

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Hertie Institut für Klinische Hirnforschung

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt

Neurodegenerative Erkrankungen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. T. Gasser

Prävalenz der Osteoporose bei Patientinnen mit Morbus Parkinson

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Nikoleta Mollova
aus Sofia, Bulgarien

2014

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Kluba

На моите родители

Meinen Eltern gewidmet

1	Einleitung.....	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Morbus Parkinson	3
1.2.1	Definition und Klassifikation	3
1.2.2	Epidemiologie	4
1.2.3	Pathogenese	4
1.2.4	Klinik.....	6
1.2.5	Diagnose	7
1.2.6	Therapie	8
1.3	Osteoporose.....	9
1.3.1	Definition und Klassifikation	9
1.3.2	Epidemiologie	12
1.3.3	Pathogenese	12
1.3.4	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose	14
1.3.5	Klinik.....	15
1.3.6	Diagnose	16
1.3.7	Prävention und Therapie.....	17
1.4	Assoziation zwischen Osteoporose und M. Parkinson und Ziele der Studie	19
1.5	Fragestellungen der Studie	20
2	Material und Methoden	22
2.1	Patienten.....	22
2.1.1	Rekrutierung	22
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	22
2.2	Klinische Daten	23
2.2.1	Anamnese und neurologische Untersuchung.....	23
2.2.2	Fragebögen	25

2.2.3	Transkranielle B-mode Sonographie.....	25
2.2.4	Dual-X-Ray Absorptiometrie (DXA).....	27
2.3	Durchführung und Studienablauf.....	30
2.4	Datenanalyse und Statistik.....	31
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Charakterisierung der untersuchten Patienten.....	33
3.1.1	Demographische Daten.....	33
3.1.2	Gruppenvergleich anhand des Erkrankungsstadiums.....	34
3.2	Schallbedingungen bei der transkraniellen Sonographie.....	38
3.3	Osteodensitometrie und Prävalenz der Osteoporose im Studienkollektiv.....	40
3.3.1	Prävalenz der Osteoporose.....	42
3.3.2	Gruppenvergleich anhand der Knochendichte.....	44
3.4	Klinische Parameter als Risikofaktoren für verminderte Knochendichte.....	48
4	Diskussion.....	51
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	51
4.2	Interpretation der Ergebnisse.....	51
4.2.1	Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose im Studienkollektiv.....	51
4.2.2	Klinische Parameter als Risikofaktoren für verminderte Knochendichte.....	56
4.2.3	Ernährungsgewohnheiten im Studienkollektiv.....	59
4.2.4	Assoziationen zwischen Schallbedingungen bei der transkraniellen Sonographie und Knochendichte.....	60
4.3	Limitationen der Arbeit.....	61
4.4	Fazit und Ausblick.....	62
5	Zusammenfassung.....	64
6	Anhang.....	66
6.1	Abkürzungsverzeichnis.....	66

Inhalt

6.2	Tabellenverzeichnis.....	68
6.3	Abbildungsverzeichnis.....	69
6.4	Untersuchungsunterlagen	70
6.4.1	UPDRS III Motorik	70
6.4.2	Fragebogen Calcium-Zufuhr	75
6.4.3	Fragebogen Osteoporose Risiko	78
6.4.4	Mini Mental Status Test (MMST) nach Folstein [161].....	80
7	Literaturverzeichnis.....	82
8	Danksagung	92
9	Lebenslauf	93

1 Einleitung

1.1 Einführung

Es sind inzwischen fast zwei Jahrhunderte seit der Veröffentlichung von James Parkinson's „Essay on the shaking palsy“ (Eine Abhandlung über die Schüttellähmung) vergangen [1]. In dieser Arbeit beschreibt der englische Arzt erstmals das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) als einheitliches Krankheitsbild. Das IPS ist eine häufige neurologische Erkrankung mit einer im Alter steigenden Prävalenz [2, 3]. Die Prävalenz steigt von 0,6% bei 65-69 Jährigen bis 3,5% bei 85-89 Jährigen. 70% der Patienten sind beim Auftreten der ersten Symptome älter als 55 Jahre [2, 4-6]. Klinisch wird das IPS durch Tremor, Rigor, Brady- bzw. Hypokinese, sowie einen schleichenden Verlust der Stell- und Haltereфлекse, charakterisiert. Diese Symptomatik kann vor allem im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit in vielen Fällen zu einer verstärkten Fallneigung und Immobilität führen [7, 8]. Zusätzlich wird das Sturzrisiko, möglicherweise durch eine autonome Dysfunktion mit orthostatischer Hypotension, sowie durch den blutdrucksenkenden Effekt verschiedener Medikation (Antidepressiva, L-Dopa), erhöht [7, 9, 10]. Eine häufige Komplikation der Stürze sind proximale Femurfrakturen, die insbesondere bei älteren Frauen mit IPS öfter als in der Allgemeinbevölkerung auftreten [11, 12]. So verdoppelt sich die Frakturprävalenz bereits in den ersten 5,5 Krankheitsjahren [12]. Als Folge der Knochenbrüche wird die Mobilität der Patienten weiter eingeschränkt, was wiederum zu sekundären Komplikationen wie Pneumonien, Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen etc. führen kann und damit mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist [13] (siehe Abbildung 1).

Neben Stürzen kann eine durch den Bewegungsmangel bei Parkinsonpatienten begünstigte Osteoporose ein zusätzlicher Risikofaktor für Frakturen darstellen [14-18]. Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochenfestigkeit mit konsekutiv erhöhtem Frakturrisiko

charakterisiert ist [19]. Die jährliche Inzidenz von peripheren Frakturen, die häufig aus Stürzen resultieren, beträgt bei Frauen über dem 55. Lebensjahr 1,9%, bei Männern im gleichen Alter 0,7%. Die Prävalenz liegt bei postmenopausalen Frauen bei etwa 7% im Alter von 55 Jahren und steigt auf 19% im Alter von 80 Jahren an [20]. Demzufolge tritt Osteoporose, ähnlich wie das IPS, im höheren Alter häufiger auf, was eine Komorbidität wahrscheinlicher macht. In Anbetracht des demographischen Wandels ist somit ein weiterer Anstieg der Häufigkeit beider Erkrankungen zu erwarten, was der Erforschung möglicher Assoziationen zwischen den beiden Erkrankungen an Bedeutung zukommen lässt.

Wie aus den oben erwähnten Erkenntnissen heraus ersichtlich wird, stellen vor allem IPS-Patientinnen im postmenopausalen Alter eine Hochrisikogruppe für Frakturen dar. Folglich war Ziel der vorliegenden Arbeit die Prävalenz der Osteoporose in dieser Patientengruppe zu ermitteln. Sollte diese höher sein als bei nicht erkrankten Frauen im gleichen Alter, wäre es wichtig eine rechtzeitige Osteoporose-Prophylaxe zu erwägen, um ein zusätzliches Leiden der Patienten zu verhindern.

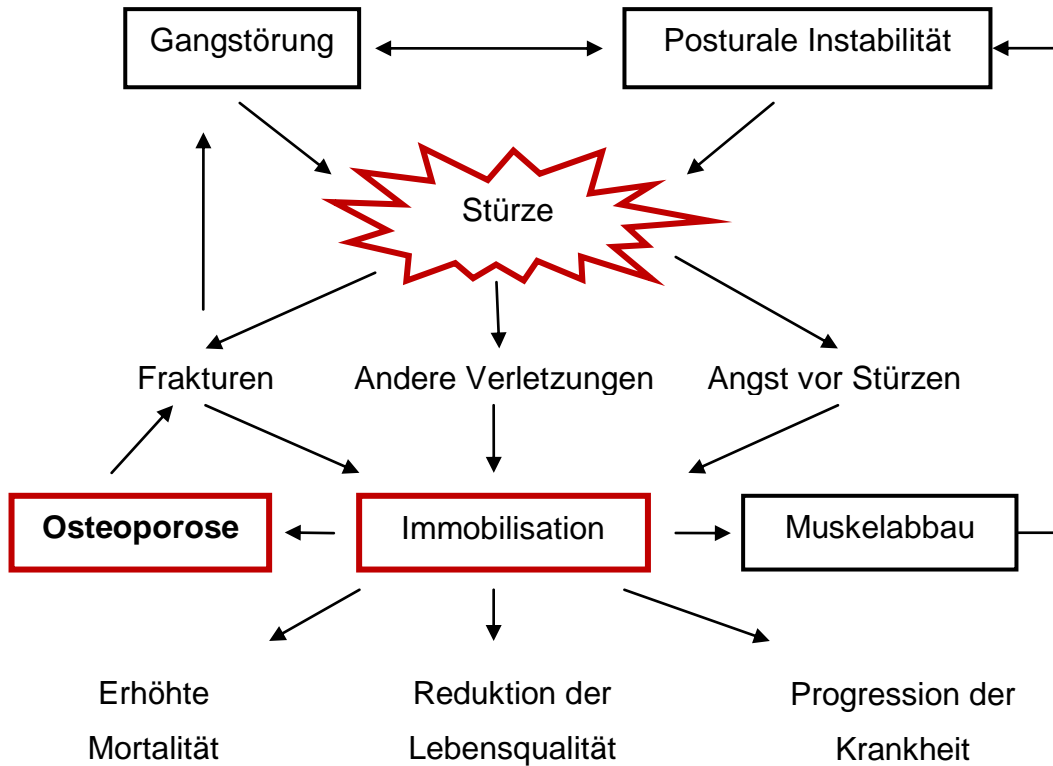


Abbildung 1: Circulus viciosus der posturalen Instabilität und Stürze bei der Parkinsonerkrankung nach [21]

1.2 Morbus Parkinson

1.2.1 Definition und Klassifikation

Das Parkinson Syndrom (PS) ist eine chronisch fortschreitende neurodegenerative Erkrankung. Nach der aktuellen Definition des Parkinson-Syndroms muss das Kardinalsymptom Brady- bzw. Hypokinesie mit wenigstens einem der anderen Symptome (Rigor, Tremor oder posturale Instabilität) in Kombination auftreten. Daneben sind verschiedene sensible, vegetative, psychische und kognitive Störungen möglich [22].

Die häufigste Form der Erkrankung ist das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), was etwa 80% aller Fälle ausmacht. Das Auftreten von IPS ist sporadisch und die Genese ist bisher unklar. Neben dem IPS gibt es noch drei weitere Gruppen von Parkinson-Syndromen, die mit einer ähnlichen Symptomatik aus Tremor, Rigor, Bradykinese und posturale Instabilität einhergehen, zusätzlich aber noch andere Symptome aufweisen. Dazu gehören die familiären, monogenetischen Formen des PS; symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome in Folge von Trauma, Hirntumoren, Schlaganfall, postinfektiös, vaskulär, medikamentös oder toxisch; PS im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome) [22].

In der vorliegenden Studie wurden nur Patientinnen untersucht, die die Kriterien eines IPS erfüllten.

1.2.2 Epidemiologie

Das IPS manifestiert sich am häufigsten in der zweiten Lebenshälfte (durchschnittlich 55.-65. Lebensjahr). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Männer: 2%, Frauen: 1.3% der über 65-jährigen) [23]. Das IPS betrifft mehr als 1% aller über 65-jährigen Menschen in Industrieländern [24-26] und ist somit nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die Inzidenzrate in Europa beträgt 16 / 100.000 Neuerkrankungen pro Jahr und steigt mit zunehmenden Alter an [27, 28].

1.2.3 Pathogenese

Morbus Parkinson wird neuropathologisch durch eine Degeneration von melaninhaltigen dopaminergen Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra charakterisiert (siehe Abbildung 2). Daraus resultiert eine Dopaminverarmung von den nigrostriatalen Bahnen [29]. Eine klinisch manifeste Symptomatik tritt erst auf, wenn der Dopamingehalt um mehr als 70-80 Prozent reduziert ist [30, 31].

