B, Dillmann U, Stockner H, Godau J, Kiechl S, Gaenslen A, Willeit J, et al. 2010.** Enlarged

- hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov. Disord.* 25:1464–1469.
- Berg D. 2011.** Is pre-motor diagnosis possible? - The European experience. *Parkinsonism and Related Disorders.*
- Berg D, Seppi K, Behnke S, Liepelt I, Schweitzer K, Stockner H, Wollenweber F, Gaenslen A, Mahlkecht P, Spiegel J, Godau J. 2011.** Enlarged Substantia Nigra Hyperechogenicity and Risk for Parkinson Disease. *Arch. Neurology* 68:932–937.
- Berg D, Godau J, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Lerche S, Stockner H, Gaenslen A, Mahlkecht P, Huber H, Srulijes K, Klenk J, et al. 2012a.** The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol*:1468-1331.
- Berg D, Marek K, Ross GW, Poewe W. 2012b.** Defining at-risk populations for Parkinson's disease: Lessons from ongoing studies. *Mov. Disord.* 27:656–665.
- Berg D, Lang AE, Postuma RB, Maetzler W, Deuschl G, Gasser T, Siderowf A, Schapira AH, Oertel W, Obeso JA, Olanow CW, Poewe W, et al. 2013.** Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *The Lancet Neurology* 12:514–524.
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornkiewicz O, Jellinger K, Speitelberger F. 1973.** Brain Dopamine and the Syndromes of Parkinson and Huntington. *Journal of the Neurological Sciences* 20:415–455.
- Bhidayasiri R, Reichmann H. 2013.** Different diagnostic criteria for Parkinson disease: what are the pitfalls? *J Neural Transm.*
- Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. 2006.** Alpha-Synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol* 32:284–295.
- Böcker W,. 2012.** Pathologie. Mit rund 150 Tabellen. München: Elsevier, Urban & Fischer. -XXVI, 1064 S.
- Bohlhalter S, Kaegi G. 2011.** Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome. *Swiss Med Wkly* 141:1–9.
- Bohnen NI, Jahn K. 2013.** Imaging: What can it tell us about parkinsonian gait? *Mov Disord.* 28:1492–1500.
- Bohnen NI, Müller MLTM. 2013.** In vivo neurochemical imaging of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 120:571–576.
- Boot BP, Boeve BF, Roberts RO, Ferman TJ, Geda YE, Pankratz VS, Ivnik RJ, Smith GE, McDade E, H. Christianson TJ, Knopman DS, Tangalos EG, et al. 2012.** Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: A population-based study. *Ann Neurol.* 71:49–56.

- Braak H, del Tredici K, Rüb U, Vos RA de, Jansen Steur EJ, Braak E. 2003a.** Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*:197–211.
- Braak H, Rüb U, Gai WP, del Tredici K. 2003b.** Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission* 110:517–536.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Tredici K. 2004.** Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318:121–134.
- Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, Vos RA de, Del Tredici K. 2006a.** Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord*. 21:2042–2051.
- Braak H, Vos RA de, Bohl J, Del Tredici K. 2006b.** Gastric  $\alpha$ -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters* 396:67–72.
- Brandler TC, Wang C, Oh-Park M, Holtzer R, Verghese J. 2012.** Depressive Symptoms and Gait Dysfunction in the Elderly. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 20:425–432.
- Broeders M, Velseboer DC, Bie R de, Speelman JD, Muslimovic D, Post B, Haan R de, Schmand B. 2013.** Cognitive Change in Newly-Diagnosed Patients with Parkinson's Disease: A 5-Year Follow-up Study. *J Int Neuropsychol Soc* 19:695–708.
- Brooks DJ. 2000.** Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*:11–18.
- Buchman AS, Shulman JM, Nag S, Leurgans SE, Arnold SE, Morris MC, Schneider JA, Bennett DA. 2012.** Nigral pathology and parkinsonian signs in elders without Parkinson disease. *Ann Neurol*. 71:258–266.
- Calabresi P, Castrioto A, Di Filippo M, Picconi B. 2013.** New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 12:811–821.
- Campenhause S von, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. 2005.** Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 15:473–490.
- Casjens S, Eckert A, Woitalla D, Ellrichmann G, Turewicz M, Stephan C, Eisenacher M, May C, Meyer HE, Brüning T, Pesch B, Hummel T. 2013.** Diagnostic Value of the Impairment of Olfaction in Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 8:e64735.

- Cerf-Ducastel B, Murphy C. 2003.** fMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Research*:39–53.
- Cerf-Ducastel B, Murphy C. 2009.** Age-related differences in the neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: An fMRI investigation. *Brain Research*:88–98.
- Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutiérrez C, Micheli FE, Benarroch EE. 2013.** Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol* 260:1332–1338.
- Chahine LM, Daley J, Horn S, Colcher A, Hurtig H, Cantor C, Dahodwala N. 2013.** Questionnaire-based diagnosis of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.*:Epub ahead of print.
- Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Högl B, Trenkwalder C. 2002.** The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*:629–635.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. 2006.** Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology* 5:235–245.
- Chen H, Gao X, Ascherio A. 2011.** Prospective Research on Parkinson Nonmotor Symptoms. *Arch Neurol* 68:135.
- Chu Y, Morfini GA, Langhamer LB, He Y, Brady ST, Kordower JH. 2012.** Alterations in axonal transport motor proteins in sporadic and experimental Parkinson's disease. *Brain* 135:2058–2073.
- Cole NB, Murphy DD, Lebowitz J, Noto L di, Levine RL, Nussbaum RL. 2004.** Metal-catalyzed Oxidation of alpha-Synuclein: Helping to define the relationship between oligomers, protofibrils, and filaments. *Journal of Biological Chemistry* 280:9678–9690.
- Deeb J, Shah M, Muhammed N, Gunasekera R, Gannon K, Findley LJ, Hawkes CH. 2010.** A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease. *QJM* 103:941–952.
- Del Tredici K, Braak H. 2012.** Spinal cord lesions in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 124:643–664.
- Del Tredici K, Braak H. 2013.** Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84:774–783.
- Deleidi M, Gasser T. 2013.** The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease. *Cell. Mol. Life Sci* 70:4259-4273.
- Devi L, Raghavendran V, Prabhu BM, Avadhani NG, Anandatheerthavarada HK. 2008.** Mitochondrial Import and Accumulation of  $\alpha$ -Synuclein Impair

- Complex I in Human Dopaminergic Neuronal Cultures and Parkinson Disease Brain. *Journal of Biological Chemistry* 283:9089–9100.
- Dickerson JW, Conn PJ. 2012.** Therapeutic potential of targeting metabotropic glutamate receptors for Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2:221-232.
- Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Klos KJ, Josephs KA, Frigerio R, Burnett M, Parisi JE, Ahlskog JE. 2008.** Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 115:437–444.
- Diederich NJ, McIntyre DJ. 2012.** Sleep disorders in Parkinson's disease: Many causes, few therapeutic options. *Journal of the Neurological Sciences* 314:12–19.
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. 2007.** Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68:384–386.
- Doty RL, Deems DA, Stellar S. 1988.** olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease, stage or disease duration. *Neurology*:1237–1244.
- Doty RL. 2012.** Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of Disease* 46:527–552.
- Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, et al. 2007.** Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Mov. Disord.* 22:2314–2324.
- Eggert K, Oertel W, Reichmann h, Arnold G, Baas H, Berg D, Dodel R, Gasser T, Gerlach M, Höglinger G, Jost W, Mehdorn M, et al. 2012.** AWMF-Leitlinien: Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie:1–69.
- Eisensehr I, Lindeiner H von, Jäger M, Noachtar S. 2001.** REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *Journal of the Neurological Sciences*:7–11.
- Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, Mo SJ, Riklund K, Nyberg L. 2012.** Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology* 11:679–687.
- Elefant C, Baker FA, Lagesen SK, Skeie GO. 2012.** The effect of group music therapy on mood, speech, and singing in individuals with Parkinson's disease--a feasibility study. *J Music Ther* 49:278–302.
- Erro R, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Moccia M, Longo K, Cozzolino A, Giordano F, Rosa A de, Michele G de, Pellecchia MT, Barone P. 2012a.**

- Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84:14–17.
- Erro R**, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Longo K, Costagliola A, Pellecchia MT, Allocca R, Rosa A, Michele G, Santoro L, et al. **2012b**. Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naive PD patients. *J Neurol* 259:1808–1813.
- Exner N**, Lutz AK, Haass C, Winklhofer KF. **2012**. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: molecular mechanisms and pathophysiological consequences. *EMBO J* 31:3038–3062.
- Fanciulli A**, Strano S, Colosimo C, Caltagirone C, Spalletta G, Pontieri FE. **2013**. The potential prognostic role of cardiovascular autonomic failure in  $\alpha$ -synucleinopathies. *Eur J Neurol* 20:231–235.
- Fearnley JM**, Lees AJ. **1991**. Ageing and Parkinson's disease: Substantia Nigra regional selectivity. *Brain* 114,2283-2301
- Frigerio R**. **2009**. Comparison of Risk Factor Profiles in Incidental Lewy Body Disease and Parkinson Disease. *Arch Neurol* 66:1114.
- Frisina PG**, Haroutunian V, Libow LS. **2009**. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 15:144–148.
- Fritsch T**, Smyth KA, Wallendal MS, Hyde T, Leo G, Geldmacher DS. **2012**. Parkinson Disease. *Southern Medical Journal* 105:650–656.
- Gaenslen A**, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla H, Reimold M, Marek K. **2008**. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *The Lancet Neurology* 7:417–424.
- Gaenslen A**, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. **2011**. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26:653–658.
- Gaenslen A**, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B, Lerche S, Eschweiler GW, Maetzler W, Berg D. **2014**. Prodromal features for Parkinson's disease - baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol.* 21:766–772
- Gagnon J**, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. **2006**. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology* 5:424–432.
- Gao X**, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. **2011**. A Prospective Study of Bowel Movement Frequency and Risk of Parkinson's Disease. *American Journal of Epidemiology* 174:546–551.
- Gasser T**, Hardy J, Mizuno Y. **2011**. Milestones in PD genetics. *Mov. Disord.* 26:1042–1048.



- Gerlach M, Maetzler W, Broich K, Hampel H, Rems L, Reum T, Riederer P, Stöfler A, Streffer J, Berg D. 2012.** Biomarker candidates of neurodegeneration in Parkinson's disease for the evaluation of disease-modifying therapeutics. *J Neural Transm* 119:39–52.
- Giasson BI. 2000.** Oxidative Damage Linked to Neurodegeneration by Selective alpha -Synuclein Nitration in Synucleinopathy Lesions. *Science* 290:985–989.
- Giladi N, Mirelman A, Thaler A, Bar-Shira A, Gurevich T, Orr-Urtreger A. 2011.** Fighting the risk of developing Parkinson's disease; clinical counseling for first degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 310:17–20.
- Gleixner C. 2009.** Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen; 2009/10. Breisach: Medizinische Verl.- und Informationsdienste. S 444f.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. 2004.** Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Mov Disord.* 19:1020–1028.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, et al. 2008.** Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 23:2129–2170.
- Golts N, Snyder H, Frasier M, Theisler C, Choi P, Wolozin B. 2002.** Magnesium Inhibits Spontaneous and Iron-induced Aggregation of alpha -Synuclein. *Journal of Biological Chemistry* 277:16116–16123.
- Greenbaum L, Lorberboym M, Melamed E, Rigbi A, Barhum Y, Kohn Y, Khlebtsky A, Lerer B, Djaldetti R. 2013.** Perspective: Identification of genetic variants associated with dopaminergic compensatory mechanisms in early Parkinson's disease. *Front. Neurosci.* 7, 52.
- Guggenmoos-Holzmann I. 1996.** Medizinische Statistik. Mit 71 Tab. Berlin: Blackwell-Wiss.-Verl. 147-160.
- Hattori N, Yabe I, Hirata K, Shiga T, Sakushima K, Tsuji-Akimoto S, Sasaki H, Tamaki N. 2013.** Brain Regions Associated With Cognitive Impairment in Patients With Parkinson Disease. *Clinical Nuclear Medicine* 38:315–320.
- Hawkes CH, Shepard BC, Daniel SE. 1997.** Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*:436–446.
- Hawkes CH, del Tredici K, Braak H. 2007.** Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33:599–614.

- Hilker R**, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, Herholz K, Heiss W. **2005**. Nonlinear Progression of Parkinson Disease as Determined by Serial Positron Emission Tomographic Imaging of Striatal Fluorodopa F 18 Activity. *Arch Neurol*:378–382.
- Hilker R**, Brotchie JM, Chapman J. **2011**. Pros and cons of a prion-like pathogenesis in Parkinson's disease. *BMC Neurol* 11:74.
- Hoehn MM**, Yahr MD. **1967**. Parkinsonism : onset, progression, and mortality. *Neurology* 17:427–442.
- Hughes AJ**, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. **1992**. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*:181–184.
- Ibarretxe-Bilbao N**, Junque C, Marti M, Valldeoriola F, Vendrell P, Bargallo N, Zarei M, Tolosa E. **2010**. Olfactory impairment in Parkinson's disease and white matter abnormalities in central olfactory areas: A voxel-based diffusion tensor imaging study. *Mov. Disord.* 25:1888–1894.
- Iranzo A**, Valldeoriola F, Lomeña F, Molinuevo JL, Serradell M, Salamero M, Cot A, Ros D, Pavía J, Santamaria J, Tolosa E. **2011**. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *The Lancet Neurology* 10:797–805.
- Iranzo A**, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, Sanchez-Valle R, Vilaseca I, Lomeña F, Vilas D, LLadó A, Gaig C, et al. **2013**. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet Neurology* 12:443–453.
- Jacob E**, Gatto N, Thompson A, Bordelon Y, Ritz B. **2010**. Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 16:576–581.
- Jain S**. **2011**. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 17:77–83.
- Jain S**, Goldstein DS. **2012**. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiology of Disease* 46:572–580.
- Jellinger KA**. **2013**. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: heterogenous mechanisms. *J Neural Transm* 120:157–167.
- Jost WH**. **2013**. Urological problems in Parkinson's disease: clinical aspects. *J Neural Transm* 120:587–591.
- Kehagia AA**, Barker RA, Robbins TW. **2010**. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 9:1200–1213.

- Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ. 2013.** The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 80:276–281.
- Kim H, Cheon S, Seo J, Ryu H, Park K, Kim JW. 2013a.** Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: Comparison with normal elderly. *Journal of the Neurological Sciences* 324:70–73.
- Kim HJ, Kim SJ, Kim HS, Choi CG, Kim N, Han S, Jang EH, Chung SJ, Lee CS. 2013b.** Alterations of mean diffusivity in brain white matter and deep gray matter in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*:64–68.
- Kim SS, Allen NE, Canning CG, Fung VSC. 2013c.** Postural Instability in Patients with Parkinson's Disease - Springer. *CNS Drugs* 27:97–112.
- Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, Beierwaltes W. 1981.** Myocardial Imaging in Man with I-123 Meta-Iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*:129–132.
- Koppula S, Kumar H, More SV, Kim BW, Kim IS, Choi DK. 2012.** Recent Advances on the Neuroprotective Potential of Antioxidants in Experimental Models of Parkinson's Disease. *IJMS* 13:10608–10629.
- Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. 2011.** Do Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease Differ from Normal Aging? *Mov. Disord.* 26:2110–2113.
- Langston JW, Koller WC. 1991a.** Preclinical detection of Parkinson's disease. The next frontier: presymptomatic detection. Introduction. *Geriatrics* 46 Suppl 1:5–7.
- Langston JW, Koller WC. 1991b.** The next frontier in Parkinson's disease: Presymptomatic detection. *Neurology*41:5–7.
- Langston JW. 2006.** The parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol.* 59:591–596.
- Lau LML de, Giesbergen P, Rijk MC de, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. 2004.** Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: The Rotterdam Study. *Neurology* 63:1240–1244.
- Lau LML de, Breteler MMB. 2006.** Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 5:525–535.
- Lebouvier T, Neunlist M, Des Bruley Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen J, Chaumette T, Tasselli M, Paillusson S, Flamand M, Galmiche J, Damier P, et al. 2010.** Colonic Biopsies to Assess the Neuropathology of Parkinson's Disease and Its Relationship with Symptoms. *PLoS ONE* 5:e12728.
- Lee JE, Cho KH, Song SK, Kim HJ, Lee HS, Sohn YH, Lee PH. 2013.** Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.*
- Leentjens AF. 2003.** Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: A register study. *Mov Disord.* 18:414–418.

- Lerche S, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Mahlknecht P, Gaenslen A, Brockmann K, Srulijes K, Huber H, Wurster I, Stockner H, et al. 2014.** Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol* 261:180–187.
- Lewek MD, Poole R, Johnson J, Halawa O, Huang X. 2010.** Arm Swing Magnitude and Asymmetry During Gait in the Early Stages of Parkinson's Disease. *Gait Posture* 31, 256.
- Liepelt I, Wendt A, Schweitzer KJ, Wolf B, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Berg D. 2008.** Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *J Neural Transm* 115:993–999.
- Liepelt I, Behnke S, Schweitzer K, Wolf B, Godau J, Wollenweber F, Dillmann U, Gaenslen A, Di Santo A, Maetzler W, Berg D. 2011.** Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiology of Aging* 32:1599–1606.
- Liepelt-Scarfone I, Behnke S, Godau J, Schweitzer KJ, Wolf B, Gaenslen A, Berg D. 2011.** Relation of risk factors and putative premotor markers for Parkinson's disease. *J Neural Transm* 118:579–585.
- Liepelt-Scarfone I, Gauss K, Maetzler W, Mueller K, Fruhmann Berger M, Timmers M, Streffer J, Berg D. 2013.** Evaluation of Progression Markers in the Premotor Phase of Parkinson's Disease: The Progression Markers in the Premotor Phase Study. *Neuroepidemiology*:174–182.
- Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide BM, Schjeide LM, Meissner E, Zauft U, Allen NC, Liu T, Schilling M, et al. 2012.** Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database. *PLOS Genetics*:e1002548.
- Litvan I, Bhatia KB, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi K, Shults C, Wenning GK. 2003.** SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord*.:467–486.
- Lord S, Galna B, Coleman S, Burn D, Rochester L. 2013.** Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 28:634–639.
- Louis ED, Bennett DA. 2007.** Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. *Mov Disord*. 22:1681–1688.
- Maetzler W, Hausdorff JM. 2012.** Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 27:627–633.
- Maetzler W, Mancini M, Liepelt-Scarfone I, Müller K, Becker C, van Lummel RC, Ainsworth E, Hobert M, Streffer J, Berg D, Chiari L, Duda J. 2012.** Impaired Trunk Stability in Individuals at High Risk for Parkinson's Disease. *PLoS ONE*:e32240.