Dies ist u.a. durch eine gesteigerte Dopaminproduktion in den noch nicht degenerierten Zellen (die den Nervenzellverlust lange Zeit ausgleichen kann) und durch Kompensationsmechanismen des Gehirns zu erklären. Auch bei gesunden älteren Personen konnte ein asymptomatischer Verlust an Nervenzellen in der Substantia nigra festgestellt werden [32]. Dadurch entstand die Hypothese, dass Morbus Parkinson einem Degenerationsprozess zugrunde liegt, der über das Maß von physiologischen Alterungsvorgängen hinausgeht, innerhalb der Substantia nigra einem spezifischen Degenerationsmuster folgt und über mehrere Jahre fortschreitet [33].

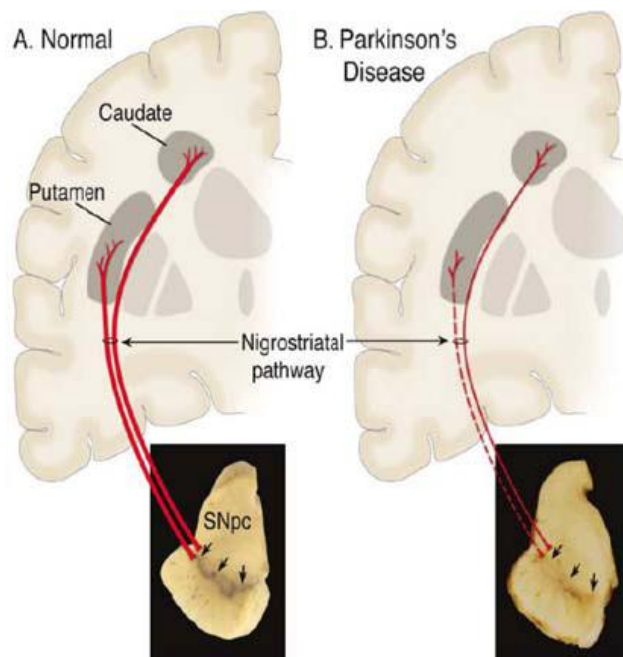


Abbildung 2: Degeneration der nigrostriatalen Bahnen bei IPS aus [34]

Schematische Darstellung der nigrostriatalen Bahn (in rot) im gesunden (A) und Parkinson-Gehirn (B). Die Zellkörper der dopaminergen Neurone liegen in der Substantia nigra und projizieren ins Putamen und den Nucleus caudatus.

Histologisch finden sich bei Parkinsonpatienten die durch den Verlust an dopaminergen Neuronen entstandene charakteristische Depigmentierung der Substantia nigra, sowie intraneuronale zytoplasmatische eosinophile Einschlüsse (Lewy-Bodies) [35, 36]. Lewy-Bodies (LB) weisen in verschiedenen

Erkrankungsstadien eine charakteristische Progression auf: die Bildung der LB beginnt in der Medulla oblongata und im Ncl. olfactorius und breitet sich über das Mittelhirn zum Neocortex aus [37]. Welche Ursachen der selektiven Degeneration dopaminerger Neurone zugrunde liegen ist bisher nicht verstanden. Eine mögliche Erklärung bietet die Oxidative-Stress-Theorie. Diese besagt, dass eine im Rahmen von Stoffwechselprozessen stattfindende Anhäufung von Eisenionen der Grund für den Zellverlust ist, weil sie über die Fenton-Reaktion (es werden Hydroxylradikale aus H_2O_2 mit Fe^{2+} als Katalysator gebildet) zur Entstehung zelltoxischer Radikale führt [38]. Da normalerweise solche Radikale durch enzymatische Mechanismen wie das Glutathion-System reduziert werden, ist zusätzlich ein Mangel an Detoxifikationsmechanismen zu vermuten, z.B. genetisch oder durch neurotoxischen Substanzen.

1.2.4 Klinik

Morbus Parkinson ist durch die Symptomtrias Ruhetremor, Rigor und Akinese gekennzeichnet. Diese Symptome beginnen immer einseitig ("Hemi-Parkinson"). Je nach Ausprägung dieser drei klinischen Charakteristika unterscheidet man den Äquivalenztyp (alle drei Symptome gleich ausgeprägt), den Tremordominanz-Typ (Akinese und Rigor minimal) und den akinetisch-rigiden Typ (Tremor minimal) [39]. Die Patienten zeigen außerdem eine Hypomimie, leise monotone Sprachweise und Verkleinerung des Schriftbildes (Mikrographie) [40]. Weiterhin tritt eine Verlangsamung des Bewegungsablaufs (Bradykinese) mit Starthemmung der Willkürbewegungen, ein kleinschrittiges Gangbild und Verminderung der Stell- und Haltereфлекse auf. Aufgrund dieser Symptomatik sind rasche Ausgleichbewegungen unmöglich, woraus eine verstärkte Fallneigung entsteht. Der Oberkörper wird nach vorn verlagert, sodass der Kranke in schnellen, oft nicht zu bremsenden Schritten seinem Schwerpunkt hinterherläuft und schließlich zu Fall kommt (Pulsionsphänomen) [39].

Neben den motorischen Symptomen zeigen viele an einem Morbus Parkinson erkrankte Menschen vegetative Symptome wie orthostatische Hypotension, Obstipation, Miktionsstörungen, Seborrhö („Salbengesicht“), Hyperhidrosis. Ein weiteres, nicht motorisches Charakteristikum ist die Beeinträchtigung des Geruchsinns (Hyposmie), die bei über 90% der Patienten auftritt und ein wichtiges Prodromalsymptom der Erkrankung darstellt [41]. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass mindestens 2/3 der Parkinsonpatienten unter zusätzlichen kognitiven und/oder psychischen Problemen leiden [42]. Etwa 35% aller Betroffenen entwickeln unabhängig vom Erkrankungsstadium eine Depression, die oft vor der motorischen Symptomatik auftritt und ein mögliches Frühsymptom darstellt [43, 44]. 1/3 der Patienten entwickelt im Verlauf eine Demenz [45].

1.2.5 Diagnose

Ergibt sich anhand der oben beschriebenen Symptome der Verdacht auf ein idiopathisches Parkinson Syndrom, wird die Diagnose klinisch nach den aktuellen Leitlinien der UK Brain Bank mittels Anamnese und neurologischer Untersuchung gestellt. Die UK Brain Bank Kriterien sind im Abschnitt 2.2.1 ausführlich beschrieben. Differentialdiagnostisch müssen symptomatische und atypische Parkinson-Syndrome abgegrenzt werden [40] (siehe auch Abschnitt 1.2.1).

Bildgebende Verfahren, wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) können bei der obengenannten differenzialdiagnostischen Abgrenzung eingesetzt werden [46]. Zur weiteren Klärung der Diagnose eines IPS tragen auch nuklearmedizinischen Methoden bei. Solche sind zum Beispiel die Positron-Emissions-Tomographie (PET) und die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT), die eine Beurteilung der striatalen dopaminergen Speicherkapazität, der Funktion der Basalganglien und der qualitativen und quantitativen Veränderungen dopaminergere Rezeptoren erlauben [47, 48]. Außerdem hat sich in den letzten Jahren die transkranielle Sonographie (TCS) als eine einfach durchzuführende Untersuchung zur Beurteilung der Substantia nigra

(SN) bei Parkinsonpatienten etabliert. Eine Hyperechogenität der SN (SN+) zeigt sich bei etwa 90% der an einem IPS Erkrankten [49]. Die TCS-Untersuchungsmethode ist im Kapitel 2.2.3 detailliert beschrieben.

1.2.6 Therapie

Die Behandlung des IPS beschränkt sich auf Linderung der Symptomatik, nachdem es bis heute nicht möglich ist gezielt den Prozess der Neurodegeneration aufzuhalten. Da der Dopaminmangel die Hauptursache der Erkrankung ist, konzentriert sich die pharmakologische Therapie auf eine Erhöhung der Konzentration dieses Neurotransmitters im Gehirn [50] (siehe Abbildung 3). Dies erfolgt vor allem in den mittleren bis späteren Stadien der Erkrankung mit der Dopaminvorstufe L-Dopa, welches im Gegensatz zu Dopamin die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und im Gehirn zu Dopamin umgesetzt wird. Zur Verbesserung der Wirkung wird L-Dopa in Kombination mit einem Dopa-Decarboxylasehemmer, der dessen peripheren Abbau verhindert, gegeben. L-Dopa-Therapie verbessert die Motorik und Lebensqualität der Patienten. Es gibt jedoch Symptome der Krankheit, die nicht zufriedenstellend auf L-Dopa ansprechen, wie z.B. Störungen des autonomen Nervensystems, einschließlich orthostatische Hypotension, posturale Instabilität und Stürze [51]. Weiterhin kann eine L-Dopa- Therapie mit Schwindel, Blutdruckabfall und Verwirrtheit assoziiert sein, was das Risiko für Stürze zusätzlich erhöht [7].

Nach längerer L-Dopa-Behandlung kommt es häufig zu Wirkungsschwankungen mit motorischen Komplikationen im Sinne von Dyskinesien und „off-Zeiten“, das heißt Zeiten stark verminderter Beweglichkeit. [51]. Aufgrund dessen sind in der Frühphase der Erkrankung, insbesondere bei jüngeren Patienten (< 70. Lebensjahr) Dopamin-Agonisten Mittel der ersten Wahl [52, 53]. Um die Bioverfügbarkeit des Dopamins durch Reduktion dessen Abbaus zu erhöhen, werden noch Medikamente wie Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitoren und Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren eingesetzt [54]. Andere Wirkstoffe, die in

der medikamentösen Therapie eingesetzt werden sind Amantadin und Anticholinergika. In der Spätphase der Erkrankung kommen Pumpentherapien (z.B. Apomorphin-Pumpe oder Duodopa-Pumpe) und tiefe Hirnstimulation zum Einsatz.

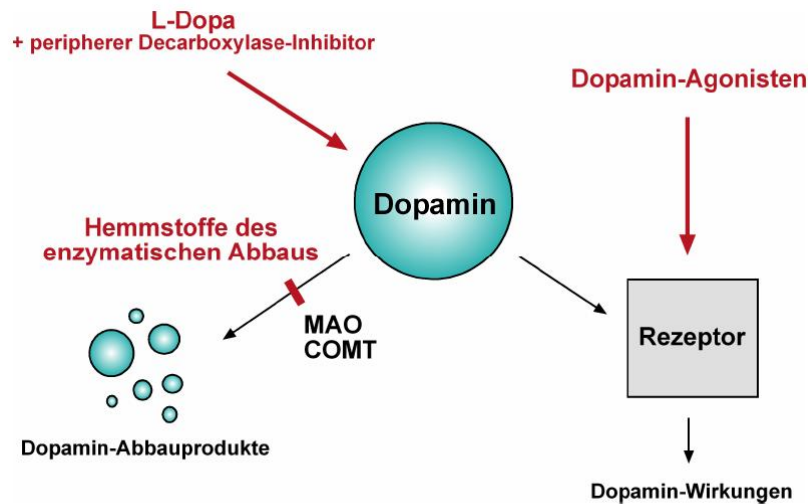


Abbildung 3: Schematische Darstellung pharmakologischer Therapieansätze aus [55]

MAO: Monoaminoxidase, COMT: Catechol-O-Methyltransferase

1.3 Osteoporose

1.3.1 Definition und Klassifikation

1.3.1.1 Definition nach pathophysiologischen Kriterien

Osteoporose ist als Skeletterkrankung definiert, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert (siehe Abbildung 4). Die Knochenfestigkeit spiegelt dabei primär das Zusammenwirken von Knochendichte und Knochenqualität wieder. Liegt eine Osteoporose vor und sind bereits eine oder mehrere Frakturen als Folge aufgetreten, spricht man von einer manifesten Osteoporose [20].