- Mahlknecht P, Seppi K, Stockner H, Nocker M, Scherfler C, Kiechl S, Willeit J, Schmidauer C, Gasperi A, Rungger G, Poewe W. 2013.** Substantia Nigra Hyperechogenicity as a Marker for Parkinson's Disease: A Population-Based Study. *Neurodegenerative Dis* 12(4):212-8.
- Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. 2006.** Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord.* 21:148–158.
- McVey MA, Amundsen S, Barnds A, Lyons KE, Pahwa R, Mahnken JD, Luchies CW. 2013.** The effect of moderate Parkinson's disease on compensatory backwards stepping. *Gait & Posture* 38(4):800-5.
- Milber JM, Noorigian JV, Morley JF, Petrovitch H, White L, Ross GW, Duda JE. 2012.** Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology* 79:2307–2314.
- Mirelman A, Gurevich T, Giladi N, Bar-Shira A, Orr-Urtreger A, Hausdorff JM. 2011.** Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Ann Neurol.* 69:193–197.
- Monastero R, Di Fiore P, Ventimiglia GD, Ventimiglia CC, Battaglini I, Camarda R, Camarda C. 2012.** Prevalence and Profile of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Dis* 10:187–190.
- Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. 1998.** Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [<sup>18</sup>F]dopa PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*:314–319.
- Müller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Skeie GO, Tysnes O. 2011.** Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: Frequent but mild. *Mov. Disord.* 26:65–72.
- Nandhagopal R, Kuramoto L, Schulzer M, Mak E, Cragg J, McKenzie J, McCormick S, Ruth TJ, Sossi V, La Fuente-Fernandez R de, Stoessl AJ. 2011.** Longitudinal evolution of compensatory changes in striatal dopamine processing in Parkinson's disease. *Brain* 134:3290–3298.
- Neikrug AB, Ancoli-Israel S. 2012.** Diagnostic tools for REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine Reviews* 16:415–429.
- Nobili F, Arnaldi D, Campus C, Ferrara M, Carli F, Brugnolo A, Dessi B, Girtler N, Morbelli S, Abruzzese G, Sambuceti G, Rodriguez G. 2011.** Brain perfusion correlates of cognitive and nigrostriatal functions in de novo Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:2209–2218.
- Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. 2012.** Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 72:893–901.
- Obeso JA, Schapira AH. 2009.** Compensatory Mechanisms in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 24:153–154.

- Oh Y, Kim J, Chung Y, You IR, Yang D, Chung S, Park J, Kim Y, Lee K. 2013.** Orthostatic hypotension, non-dipping and striatal dopamine in Parkinson disease. *Neurol Sci* 34(4):557-60
- Oka H, Toyoda C, Yogo M, Mochio S. 2011.** Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *European Journal of Neurology* 18:286–292.
- Olanow CW, Prusinerb WS. 2009.** Is Parkinson's disease a prion disorder? *Proceedings of the National Academy of Sciences* 31:12571–12572.
- Olanow CW, Obeso JA. 2012.** The significance of defining preclinical or prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 27:666–669.
- Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. 2000.** Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*:331–339.
- Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H. 2007.** Degeneration of Cardiac Sympathetic Nerve Begins in the Early Disease Process of Parkinson's Disease. *Brain Pathology* 17:24–30.
- Palma J, Kaufmann H. 2014.** Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 20:S94–S98.
- Parkinson J. 1817.** An essay on the shaking palsy. Wittingham & Rowland:1–22.
- Parrao T, Chana P, Venegas P, Behrens MI, Aylwin ML. 2012.** Olfactory Deficits and Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Diseases* 10:179–182.
- Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. 1994.** Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients:659–661.
- Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Nicoletti V, Tognoni G, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. 2012.** Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 83:601–606.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW. 2004.** Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 56:173–181.
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. 2009.** Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 72:1296–1300.
- Postuma RB, Gagnon JF, Rompre S, Montplaisir JY. 2010.** Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology* 74:239–244.