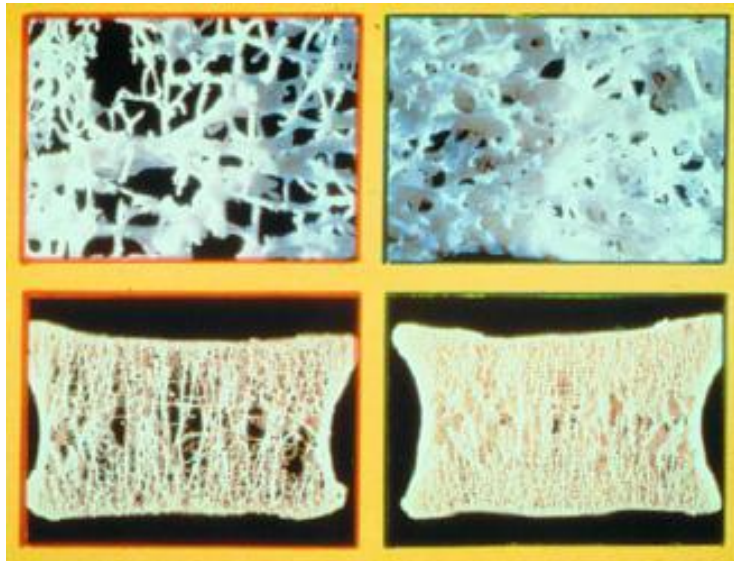


Abbildung 4: Der Knochenaufbau eines osteoporotischen Knochens (links) im Vergleich zu einem gesunden Knochen (rechts) aus [56]

1.3.1.2 Definition über die Knochendichtemessung

Neben der pathophysiologisch orientierten Definition der Osteoporose unterstützt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) seit 1994 eine operationale Definition der Osteoporose für postmenopausale Frauen und Männer ab dem 50. Lebensjahr. Diese stützt sich auf die Knochendichtemessung als Parameter zum Nachweis der Verschlechterung der Knochenmasse. Danach liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt in einer DXA-Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur (Gesamtareal oder Schenkelhals) um mehr als -2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert einer 30-jährigen Frau (peak bone mass, PBM) abweicht. Die in Standardabweichungen (standard deviation, SD) angegebene Abweichung der Knochendichte von einer 30-jährigen Frau wird als T-Wert bezeichnet. Osteopenie oder erniedrigte Knochendichte: BMD (bone mineral density) zwischen 1,0 und 2,5 SD (T-Score zwischen -1 und -2,5) [57] (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Osteoporose nach [57]

PBM = peak bone mass, BMD = bone mineral density, SD = Standardabweichung

Normalbefund	BMD weniger als 1 SD unter der PBM
Osteopenie	BMD mehr als 1, aber weniger als 2,5 SD unter der PBM
Osteoporose	BMD 2,5 SD oder mehr unter der PBM

1.3.1.3 Klassifikation der Osteoporose nach Ätiologie

Ätiologisch wird die Osteoporose, neben der WHO-Klassifikation, in primäre oder idiopathische Osteoporose (ohne erkennbare Ursache) und sekundäre Osteoporose (mit erkennbarer Ursache) unterteilt. Am häufigsten ist die primäre Osteoporose (95%), sekundäre Osteoporose ist seltener (5%) [58]. Eine Übersicht gibt Tabelle 2.

Für die postmenopausale Osteoporose (Typ-I) ist der vorwiegend trabekuläre und nur geringe kortikale Knochenverlust charakteristisch, typisch sind Frakturen von Wirbelkörpern und des distalen Radius (spongiöse Knochen). Betroffen sind vorwiegend Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Bei der senilen (Typ-II) Osteoporose betrifft der Mineralverlust sowohl den trabekulären als auch den kortikalen Knochen, typische Frakturen sind neben Wirbelkörperfrakturen proximale Femurfrakturen und Humerusfrakturen. Dieser Osteoporose-Typ betrifft Frauen und Männer zwischen dem 70. und 100. Lebensjahr [59].

Tabelle 2: Formen der Osteoporose nach Ätiologie [59]

1. Osteoporose ohne erkennbare Ursache („primär“, idiopathisch)
1.1 Juvenile Osteoporose 1.2 Idiopathische Osteoporose des Erwachsenen 1.3 Postmenopausale Osteoporose („Typ I“) 1.4 Senile Osteoporose („Typ II“)
2. Osteoporose mit erkennbarer Ursache („sekundär“)
2.1 Hormonstörungen 2.1.1 Hormonmangel: Hypogonadismus, Wachstumshormonmangel 2.1.2 Hormonüberschuß: Cushingsyndrom, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hyperprolaktinämie 2.1.3 Diabetes mellitus I 2.2 Nutritiv bedingte Osteoporose (oft Mischform von Osteoporose, Osteomalazie und reaktivem Hyperparathyreoidismus): Malabsorption, Maldigestion, Malnutrition 2.3 Osteoporose bei Immobilisation 2.4 Osteoporose bei entzündlichen Systemerkrankungen: Morbus Crohn, chronische Polyarthritits etc. 2.5 Neoplasien des Knochenmarks: z. B. Myelom 2.6 Toxische Einwirkungen: Arzneimittelnebenwirkungen (Steroide, Antiepileptika, Immunsuppressiva u.a.), Rauchen etc. 2.7 Renale Tubulopathie, Hyperkalziurie

1.3.2 Epidemiologie

Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung in Deutschland [60]. Aktuellen Schätzungen zufolge sind bundesweit 7,8 Millionen Menschen nach dem 50. Lebensjahr von einer Osteoporose betroffen, 83% davon sind Frauen [61]. Die Prävalenz der Osteoporose und ihrer Hauptmanifestationen in Form von proximalen Femurfrakturen und Wirbelkörperfrakturen steigt im hohen Lebensalter stark an [20]. Bis zum 75. Lebensjahr haben 30% der weißen Bevölkerung Frakturen erlitten, die auf eine Osteoporose zurückzuführen sind [62]. Demzufolge wird die Erkrankung aufgrund der demographischen Entwicklung in Zukunft noch mehr an Bedeutung gewinnen.

1.3.3 Pathogenese

Der Knochen ist ein dynamisches Organ, welches im Laufe des Lebens ständig umgebaut wird, um sich den mechanischen Anforderungen anzupassen [62]. Das

Gleichgewicht dieser Umbauprozesse wird durch ein Zusammenspiel von osteoblastärem Aufbau und osteoklastärem Abbau reguliert. Dabei beeinflusst eine Vielzahl regulatorischer Mechanismen das Gleichgewicht zwischen den beiden Vorgängen. Solche regulatorische Faktoren sind Schilddrüsen- und Wachstumshormone, Hormone der Calciumhomöostase (Vitamin D, Calcitonin und Parathormon), Kortison, Sexualhormone, lokale Zytokine (z.B. IGF-I und II, β_2 -Mikroglobulin, IL-1, IL-6, TGF- β) und mechanische Beanspruchung [63].

Mit zunehmendem Alter verändert sich die Knochenmatrix und der Mineralgehalt des Knochengewebes nimmt ab, weshalb der Knochen an Elastizität und Belastbarkeit verliert. Nach dem 40. Lebensjahr beginnt ein sukzessiver, altersabhängiger Knochenabbau, der bei Frauen insbesondere nach der Menopause (aufgrund Östrogenmangel) zu einem Verlust von 35 - 40% des kortikalen Knochens und 55 - 60% der Spongiosa führt, während Männer nur etwa 2/3 dieser Mengen verlieren. Von dieser, bei jedem Menschen zu beobachtenden Altersatrophie, ist der pathologische Knochenschwund im Sinne einer Osteoporose abzugrenzen. Die Osteoporose ist vor allem durch einen Spongiosaverlust charakterisiert, während sich der Abbau des kompakten Knochens parallel zur Altersatrophie entwickelt. Dadurch wird die Knochenmasse erheblich schneller reduziert und es kommt zu Knochenbrüchigkeit. Kommt es im Verhältnis zwischen Knochenbildung und Knochenabbau zu einer negativen Skelettbilanz, entwickelt sich eine ausgeprägte Osteoporose. Dementsprechend kann eine Osteoporose durch verminderte Knochenneubildung („low turn over“, Altersatrophie) oder durch verstärkten Knochenabbau („high turn over“, postmenopausale Osteoporose) bedingt sein [62]. Bei der postmenopausalen Osteoporose ist der Hauptfaktor beim Abbau des spongiösen Knochenmaterials die Verringerung der Produktion von Ovarialhormonen, die ein wichtiger regulatorischer Faktor des Knochenstoffwechsels sind [64, 65]. Da der hemmende Effekt des Östrogens auf die Osteoklastenfunktion fehlt, kommt es zu einem Ungleichgewicht in der Knochengewebsremodelierung mit Überwiegen der osteoklastären

Knochenresorption. Die daran gekoppelte osteoblastäre Knochenbildung steigt aber nicht gleichermaßen, so dass fortschreitend Knochenmasse verloren geht [66].

1.3.4 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose

Es gibt eine Vielzahl an klinische Risikofaktoren, die eine Osteoporose begünstigen können und bei der Diagnostik erfasst werden sollen. Hier werden nur einige der wichtigsten aufgezählt:

- Geschlecht: Männer haben bei vergleichbarem Lebensalter und T-Wert ein um etwa 50% niedrigeres Risiko für osteoporotische Frakturen als Frauen.
- Lebensalter: Sowohl bei Frauen als auch bei Männern wird das Frakturrisiko maßgeblich vom Lebensalter bestimmt. Etwa mit jeder Dekade verdoppelt sich das Frakturrisiko.
- Wirbelkörperfrakturen: Atraumatische oder niedrig traumatische Wirbelkörperfrakturen sind neben dem Lebensalter der stärkste unabhängige Risikofaktor für zukünftige Knochenbrüche
- Periphere Frakturen: Sie sind nach erlittenem Bagateltrauma ein mäßiggradiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen
- Anamnese einer proximalen Femurfraktur bei Vater oder Mutter: Eine bekannte Femurfraktur bei Vater oder Mutter gilt als prognostisch verlässlichste Angabe des genetischen Risikos für osteoporotische Frakturen
- Multiple Stürze: Stürze ohne äußere Einwirkung in den letzten 12 Monaten erhöhen das Risiko für periphere Frakturen
- Nikotinkonsum: Es handelt sich um einen mäßigen Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen und periphere Frakturen
- Chronische Inaktivität führt zu einem Verlust an Knochenmasse, im Gegensatz dazu hat körperliche Bewegung einen anabolen Effekt auf den Knochenstoffwechsel

- Untergewicht: Ein BMI < 20 erhöht das relative Risiko einer proximalen Femurfraktur um den Faktor 2
- Kalzium/Vitamin D- Mangel: eine Vitamin-D-Serumkonzentration kleiner als 10 ng/ml und eine Kalziumzufuhr von weniger als 500 mg täglich ist mit einem erhöhtem Risiko für proximale Femurfrakturen assoziiert
- Hohe Homozystein-Serumkonzentration ist ein starker Risikofaktor für osteoporotische Frakturen
- Frühe Menopause (< 45. Lebensjahr) oder chirurgische Menopause [20, 67]

Zusätzlich gibt es zahlreiche Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für eine sekundäre Osteoporose einhergehen, wie Hypogonadismus, Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, primärer Hyperparathyreoidismus, höhergradige Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ I, Malassimilation, Anorexia nervosa oder rheumatoide Arthritis [20, 68-75]. Darüber hinaus beeinflussen viele Medikamente den Knochenstoffwechsel und/oder die Sturzrate: Glucocorticoide (systemische Anwendung >3 Monate), Aromatase-Inhibitoren (bei Mammakarzinom), Androgensuppressive Therapie (bei Prostatakarzinom), Antikoagulanzen, Benzodiazepine, Antidepressiva, Antiepileptika [20, 74].

1.3.5 Klinik

Die wichtigste klinische Konsequenz der Osteoporose sind Frakturen und ihre Folgen (manifeste Osteoporose). Osteoporose-assoziierte Frakturen führen bei Frauen und Männern zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, die im ersten Jahr nach der Fraktur am stärksten ausgeprägt ist. Als Folge der Knochenbrüche kommt es zu akuten und chronischen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen [20]. Durch die Zusammensinterung von Wirbelkörpern kommt es zur Kyphosierung der Brustwirbelsäule mit Rundrücken, Gibbusbildung und Körpergrößenabnahme von über 4 cm mit tannenbaumartigen Hautfalten am Rücken (Tannenbaumphänomen) [58] (siehe Abbildung 5). Hüftgelenksnahe Frakturen weisen in den ersten 6 Monaten nach der Fraktur eine

deutliche Erhöhung der Mortalität von ca. 20-25% auf [76-78]. Auch Wirbelkörperfrakturen sind unmittelbar im Anschluss an die Fraktur mit einer Übersterblichkeit assoziiert [79-81].



Abbildung 5: Typische Osteoporosepatientin (links) und Tannenbaumphänomen (rechts) aus [67]

1.3.6 Diagnose

Eine rechtzeitige Diagnose und entsprechende Therapie kann den oben genannten Folgen der Osteoporose vorbeugen. Die Basisdiagnostik erfolgt nach den aktuellen DVO-Leitlinien und besteht aus Anamnese, klinischem Befund, einer DXA-Knochendichtemessung (siehe unten) und gegebenenfalls einem Basislabor sowie einer Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule.

Bei der Anamnese und der klinischen Untersuchung werden Intensität und Lokalisation von Schmerzen, das Ausmaß funktioneller Einschränkungen, sowie Muskelkraft und Koordination (in Bezug auf Stürze) beurteilt. Ein weiteres Ziel ist die Erfassung von den in Kapitel 1.3.4 aufgeführten Risikofaktoren und sekundären Osteoporoseformen [20].

Als nächstes wird eine Knochendichtemessung durchgeführt. Das dazu empfohlene Standardverfahren ist die Osteodensitometrie mittels der „Dual-X-Ray-Absorptiometrie“ (DXA) an der LWS (Mittelwert der beurteilbaren Wirbel L1-L4) und am proximalen Femur (Gesamtfemur und Schenkelhals). Mit der Knochendichtemessung wird überprüft ob eine niedrige Knochendichte vorliegt (T-Wert $< -2,5$) und damit die Basis der Definition der Osteoporose gegeben ist (siehe Kapitel 1.3.1.2). Zur Funktionsweise des DXA-Geräts siehe Kapitel 2.2.4. Außerdem dient das Verfahren der Erfassung des Ausmaßes der Knochendichteerniedrigung, was für die Abschätzung des individuellen Frakturrisikos und der damit verbundenen Therapie von Bedeutung ist. Für die Abschätzung des 10-Jahres-Frakturrisikos ist der niedrigste T-Wert von LWS, Femurhals und Gesamtfemur ausschlaggebend [20].

Weitere Methoden zur Knochendichtebestimmung sind die Ein-Spektrum-Absorptiometrie (SXA), die quantitative Computertomografie (QCT) und die quantitative Ultraschallmessung. Bei Verdacht auf osteoporotische Sinterungsfrakturen sollte zusätzlich eine Röntgendiagnostik der Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen erfolgen. Zum Ausschluss der als Differentialdiagnose in Frage kommenden sekundären Osteoporosen und anderen Osteopathien (z.B. Osteomalazie) kann ein Basislabor durchgeführt werden [20].

1.3.7 Prävention und Therapie

1.3.7.1 Nicht-medikamentöse Maßnahmen und Prävention

Sowohl in der Prävention, als auch in der Therapie der Osteoporose nimmt die nichtmedikamentöse Reduktion der Risikofaktoren und Auslöser die wichtigste Rolle ein [82].

Dementsprechend umfassen Basismaßnahmen der DVO-Leitlinien zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe die Verbesserung von Muskelkraft und Koordination durch regelmäßige körperliche Aktivität, Vermeidung von Stürzen

gegebenenfalls mit Hilfsmittel wie Hüftprotektoren, kalziumreiche Ernährung (1200-1500 mg Kalzium täglich) gegebenenfalls Supplementierung, ausreichende Sonnenexposition zur Bildung von Vitamin D gegebenenfalls Supplementierung (400-1200 IE täglich), die Vermeidung von Untergewicht und Nikotin, sowie Überprüfung und Anpassung der Sturz- und Osteoporose-fördernden Medikation [20, 83, 84].

1.3.7.2 Medikamentöse Therapie

In seiner „Osteoporose-Leitlinie“ [20] empfiehlt der DVO neben der Umsetzung der oben genannten Basismaßnahmen und der medikamentösen Schmerztherapie nach dem WHO-Schema bei Frakturen und deren Folgen, eine spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose. Ob diese notwendig ist wird in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, stattgefundenen Wirbelkörperfrakturen und dem mittels DXA gemessenen T-Wert entschieden. Bei der Pharmakotherapie werden zwei Substanzgruppen unterschieden:

- antiresorptive Medikamente, die den Knochenumbau hemmen (Bisphosphonate wie Alendronat, Ibandronat und Risedronat, sowie Östrogene und selektive Östrogen-Rezeptor-Modulator Raloxifen)
- anabole oder teilanabole Medikamente, die den Knochenanbau teilweise oder als überwiegende Wirkung fördern (Strontiumranelat und der Parathormon-Abkömmling Teriparatid).

Alle genannten Medikamente haben in Einzelstudien bei der postmenopausalen Osteoporose eine vergleichbare fraktursenkende Wirkung an der Wirbelsäule gezeigt. Auch eine Verminderung von peripheren Frakturen ist für alle genannten Substanzen mit Ausnahme von Raloxifen ebenfalls belegt [20, 85-91].

1.4 Assoziation zwischen Osteoporose und M. Parkinson und Ziele der Studie

Die ersten Studien zur Beurteilung von Knochenveränderungen bei Parkinsonpatienten wurden in den 1980-iger Jahren durchgeführt und beschäftigten sich mit dem Einfluss von L-Dopa auf die Knochenmasse [92, 93]. Im Jahr 1993 bestimmten Ishizaki et al. in einer japanischen Studie zum ersten Mal die Knochendichte bei IPS mittels Osteodensitometrie [94]. Die Knochendichte wurde an den Metakarpalknochen gemessen und es zeigten sich bei 54% der Frauen und 26% der Männer osteopenische Werte. In den Jahren danach gab es einige Studien, die mittels DXA-Messungen eine höhere Rate an Osteoporose im Bereich der LWS und/oder des Femur bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Kontrollen ermittelten [14, 15, 95-97]. Besonders ältere Frauen im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zeigen häufiger eine Osteoporose [7, 98, 99]. Invernizzi et al. berichteten dass bis zu 91% der an IPS erkrankten Frauen eine Osteopenie oder Osteoporose aufweisen [100]. Bis jetzt gibt es aber keine Studie, die gezielt die Prävalenz von Osteoporose in einem ausschließlich aus älteren Parkinsonpatientinnen bestehenden Kollektiv ermittelt hat. In der hier vorliegenden Arbeit soll diese in einer Hochrisikogruppe von 50 postmenopausalen Patientinnen ermittelt werden.

Einer der wichtigsten Faktoren für eine erniedrigte Knochendichte bei Parkinsonpatienten scheint die infolge der motorischen Beeinträchtigung reduzierte körperliche Bewegung zu sein. Diese führt zu einer verminderten mechanischen Belastung auf die Knochen, was in einer Reduktion des Knochenstoffwechsels resultieren kann [101]. Ferner kann die Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit zur unzureichenden Sonnenexposition und damit zu einem Vitamin D-Mangel führen [14, 18]. Einige Studien berichten auch über eine niedrigere Calciumzufuhr bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Probanden [14, 15]. Eine mögliche Erklärung dafür ist die bestehende Interaktion

in der Resorption von L-Dopa und eiweißreicher Ernährung. L-Dopa konkurriert bei der Aufnahme ins Blut und ins ZNS mit neutralen Aminosäuren um die gleichen Transportmechanismen in der Darmwand und der Blut-Hirn-Schranke, so dass proteinreiche Ernährung eine verminderte Wirkung des Medikaments als Folge haben kann. Daher wird besonders Patienten mit Wirkungsfluktuationen geraten, die im Verlauf zum Teil 4-8 malige L-Dopa-Dosis immer zeitlich versetzt zu den Mahlzeiten einzunehmen [22, 102]. Aus diesem Grund wird eine Reduktion der eiweißreichen Kost, die normalerweise am meisten Calcium enthält (Milch, Käse, Joghurt, Quark etc.), bei Parkinsonpatienten vermutet [103], was im Rahmen dieser Studie überprüft werden soll.

Ein weiteres Ziel der Studie ist, die Assoziation von einem schlechten Schallfenster in der transkraniellen Sonographie mit Osteoporose zu untersuchen. Frühere Studien über die Schallbedingungen bei der transkraniellen Doppler-Sonographie (TCD) haben gezeigt, dass sich die Qualität des temporalen Schallfensters mit steigendem Alter zunehmend verschlechtert [104-107]. Insbesondere bei älteren Frauen über dem 75. LJ ist in bis zu 50% der Fällen eine suffiziente Untersuchung nicht möglich [108]. Eine denkbare Interpretation sind Umbauvorgänge des Knochens bei einer Osteoporose, die bei Frauen im höheren Alter wesentlich häufiger als bei Männern auftreten [105]. Infolge der bei Osteoporose veränderten trabekulären Knochenschicht kann es zur vermehrten Streuung der Ultraschallwellen und damit zu schlechteren Schallbedingungen kommen [105]. Somit könnte die transkranielle Sonographie ein einfaches Screening-Instrument darstellen, um erste Hinweise auf das Vorliegen einer Osteoporose zu gewinnen.

1.5 Fragestellungen der Studie

Aus den oben besprochenen Erkenntnissen ergaben sich folgende Fragestellungen dieser Arbeit:

- 1) Wie hoch ist die Prävalenz von Osteoporose in einer Hochrisikogruppe von Patientinnen mit M. Parkinson nach der Menopause (Alter > 55 J.)?

- 2) Ist eine erniedrigte Knochendichte in dieser Patientengruppe (DXA T-Wert < -2,5) mit klinischen Parametern (z.B. Medikation, Ernährung, etc.) assoziiert?
- 3) Haben Patientinnen mit M. Parkinson veränderte Ernährungsgewohnheiten, insbesondere bezüglich einer erniedrigten Calciumzufuhr?
- 4) Korrelieren temporale Knochen-Schallfenster-Veränderungen in der transkraniellen Sonographie mit der gemessenen Knochendichte?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aus der Datenbank der Parkinson-Ambulanz an der Universitätsklinik für Neurologie Tübingen. Es wurden 50 Patientinnen im Alter > 50 Jahre mit idiopathischem Parkinsonsyndrom nach den United Kingdom Brain Bank Kriterien ausgewählt. Ziel der Zusammensetzung des Kollektivs war die Bildung von zwei Gruppen gleicher Patientenzahl nach Schweregrad der Parkinson-Erkrankung:

- Hoehn & Yahr I-II (n= 25, Gruppe 1)
- Hoehn & Yahr III-IV (n= 25, Gruppe 2)

Die Hoehn & Yahr Stadien wurden folgendermaßen klassifiziert:

- Stadium I: Einseitige Erkrankung;
- Stadium II: Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung;
- Stadium III: Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung, leichte Haltungsinstabilität, körperlich unabhängig;
- Stadium IV: Starke Behinderung, kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen;
- Stadium V: Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig [109]

An alle in Frage kommenden Patientinnen aus der näheren Umgebung der Universitätsklinik Tübingen wurde zunächst ein Informationsschreiben gesendet. Einige Tage später erfolgte ein ausführliches Telefongespräch, in dem über die Studie und den geplanten Ablauf informiert wurde und eventuelle Ausschlusskriterien erfragt wurden.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

- Hinweise auf symptomatisches oder atypisches Parkinsonsyndrom
- eine bekannte manifeste Osteoporose, Erkrankungen oder Medikamente, die einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben können (z.B. Hyperparathyreoidismus, Niereninsuffizienz, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Therapie mit Bisphosphonaten, Calcitonin, Calcium- oder Vitamin D Derivaten und Glukokortikoiden)
- Kognitives Defizit (MMST < 23), sodass kein Einverständnis eingeholt hätte werden können und das korrekte Ausfüllen der Ernährungsfragebögen durch den Probanden nicht zu gewährleisten gewesen wäre

Bei Vorliegen von Ausschlusskriterien im Telefonat (vor dem Einbestellen der Patienten) oder im Rahmen der klinischen Untersuchung wurden weitere Patientinnen nachrekrutiert um auf die Zahl von 50 (jeweils 25 pro Gruppe, siehe Abschnitt 2.1.1) zu kommen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt. Bei der Durchführung der Studie wurde die Deklaration des Weltärztebundes von 1964 (Helsinki) in der revidierten Fassung von 1975 (Tokio), 1983, (Venedig), 1989 (Hongkong), 1996 (Somerset West), 2000 (Edinburgh, Scotland) und Seoul (2008) zugrunde gelegt. Alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

2.2 Klinische Daten

2.2.1 Anamnese und neurologische Untersuchung

Die Anamnese erfolgte anhand eines standardisierten Bogens der Parkinsonambulanz Tübingen und erfasste das Alter zum Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome, die Krankheitsdauer, Vorerkrankungen, Medikation, Familienanamnese und nichtmotorische Symptome.