- Postuma** RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, Ziemssen T. **2012a**. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 27:617–626.
- Postuma** RB, Arnulf I, Hogl B, Iranzo A, Miyamoto T, Dauvilliers Y, Oertel W, Ju Y, Puligheddu M, Jennum P, Pelletier A, Wolfson C, et al. **2012b**. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter validation study. *Mov. Disord.* 27:913–916.
- Postuma** RB, Gagnon JF, Montplaisir JY. **2013a**. REM Sleep Behavior Disorder and Prodromal Neurodegeneration – Where Are We Headed? Tremor and other Hyperkinetic Movements;3: tre-03-134-2929-1.
- Postuma** RB, Gagnon J, Pelletier A, Montplaisir J. **2013b**. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* 28:597–604.
- Postuma** RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. **2012c**. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain* 135:1860–1870.
- Pradhan** S, Andreasson K. **2013**. Commentary: Progressive inflammation as a contributing factor to early development of Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 241:148–155.
- Ravina** B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, Elm J. **2007**. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 69:342–347.
- Reiff** J, Schmidt N, Riebe B, Breternitz R, Aldenhoff J, Deuschl G, Witt K. **2011**. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26:1740–1743.
- Reuter** P. **2007**. Springer klinisches Wörterbuch. Heidelberg: Springer. S. 34; 1392ff.
- Riederer** P, Wuketich S. **1976**. Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*:277–301.
- Rijk** MC de, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, Mech FG, van der. **1995**. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Neurology*:2143–2146.
- Rijk** MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran M, Alperovitch A, Rocca WA de. **1997**. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study Parkinson's collaborative study disease Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*:62:10–15.
- Rocca** WA, McDonnell SK, Strain KJ, Bower JH, Ahlskog JE, Elbaz A, Schaid DJ, Maraganore DM. **2004**. Familial aggregation of Parkinson's disease: The Mayo Clinic family study. *Ann Neurol.* 56:495–502.

- Roggendorf J**, Chen S, Baudrexel S, van de Loo S, Seifried C, Hilker R. **2012**. Arm swing asymmetry in Parkinson's disease measured with ultrasound based motion analysis during treadmill gait. *Gait & Posture* 35:116–120.
- Ross GW**, Petrovitch H, Abbott RD, Nelson J, Markesbery W, Davis D, Hardman J, Launer L, Masaki K, Tanner CM, White LR. **2004**. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol*. 56:532–539.
- Ross GW**, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Nelson J, Markesbery WR, Hardman J, Masaki K, Launer L, White LR. **2006**. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord*. 21:2062–2067.
- Ross GW**, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, White LR. **2012**. Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism & Related Disorders* 18:S199–S202.
- Rupprecht S**, Walther B, Gudziol H, Steenbeck J, Freesmeyer M, Witte OW, Günther A, Schwab M. **2013**. Clinical markers of early nigrostriatal neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Medicine* 14(11):1064-1070.
- Rupprecht-Dorfler P**, Klotz P, Becker G, Berg D. **2007**. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with subtle motor dysfunction in tap dancers. *Parkinsonism & Related Disorders* 13:362–364.
- Sakakibara R**, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. **2008**. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 115:443–460.
- Santangelo G**, Vitale C, Trojano L, Angrisano MG, Picillo M, Errico D, Agosti V, Grossi D, Barone P. **2014**. Subthreshold depression and subjective cognitive complaints in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*: 21(3):541-4.
- Saunders-Pullman R**, Stanley K, Wang C, San Luciano M, Shanker V, Hunt A, Sevrer L, Raymond D, Ozelius L, Lipton R, Bressman S. **2011**. Olfactory dysfunction in LRRK2 G2019S mutation carriers. *Neurology* 77:319–324.
- Savica R**, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, Bharucha AE, Rocca WA. **2009**. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease A case-control study. *Neurology*:1752–1758.
- Schroeder U**, Behnke S, Buchholz H, Fassbender K, Schreckenberger M, Berg D. **2013**. Substantia nigra hyperechogenicity in healthy controls: a [18Fluoro] Dopa-PET follow-up study. *J Neurol* 260:1907–1911.
- Schuurman AG**, van den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF, Buntinx F. **2002**. Increased risk of Parkinson's disease after depression: A retrospective cohort study. *Neurology* 58:1501–1504.