Die klinisch-neurologische Untersuchung der Patientinnen erfolgte durch eine auf die Diagnostik und Therapie von Parkinson Erkrankungen spezialisierte Neurologin.

Im Rahmen der Untersuchung wurde die Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms durch die UK Brain Bank Kriterien bestätigt (siehe auch Einleitung). Charakteristisch ist dabei ist das Vorhandensein des Leitsymptoms Bradykinese, sowie eines oder mehrere der folgenden Kriterien:

- Rigor (Tonuserhöhung der Muskulatur)
- distal betonter Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz
- Posturale Instabilität, nicht durch primär visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion verursacht

Darüber hinaus wurde im Rahmen der Untersuchung das Hoehn und Yahr Stadium der Erkrankung nochmalig überprüft.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde nach der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) erhoben. Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ist eine Fremdbeurteilungsskala, welche häufig im Bereich der klinischen Parkinson-Forschung eingesetzt wird [110]. Sie ist in vier Teile unterteilt:

- I. kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung
- II. Aktivitäten des täglichen Lebens
- III. Motorische Untersuchung
- IV. Komplikationen der Behandlung

Der für diese Arbeit besonders relevante Teil III der UPDRS findet sich im Anhang 6.4.1.

2.2.2 Fragebögen

Die tägliche Calcium-Zufuhr (in mg) der Patientinnen wurde über einen standardisierten Fragebogen des Osteoporose-Diagnostik und Therapiezentrum München (mit der freundlichen Genehmigung von Dr.med. H. Radspieler) ermittelt (siehe Anhang 6.4.2). Es wurde die ungefähr verzehrte Menge an calciumreichen Nahrungsmitteln (Milchprodukte, Fleisch, Teigwaren, Frischgemüse, Früchte, Nüsse, Mineralwasser, etc.) pro Woche erfragt. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte automatisiert auf der Internetseite des Therapiezentrum.

Mit Hilfe eines weiteren Fragebogens des Osteoporose-Diagnostik und Therapiezentrum München (nach P. Delmas und H. J. Häuselmann) konnte das persönliche Osteoporose-Risiko jeder Patientin berechnet werden (siehe Anhang 6.4.3). Informationen über Alter, Gewicht, Menarche- und Menopause, Medikamentengeschichte, Vorerkrankungen, Frakturen in der Vorgeschichte, Rauchen, Alkohol- und Kaffeekonsum, sportliche Aktivität und Osteoporose in der Familie wurden ermittelt. Der schon berechnete tägliche Calciumgehalt in mg wurde mit einbezogen. Es ergab sich eine bestimmte Punktzahl, nach der das Risiko als gering, mäßig, deutlich oder hoch eingestuft wurde.

Zusätzlich wurde der Mini-Mental-Status-Test (MMST) (siehe Anhang 6.4.4) durchgeführt; eine Punktzahl < 23 von 30 Punkten führte zum Studienausschluss. Mit der überarbeiteten Form des Becks-Depressions-Inventar (BDI) wurden Störungen der Stimmung erfasst [111].

2.2.3 Transkranielle B-mode Sonographie

Die transkranielle Sonographie (TCS) stellt ein inzwischen in vielen Kliniken eingesetztes, nicht-invasives Verfahren dar, durch das auf einfache Weise die Beurteilung des Gehirnparenchyms und der Substantia nigra (SN) im Speziellen ermöglicht wird [112]. Eine hyperechogene SN ist bei bis zu 90% der Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) nachzuweisen (siehe Abbildung 6) [112,

113]. Eine Hyperechogenität der SN bei den teilnehmenden Probandinnen erhärtete daher zusätzlich die Diagnose eines IPS, was als Einschlußkriterium galt.

Es wurde ein Siemens Accuson Antares System verwendet, das mit einem 1.5 - 4 MHz phased-array Schallkopf ausgestattet ist. Die Untersuchung erfolgte am liegenden Patienten. Der Schallkopf wurde über dem temporalen Knochenfenster nacheinander jeweils rechts und links platziert.

Zunächst erfolgte die Darstellung des mesenzephalen Hirnstamms in axialer Schnitfführung. Dieser stellt sich als echoarme schmetterlingsförmige Struktur dar, die von den echogenen basalen Zisternen umgeben wird. Dann wurde beurteilt, welche Qualität das akustische Schallfenster hat und ob eine weiterführende Untersuchung zerebraler Strukturen möglich ist. Die Beurteilung der Güte des Knochenfensters erfolgte hierbei semiquantitativ auf einer Vierpunkteskala:

1. sehr gute Schallbedingungen
2. regelrechte Schallbedingungen
3. unscharfe Schallbedingungen, nicht alle Ebenen einsehbar
4. intrakranielle Strukturen nicht darstellbar.

Von der mesenzephalen Ebene ausgehend wurde die Schallebene nach kranial geschwenkt, um diencephale Strukturen sowie den Bereich der Cella Media in axialer Schnitfführung darzustellen.

Von beiden Schallfenstern aus wurde versucht folgende Strukturen zu identifizieren und in ihrer Echogenität auf einer Drei-Punkte-Skala zu graduieren: SN, mesenzephal und pontomesenzephal Raphe (Mittellinie), Nucleus caudatus, Linsenkern, Thalamus, Seitenventrikel und III. Ventrikel.

Planimetrie der SN: Die Größe der echogenen Bezirke innerhalb der SN werden planimetrisch vermessen, um Probanden mit einer echogenen SN von ≥ 0.20 cm² (Hyperechogenität der SN) entsprechend der oberen Standardabweichung der Normalbevölkerung [112] zu identifizieren. Dieser Grenzwert der SN wurde auch

im Rahmen eines Expertentreffens als sinnvoll für die Parkinsondiagnostik festgelegt [114, 115]. Die Beurteilung der Echogenität der Raphe und der SN wurde immer vom ipsilateralen, die des Linsenkernes, Nucleus caudatus und Thalamus vom kontralateralen temporalen Schallfenster aus durchgeführt. Ferner wird die Weite beider Vorderhörner und die Weite des 3. Ventrikels vermessen.

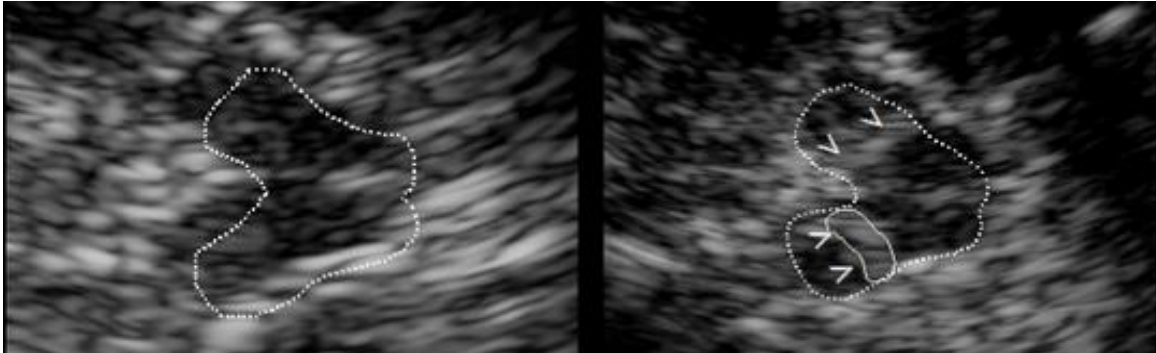


Abbildung 6: TCS Darstellung einer hyper- bzw. normoechogenen SN [116]

links: Normalbefund eines herausvergrößerten Hirnstamms (umgrenzt von gestrichelter weißer Linie) im Ultraschallbild, transversale Schnittebene; rechts: Morbus Parkinson, hyperechogene SN (Pfeile)

2.2.4 Dual-X-Ray Absorptiometrie (DXA)

Das Verfahren der Dual-X-Ray Absorptiometrie (DXA) ermöglicht eine quantitative Messung des Knochenmineralgehaltes (bone mineral density = BMD) von einzelnen Regionen des Körpers [117]. Als Strahlenquelle dient eine Röntgenröhre, die zwei in ihrer Energie verschiedene Photonenstrahlen abgibt (38 und 70 keV). Da die Photonenstrahlen in Substanzen unterschiedlicher Dichte (hier Knochen und Weichteilgewebe) verschieden absorbiert werden, erlauben bereits niedrige Photonenenergien die Messung kleiner Dichteänderungen.

Die bewegliche Röntgenröhre befindet sich unterhalb des auf dem Rücken liegenden Patienten. Eine Blende sorgt für die Bündelung der Photonenstrahlen, die den Patienten im p.a.-Strahlengang durchdringen und oberhalb von ihm mit einem beweglichen Detektor gemessen werden. Die Messungen werden an einen Computer weitergegeben, der die Dichte der einzelnen Punkte mit Hilfe einer

Software in digitale Werte umwandelt. Dabei werden die von dem Weichteilgewebe reflektierten Strahlen von der Gesamtzahl der ankommenden Strahlen subtrahiert.

Die Messung der Knochendichte erfolgte mittels des DXA-Geräts Lunar Prodigy Primo (Lunar®, Madison, Wisconsin). Zum Aufbau der Messanordnung siehe Abbildung 7.

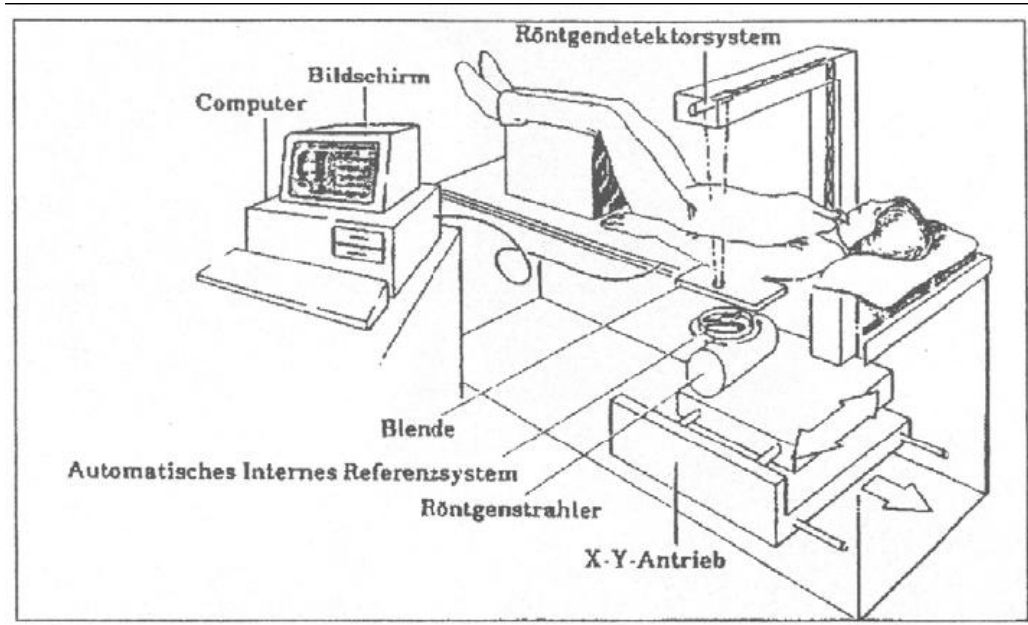


Abbildung 7: Aufbau eines DXA-Geräts aus [118]

Die Osteodensitometrie und die Auswertung der Ergebnisse wurden vom gleichen Untersucher durchgeführt. Zur Qualitätssicherung wurde das Gerät mit Hilfe eines standardisierten Rechteckblocks zu Beginn jedes Messtages kalibriert.

Zur Bestimmung der Präzision, d.h. ob bei wiederholten Messungen gleiche Ergebnisse vorliegen, wurden von Lunar® viele Messungen an mehreren Phantomen der Lendenwirbelsäule und des Femurhalses im Voraus durchgeführt. Für die Lendenwirbelsäule wurde von der Firma eine Standardabweichung von $0,01 \text{ g/cm}^2$ (1%) bezogen auf die mittlere Knochendichte von 1 g/cm^2 und für den Femurhals eine Standardabweichung von $0,015 \text{ g/cm}^2$ (1,5%) ermittelt [119].

2.2.4.1 Meßvorgang

Es wurde mit Hilfe des DXA-Geräts die Knochendichte des linken proximalen Femurs (Schenkelhals, Trochanter major, Ward'sches-Dreieck und Gesamtfemur), der Lendenwirbelsäule (LWK 2-4 in anteroposteriorer Projektion) und des ganzen Körpers gemessen. Nur bei einer Probandin wurde die Knochendichte des Femurs aufgrund beidseitiger Hüftendoprothesen nicht gemessen.

Die Dauer der ganzen Untersuchung betrug ca. 20 Minuten, vor Beginn der Messung wurden Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der Patienten in das Programm eingegeben.

Bei allen Messungen lagen die Patientinnen auf dem Rücken. Das zu messende Bein wurde mit einem Justierfußteil ausgestreckt und in 5° Innenrotation fixiert. So ist der Femurhals während der Messung von der Hüfte weggedreht und besser messbar. Zur Messung der Lendenwirbelsäule wurden die Beine zum Ausgleich der physiologischen Lendenlordose mit Hilfe eines Lagerungsblockes etwa 45° angewinkelt.

2.2.4.2 Auswertung des Knochenscans

Mit dem Dual X-Ray Absorptiometer werden folgende Parameter bestimmt:

1. Knochenmineralgehalt, angegeben in g (bone mineral content = BMC)
2. Messfläche, angegeben in cm² (zweidimensionale Projektion des Knochens)
3. Knochenmineraldichte, angegeben in g/cm² (bone mineral density = BMD)

Der aussagekräftigste Wert ist die Knochenmineraldichte, d.h. der Knochenmineralgehalt bezogen auf die Fläche [119].

Die Auswertung eines Scans erfolgte automatisiert über das Programm von Lunar® (siehe Abbildung 8). Vom Untersucher wurde die korrekte Erfassung der Messfelder überprüft und falls nötig korrigiert.

Die Knochenmineraldichte (bone mineral density = BMD) wird in g/cm^2 angegeben und in T-Werte umgewandelt. Der T-Wert ist die in Standardabweichungen (standard deviation, SD) angegebene Abweichung der Knochendichte von der einer geschlechtsgleichen, gesunden Personen im Alter von 30 Jahren [120].

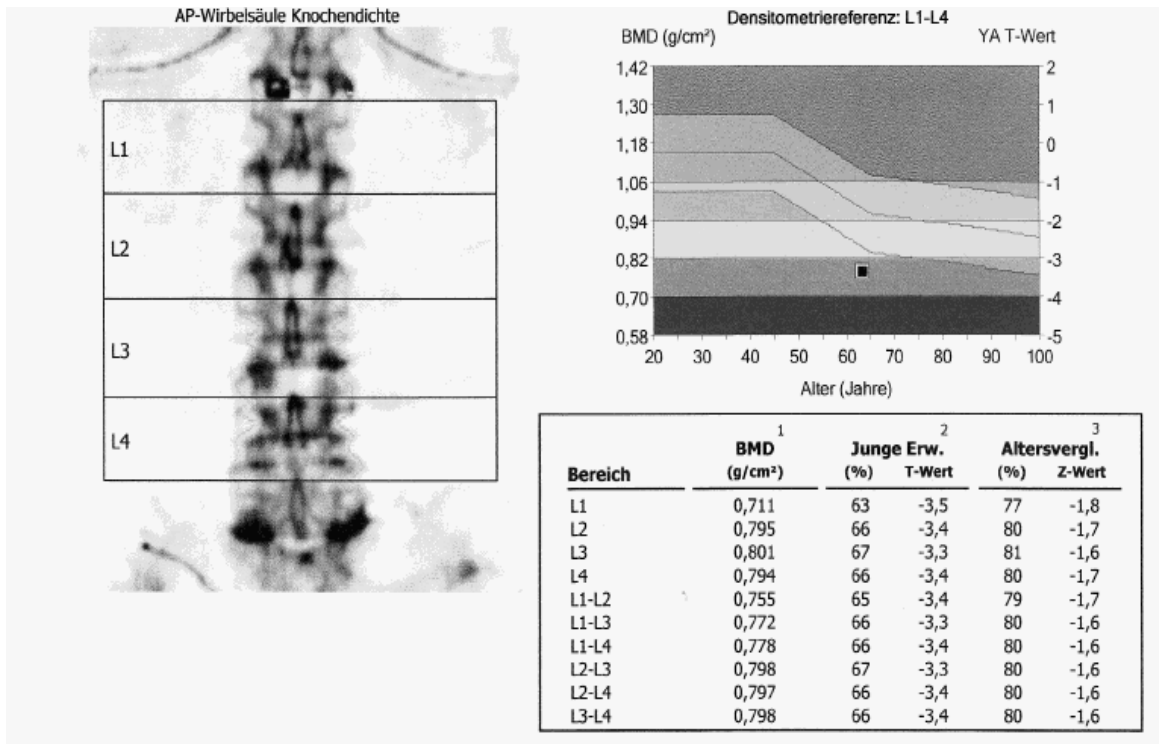


Abbildung 8: Beispiel Auswertung der LWS-Knochendichte

2.3 Durchführung und Studienablauf

Alle für die Studie notwendigen klinischen Daten wurden innerhalb eines Untersuchungstermins mit einer Gesamtdauer von ca. 2 Stunden erhoben. Zuerst wurden die Anamnese und neurologische Untersuchung, sowie die transkranielle Sonographie und der Mini-Mental-Status-Test durchgeführt. Als nächstes bekamen die Patienten die Fragebögen zum Ermitteln des Osteoporoserisikos und der täglichen Calcium-Zufuhr. Zum Schluss erfolgte die Osteodensitometrie-Untersuchung.

2.4 Datenanalyse und Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software JMP(Version 7, SAS). Die deskriptiven Daten wurden als Mittelwert mit einfacher Standardabweichung angegeben. Der arithmetische Mittelwert errechnet sich aus der Summe aller Merkmalausprägungen der Stichprobe X_i , dividiert durch den Stichprobenumfang n:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$$

Die Standardabweichung erlaubt zusätzlich Aussagen über die Streubreite der Werte um den Mittelwert und errechnet sich folgendermaßen:

$$S := \sqrt{S^2} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}$$

mit S = Schätzfunktion für die Standardabweichung

X = Meßwert

n = Stichprobenumfang

Aufgrund einiger nicht-normalverteilter Werte (T-Wert, MMST, BDI, UPDRS) wurden nicht-parametrische Tests angewandt.

Das Signifikanzniveau der unterschiedlichen Verteilung der Merkmale und der Untersuchungsergebnisse in den zwei Patientengruppen HY 1-2 und HY 3-4 wurde mittels des Fisher-Exakt-Tests (dichotome Daten z.B. Schallbedingungen) und des Wilcoxon-Rangsummentest (numerisch stetige Daten z.B. T-Wert, UPDRS) ermittelt. Korrelationen wurden mittels des Spearman-Koeffizienten (numerische Merkmale) berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Korrelationsanalysen wurden mit dem Rangkorrelations-Koeffizienten von Spearman durchgeführt (numerische Daten), der den Grad des Zusammenhanges

zweier Merkmale unabhängigen Meßwertreihen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) beschreibt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der untersuchten Patienten

3.1.1 Demographische Daten

Es nahmen insgesamt 50 Patientinnen an der Studie teil. Das Durchschnittsalter betrug 68,5 Jahre, wobei die jüngste Patientin 55 Jahre und die älteste 81 Jahre alt war. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 7,6 Jahre. Die Einteilung der Probandinnen in zwei Gruppen wurde nach dem Schweregrad der Parkinson-Erkrankung vorgenommen (siehe Abschnitt 2.1.1): 25 Probandinnen waren leichter (Hoehn und Yahr Stadium 1 und 2) und 25 schwerer (Hoehn und Yahr Stadium 3 und 4) betroffen. 49 Frauen nahmen L-Dopa oder Dopaminagonisten ein, dabei wurde die Dosis der Dopaminagonisten in L-Dopa umgerechnet und das L-Dopa Äquivalent berechnet. Die mittlere Tagesdosis L-Dopa (L-Dopa Äquivalent) betrug 500 mg. 48% der Patientinnen berichteten über eine Sturzneigung. 22 der 50 Patientinnen waren vor dem 48. Lebensjahr in die Menopause eingetreten, bei 37 Patientinnen betrug die tägliche Calciumzufuhr weniger als 1200 mg. Die weiteren Charakteristika der Patientengruppe sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Charakterisierung der Patienten

Daten als Median (Minimum-Maximum) oder als N = Anzahl der betroffenen Patienten (% = Prozent der betroffenen Patienten) dargestellt. UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorische Untersuchung; BDI = Becks-Depressions-Inventar; MMST = Mini-Mental-Status-Test, BMD = bone mineral density, L-Dopa Tagesdosis = L-Dopa Äquivalent Tagesdosis (Gesamtdosis von L-Dopa und Dopaminagonisten).

Patienten gesamt (n = 50)	Median (Spannweite)	N (%)
Alter (Jahre)	68,5 (55-81)	
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	62 (39-78)	
Erkrankungsdauer (Jahre)	7,6 (1,6-29,8)	
UPDRS III (Punkte)	28 (14-67)	
Body Mass Index (kg/m ²)	24,7 (16,3-38)	
L-Dopa Tagesdosis (mg)	500 (0-2600)	49 (98,0)
Stürze		24(48,0)
Menopause < 48 (Frauen%)		22 (44,0)
Calcium-Zufuhr < 1200 mg/Tag		37 (74,0)
BDI Punktzahl	9,5 (0-35)	
MMSE Punktzahl	28 (25-30)	

3.1.2 Gruppenvergleich anhand des Erkrankungsstadiums

Die zwei nach dem Schweregrad der Erkrankung eingeteilten Patientengruppen wurden anhand verschiedener klinischer Marker verglichen. In der schwerer betroffenen Gruppe (H&Y III-IV) waren die Patientinnen deutlich älter (72 Jahre vs. 67 Jahre; $p = 0,003$) (siehe Abbildung 9) und die Erkrankung bestand deutlich länger im Vergleich zu der Gruppe der leichter Erkrankten (H&Y I-II) (11,8 Jahre vs. 4,6 Jahre; $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 10). In der Gruppe H&Y III-IV nahmen die an Morbus Parkinson erkrankten Frauen eine signifikant höhere Tagesdosis an L-Dopa ein (800 vs. 300mg; $p = 0,004$) (siehe Abbildung 11). Auch waren die ermittelten UPDRS II (Aktivitäten des täglichen Lebens) und UPDRS III (motorische Untersuchung) Durchschnittswerte bei den Probandinnen der Gruppe H&Y III-IV gegenüber denjenigen der Gruppe H&Y I-II wesentlich höher (18 Punkte vs. 6 Punkte und 38 Punkte vs. 23 Punkte; $p < 0,05$) (siehe Abbildung 12). Im

Bezug auf den Body Mass Index, die tägliche Calciumzufuhr und die BMD-Werte bestanden hingegen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Gruppenvergleich nach Stadium der Erkrankung

Daten als Median (Minimum-Maximum) dargestellt; p-Werte mit Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test ausgerechnet; * = $p < 0.05$; p-Wert § = p-Wert korrigiert für Erkrankungsdauer (Likelihood-Quotienten-Test); UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale, L-Dopa Tagesdosis = L-Dopa Äquivalent Tagesdosis (Gesamtdosis von L-Dopa und Dopaminagonisten).