- Schwarzer G, Türp JC, Antes G. 2001.** Sensitivität und Spezifität: Auswirkung der Wahl des Trennpunktes. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 56:446–447.
- Schweitzer KJ, Behnke S, Liepelt I, Wolf B, Grosser C, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Wendt A, Abel F, Müller A, Gasser T, et al. 2007.** Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J Neural Transm* 114:1167–1171.
- Segura B, Baggio HC, Solana E, Palacios EM, Bargallo N, Junqué C, Vendrell P. 2013.** Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behavioural Brain Research*:148–153.
- Shiba M, Bower J, Marag DM, McDonnell SK, Peterso BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. 2000.** Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Mov Disord.* 15: 669–677.
- Sian-Hülsmann J, Mandel S, Youdim MBH, Riederer P. 2011.** The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* 118:939–957.
- Siderowf A, Newberg A, Chou KL, Lloyd M, Colcher A, Hurtig HI, Stern MB, Doty RL, Mozley PD, Wintering N, Duda JE, Weintraub D, et al. 2005.** [99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology* 64:1716–1720.
- Siderowf A, Jennings D, Eberly S, Oakes D, Hawkins KA, Ascherio A, Stern MB, Marek K. 2012.** Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome study. *Mov. Disord.* 27:406–412.
- Siderowf A, Lang AE. 2012.** Premotor Parkinson's disease: Concepts and definitions. *Mov. Disord.* 27:608–616.
- Singer C. 2012.** Managing the patient with newly diagnosed Parkinson disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 79:S3–S7.
- Sixel-Doring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. 2011.** Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 77:1048–1054.
- Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H. 2004.** Detection of presymptomatic Parkinson's disease: Combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord.* 19:1196–1202.
- Spillantini MG, Lee CM, Trojanowski JQ, Goedert m, Ross J. 1997.** Alpha-Synuclein in Lewy bodies. *Nature Medicine*:839–840.
- Sprenger F, Poewe W. 2013.** Management of Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 9:259–272.
- Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Petracca G, Robinson RG. 2008.** A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 23:538–546.

- Stavitsky K, Cronin-Golomb A. 2011.** Sleep Quality in Parkinson Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology* 24:43–49.
- Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Höffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. 2004.** Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 128:126–137.
- Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. 2007.** The REM sleep behavior disorder screening questionnaire-A new diagnostic instrument. *Mov. Disord.* 22:2386–2393.
- Stockner H, Iranzo A, Seppi K, Serradell M, Gschliesser V, Sojer M, Valldeoriola F, Molinuevo JL, Frauscher B, Schmidauer C, Santamaria J, Högl B, et al. 2009.** Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord.* 24:1906–1909.
- Streffer JR, Grachev ID, Fitzner-Attas C, Gomez-Mancilla B, Boroojerdi B, Bronzova J, Ostrowitzki S, Victor SJ, Fontoura P, Alexander R. 2012.** Prerequisites to launch neuroprotective trials in Parkinson's disease: An industry perspective. *Mov. Disord.* 27:651–655.
- Sturm W, Willmes K, Horn W. 1993.** Leistungsprüfungssystem für 50 - 90jährige. (LPS 50+). Göttingen u.a: Hogrefe. Testmaterial in Mappe.
- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. 1996.** The Occurrence of Depression in Parkinson's Disease: A Community-Based Study. *Archives of Neurology* 53:175–179.
- Tolosa E, Pont-Sunyer C. 2011.** Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 310:4–8.
- Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, Shah L, Sackley C, Deane KHO, Wheatley K, Ives N. 2012.** Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 345:e5004.
- Trenkwalder C, Kohonen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, Hülsmann J, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR. 2011.** Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov. Disord.* 26:644–652.
- Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, Ito T, Yamaguchi C, Awa Y, Yanagisawa M, Higuchi Y, Sato Y, Ichikawa T, Yamanishi T, Hattori T, et al. 2011.** Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82:1382–1386.
- Videnovic A, Golombek D. 2013.** Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 243:45–56.
- Vossa TS, Elm JJ, Wielinski CL, Aminoff MJ, Bandyopadhyay D, Chou KL, Sudarsky LR, Tilley BC. 2012.** Fall frequency and risk assessment in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 18:837–841.