	H&Y I-II n = 25 Median (Spannweite)	H&Y III-IV n = 25 Median (Spannweite)	p-Wert	p-Wert §
Alter (Jahre)	67 (55-79)	72 (56-81)	0,003*	-
Erkrankungsdauer (Jahre)	4,6 (1,6-11,8)	11,8 (4,8-29,8)	<0,0001*	-
L-Dopa Tagesdosis (mg)	300 (0-700)	800 (300-2600)	<0,0001*	0,004*
UPDRS I (Punkte)	1 (0-6)	2 (0-6)	0,04*	0,64
UPDRS II (Punkte)	6 (1-16)	18 (7-31)	<0,0001*	0,004*
UPDRS III (Punkte)	23 (14-55)	38 (14-67)	0,0003*	0,04*
UPDRS IV (Punkte)	0 (0-6)	4 (0-12)	<0,0001*	0,39
UPDRS Gesamtpunktzahl	32 (18-73)	61 (22-109)	<0,0001*	0,007*
Body Mass Index (kg/m²)	25 (19,4-32,8)	24,2 (16,3-38)	0,27	-
Calcium-Zufuhr (mg)	936 (571-2392)	993 (558-2050)	0,88	-
T-Wert Femurhals	-1 (-3,1-1,1)	-1,7 (-3,6-0,4)	0,16	
T-Wert LWK2-4	-0,8 (-3,4-3,1)	-1,3 (-3,1-3,3)	0,7	

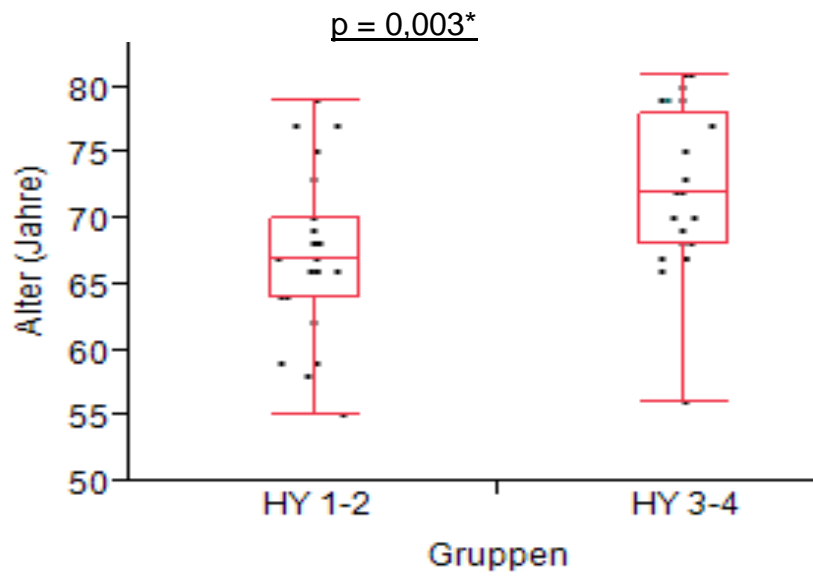


Abbildung 9: H&Y Stadium und Alter

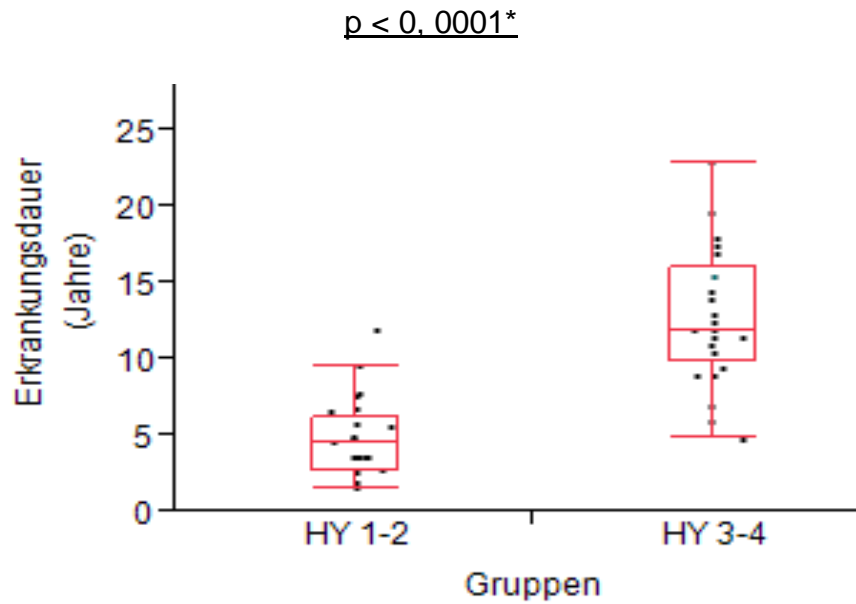


Abbildung 10: H&Y Stadium und Erkrankungsdauer

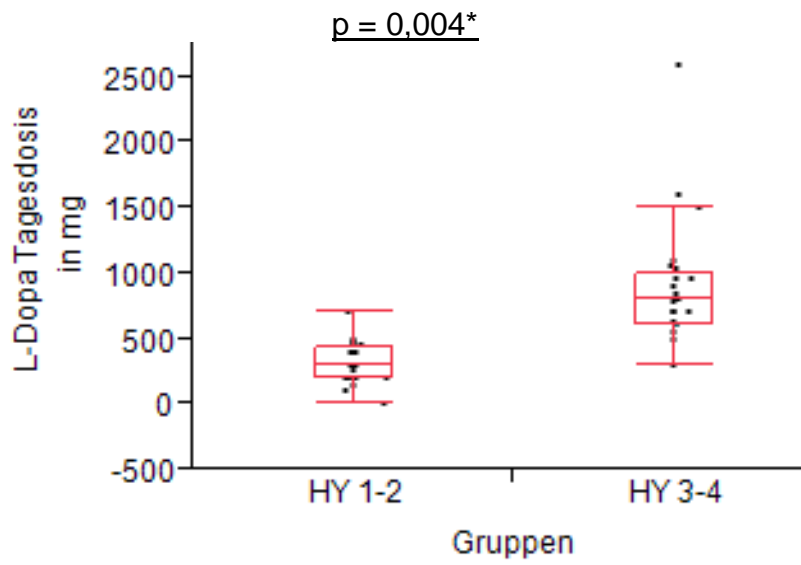


Abbildung 11: H&Y Stadium und L-Dopa Tagesdosis

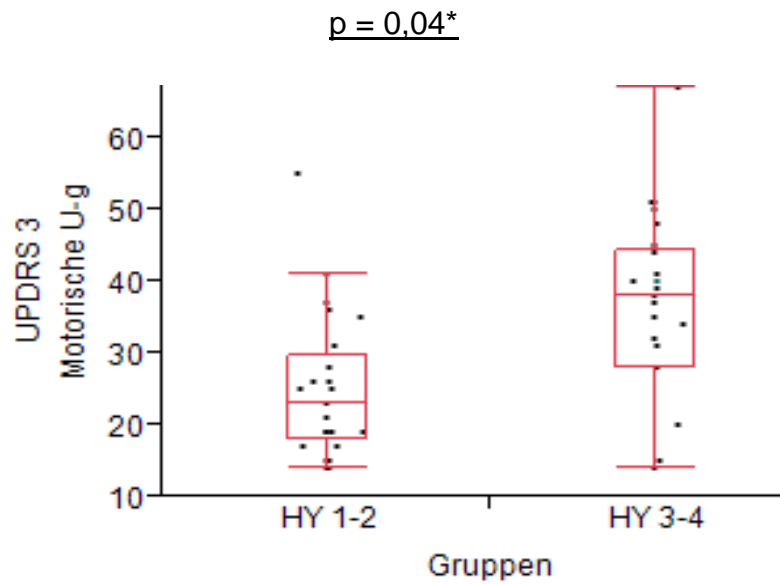


Abbildung 12: H&Y Stadium und UPDRS-Motorik-Wert

3.2 Schallbedingungen bei der transkraniellen Sonographie

Für die Studie war insbesondere die Beurteilung der Güte des temporalen Knochenfensters bei der transkraniellen Sonographie als mögliches Osteoporose-Screening-Instrument von Bedeutung. Es wurden zwei Gruppen von Patientinnen anhand der Schallbedingungen unterschieden: Bei 28 Patientinnen waren die Schallbedingungen gut bis mittelmäßig (Schallfenster 1-2), bei 22 waren sie schlecht (Schallfenster 3-4). In der Gruppe Schallfenster 3-4 war das durchschnittliche Alter im Vergleich zu der Gruppe Schallfenster 1-2 signifikant höher (72 Jahre vs. 67 Jahre; $p = 0,01$) (siehe Abbildung 13). Hinsichtlich der Erkrankungsdauer, der L-Dopa Tagesdosis und des UPDRS-Motorik-Durchschnittswerts ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Auch der BMI und die tägliche Calciumzufuhr waren in beiden Patientengruppen nicht wesentlich unterschiedlich (siehe Tabelle 5). Bei der Beurteilung der Knochendichte fiel dagegen ein deutlich höherer Anteil an Osteoporose im Bereich des Femur in der Gruppe mit schlechten Schallbedingungen auf: 5 der 21 Patientinnen hatte Osteoporose. In der Untersuchungsgruppe mit besserer Güte des Schallfensters war nur eine von den 28 Patientinnen von Osteoporose betroffen ($n = 5, 23,8\%$ vs. $n=1, 3,6\%$; $p = 0,03$ - siehe Abbildung 14).

Tabelle 5: Schallbedingungen bei der transkranialen Sonographie

Daten als Median (Minimum-Maximum); p-Werte mit Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test ausgerechnet; * = $p < 0.05$; p-Wert § = p-Wert korrigiert für Alter (Likelihood-Quotienten-Test). UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale, L-Dopa Tagesdosis = L-Dopa Äquivalent Tagesdosis (Gesamtdosis von L-Dopa und Dopaminagonisten).

	Schallfenster 1-2 n = 28 Median	Schallfenster 3-4 n = 22 Median	p-Wert	p-Wert §
Alter (Jahre)	67 (55-81)	72 (59-80)	0,01*	-
Erkrankungsdauer (Jahre)	6,2 (1,6-29,8)	9,1 (1,8-17,8)	0,9	-
L-Dopa Tagesdosis (mg)	450 (0-1595)	575 (150-2600)	0,38	-
Hoehn & Jahr Stadium 3-4 (%)	48	52	0,3	-
UPDRS III	27 (14-51)	33 (14-67)	0,12	-
UPDRS Gesamtpunktzahl	36 (18-84)	54 (23-109)	0,04*	0,9
Body Mass Index (kg/m²)	23,4 (16,3-31,2)	26,2 (18-38)	0,03*	0,4
Calcium-Zufuhr (mg)	941 (633-1634)	967 (558-2392)	0,9	-