- Vriend C**, Raijmakers P, Veltman DJ, van Dijk KD, van der Werf YD, Foncke EMJ, Smit JH, Berendse HW, van den Heuvel OA. **2014**. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [123I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*: 85:159-164.
- Vu TC**, Nutt JG, Holford NHG. **2012**. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology* 74:267–283.
- Walter U**, Kleinschmidt S, Rimmele F, Wunderlich C, Gemende I, Benecke R, Busse K. **2013**. Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol*:3077–3085.
- Wattendorf E**, Welge-Lussen A, Fiedler K, Bilecen D, Wolfensberger M, Fuhr P, Hummel T, Westermann B. **2009**. Olfactory Impairment Predicts Brain Atrophy in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience* 29:15410–15413.
- Weiß C**. **2008**. Basiswissen medizinische Statistik. Mit 15 Tabellen und 9 Übersichten. Heidelberg: Springer.
- Wenning GK**, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhelef F, Ghorayeb I, Ory F, Galitzky M, Scaravilli T, Bozi M, Colosimo C, et al. **2004**. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*. 19:1391–1402.
- Willis AW**, Evanoff BA, Lian M, Criswell SR, Racette BA. **2010**. Geographic and Ethnic Variation in Parkinson Disease: A Population-Based Study of US Medicare Beneficiaries. *Neuroepidemiology* 34:143–151.
- Wu T**, Hallett M. **2013**. The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain* 136:696–709.
- Wu X**, Yu C, Fan F, Zhang K, Zhu C, Wu T, Li K, Chan P. **2011**. Correlation between Progressive Changes in Piriform Cortex and Olfactory Performance in Early Parkinson's Disease. *Eur Neurol* 66:98–105.
- Yoshita M**, Hayashi M, Hirai S. **1998**. Decreased myocardial accumulation of 123I-meta-iodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. *Nuclear Medicine Communications*:137–142.
- Zampieri C**, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Aminian K, Nutt JG, Horak FB. **2010**. The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 81:171–176.
- Zecca L**, Fariello R, Riederer P, Sulzer D, Gatti A, Tampellini D. **2002**. The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease. *FEBS Letters*:216–220.
- Zecca L**, Zucca FA, Wilms H, Sulzer D. **2003**. Neuromelanin of the substantia nigra: a neuronal black hole with protective and toxic characteristics. *Trends in Neurosciences* 26:578–580.

**Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G. 2005.** In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: A new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord.* 20:1278–1285.

### **Internetseiten**

- 1) <http://www.trend-studie.de> (zuletzt aufgerufen am 02.09.2014)

## 10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Berg, die mir mit ihrer sehr zuverlässigen Art und dem freundlichen Umgang ein großes Vorbild ist. Während den Untersuchungen und im persönlichen Gespräch wurde immer deutlich, dass ihr der Mensch ganz besonders am Herzen liegt.

Ebenso möchte ich meiner Betreuerin PD Dr. rer. nat. Inga Liepelt-Scarfone ein großes Dankeschön aussprechen. Sie war stets für alle meine Anliegen offen. Ihre besondere Gabe, im richtigen Moment die Richtung zu weisen hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Das ist unendlich wertvoll. Danke!

Weiter möchte ich den Teilnehmern der Studie danken, die stets zuverlässig und geduldig waren und von denen ich viel lernen durfte.

Zudem danke ich allen an der Studie beteiligten, darunter die Mitarbeiter der neurologischen Ambulanz, sowie Eva Schäffer, Jochen Hallwachs und Sebastian Kleinhans, die mir über die Einarbeitungsphase hinaus eine große Unterstützung waren.

Ich danke der Abteilung für Biometrie für die Beratung in den statistischen Anliegen.

Danke liebe Gertraude Vatter für den ermutigenden Austausch in der Endphase der Arbeit.

Ein Dankeschön geht an meine Freunde: für ihr Verständnis und die aufbauenden Worte.

Der größte Dank gilt meiner Familie, die mich schon immer unterstützt hat und mir nun ganz besonders auch in dieser arbeitsintensiven Phase den Rücken stärkte. Durch ihr tiefes Vertrauen und ihren Rückhalt ermöglichen Sie es mir immer wieder neu, meinen eigenen Weg zu gehen.

## 11 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Barbara Elisabeth Brändle  
Geburtsdatum / -ort: 06.02.1989, Münsingen, Landkreis Reutlingen

### Schulbildung

1999 – 2002 Gymnasium Münsingen  
2002 – 2008 Ev. Schulzentrum Michelbach/Bilz  
06/2008 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulstudium

2008 - 2010 Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau  
09/2010: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
2010-2014 Fortsetzung des Studiums an der Eberhard Karls Universität Tübingen  
08 /2013 – 07/2014 Praktisches Jahr (PJ) am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart in den Abteilungen Gynäkologie, Chirurgie und Innere Medizin  
10-11/2014 Zweiter und Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Beruf

03/2015 – 04/2016 Knappschafts-Krankenhaus, Essen  
Assistenzärztin in der Abteilung für Naturheilkunde und Integrative Medizin  
Seit 07/2016 Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart  
Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Seit 01/2017 Assistenzärztin in der Abteilung für Naturheilkunde und Integrative Medizin (50%)