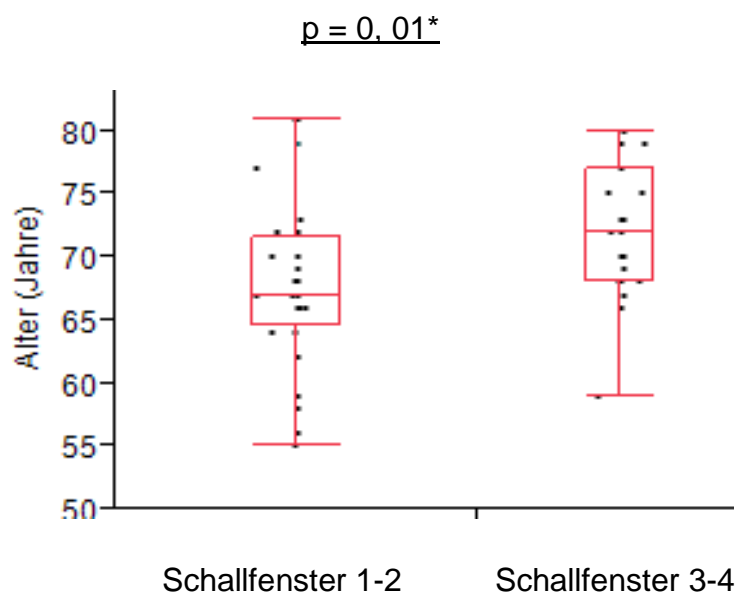


Abbildung 13: Alter und Schallbedingungen

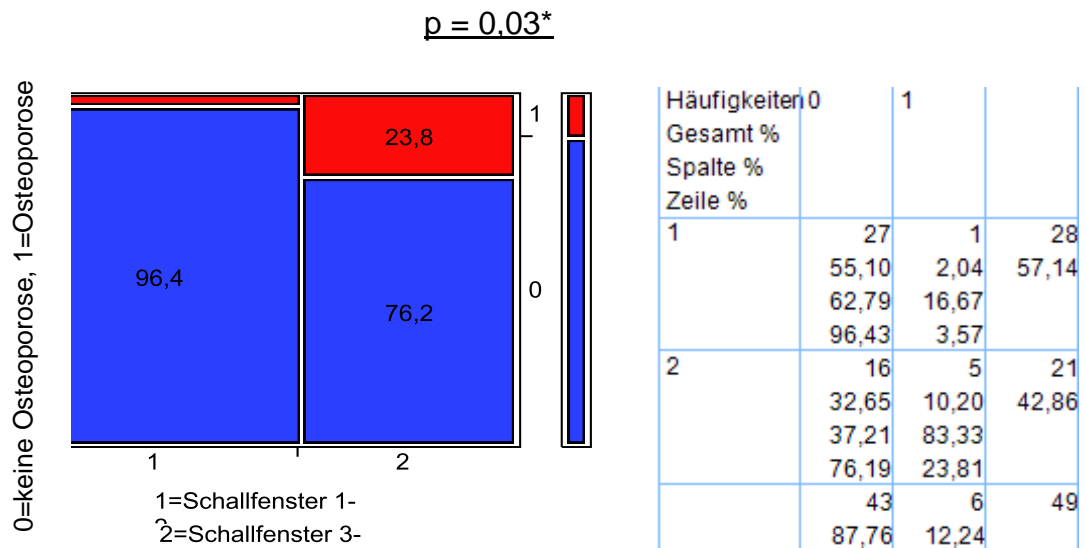


Abbildung 14: Schallbedingungen und Osteoporose

3.3 Osteodensitometrie und Prävalenz der Osteoporose im Studienkollektiv

Alle 50 Patientinnen konnten einer Knochendichtemessung mittels Dual-Energy-X-ray-Absorptiometrie (DXA) unterzogen werden. Nur bei einer Patientin konnte aufgrund beidseitiger Hüfttotalendoprothesen die Messung am Femur nicht durchgeführt werden.

Durchschnittlich lagen die ermittelten T-Werte im Bereich der Lendenwirbelsäule bei -1 (Abbildung 16) und im Bereich des Oberschenkelhalses bei -1,3 (Abbildung 15). Für eine Übersicht siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Messergebnisse der Osteodensitometrie

Daten als Median (Minimum-Maximum) oder als N = Anzahl der von Osteoporose/Osteopenie betroffenen Patienten und (% = Prozent der betroffenen Patienten) dargestellt.

Patienten gesamt (n = 50)	Median(Spannweite)	N (%)
T-Wert		
Femurhals (n = 49)	- 1,3 (-3,6-1,1)	
Lumbalwirbelsäule (LWK2-4)	-1 (-3,4-3,3)	
T-Wert (≤ -1 - $< -2,5$) = Osteopenie		
Femurhals (n = 49)		26 (53,1)
Lumbalwirbelsäule (LWK2-4)		19 (38,0)
T-Wert ($\leq -2,5$) = Osteoporose		
Femurhals (n = 49)		6 (12,2)
Lumbalwirbelsäule (LWK2-4)		7 (14,4)

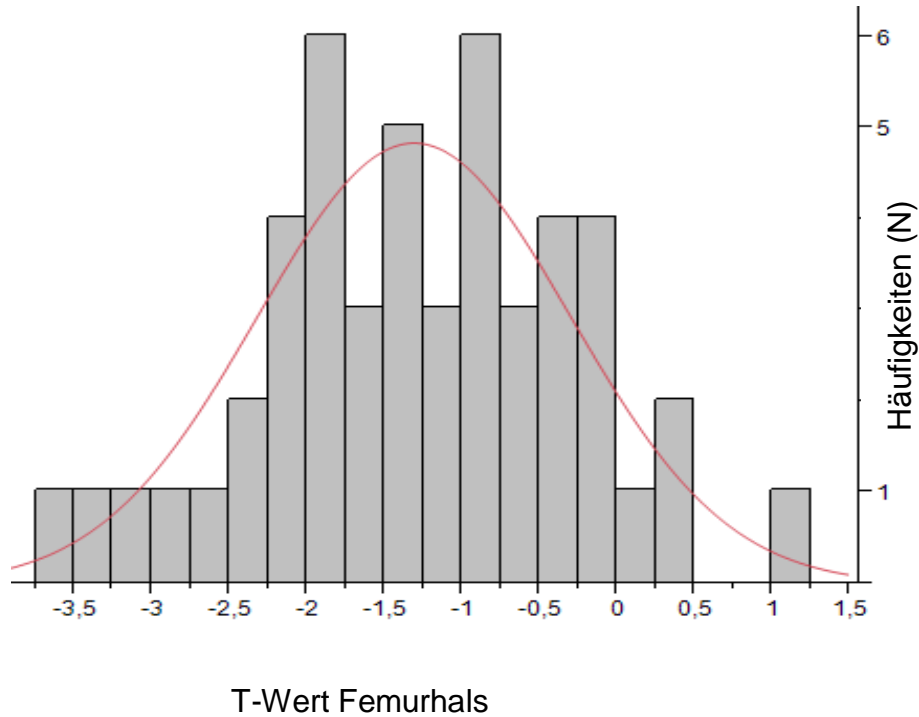


Abbildung 15: Verteilung der BMD-Werten am Femurhals. N = 49; Mittelwert = -1,3

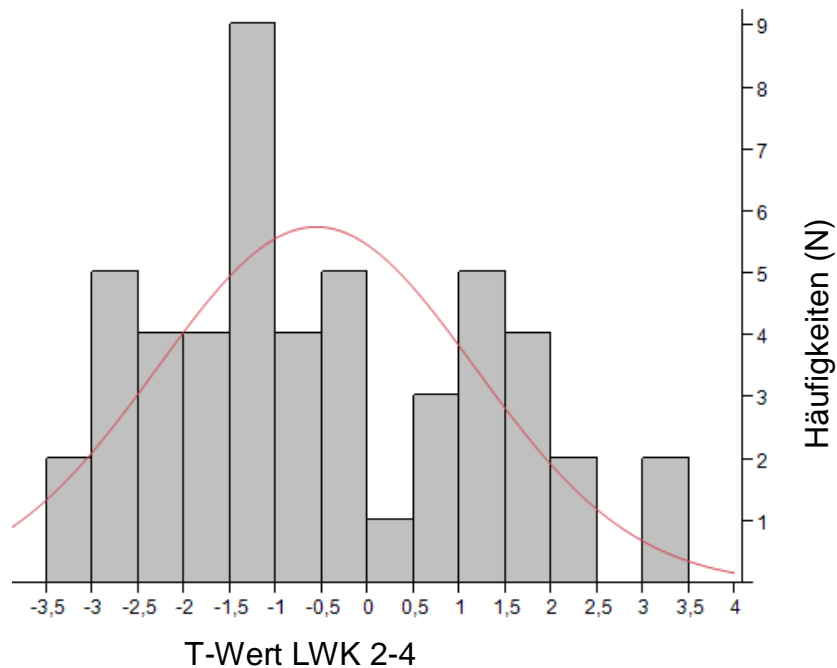


Abbildung 16: Verteilung der BMD-Werten an der LWS. N = 50, Mittelwert = - 1

3.3.1 Prävalenz der Osteoporose

Von denen im Bereich des Femur gemessenen 49 Patientinnen zeigte sich bei 26 (53,1%) Patientinnen eine verminderte Knochendichte im Sinne einer Osteopenie (T-Wert am Femurhals $\leq -1,0$ und $> -2,5$), 6 Patientinnen (12,2%) erfüllten die WHO Kriterien für Osteoporose (T-Wert am Femurhals $\leq -2,5$) (siehe Tabelle 6). Nur 17 (34,7%) aller 49 Patientinnen hatten eine normale Knochendichte (T-Wert am Femurhals > -1) (siehe Abbildung 17).

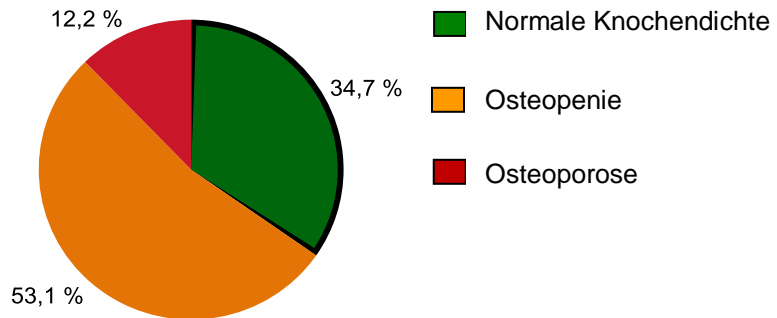


Abbildung 17: Prävalenz der Osteoporose im Bereich des Femur

Im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWK2-LWK4) wiesen 19 (38%) der 50 untersuchten Patientinnen eine Knochendichteminderung im Sinne einer Osteopenie und 7 (14,4%) Patientinnen eine Minderung der Knochendichte im Sinne einer Osteoporose auf. Bei 24 (48%) Patientinnen ergab sich ein unauffälliger DXA-Befund (siehe Tabelle 6 und Abbildung 18). Insgesamt zeigte sich in der Untersuchungsgruppe demzufolge eine verminderte Knochendichte früher im Bereich des Schenkelhalses als im Bereich der LWS.

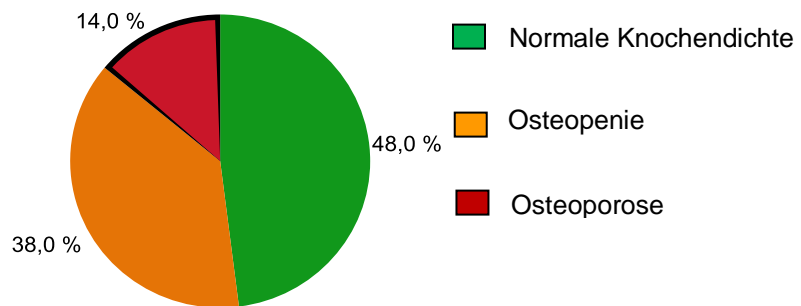


Abbildung 18: Prävalenz der Osteoporose im Bereich der LWS

Bei 25 (50%) Patienten konnte an mindestens einer Lokalisation eine verminderte Knochendichte im Sinne einer Osteopenie gemessen werden. Eine messtechnische Osteoporose an mindestens einer der zwei Lokalisationen ließ sich bei 11 Patienten feststellen. Dies entspricht 22,2 Prozent (siehe Abbildung 19).

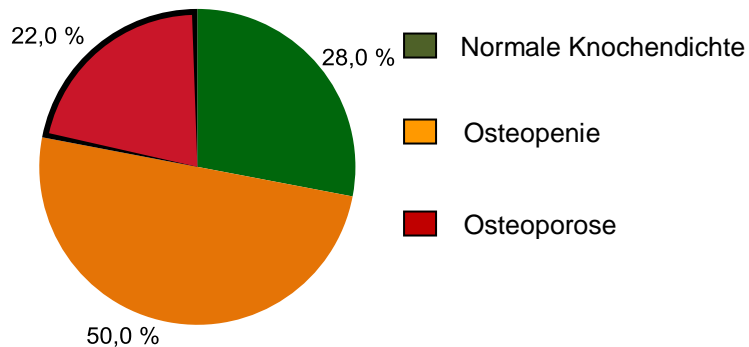


Abbildung 19: Prävalenz der Osteoporose gesamt

3.3.2 Gruppenvergleich anhand der Knochendichte

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf Alter, Erkrankungsdauer oder Hoehn und Yahr Stadium bei Patientinnen mit normaler Knochendichte, bei Patientinnen mit Osteopenie und solchen mit Osteoporose im Bereich des Femur. Allerdings war ein Trend zu einer höheren L-Dopa Tagesdosis (800 mg vs. 400 mg; $p = 0,09$), sowie einem niedrigeren BMI (22,6 vs. 27,5; $p = 0,09$) bei Patientinnen mit Osteoporose feststellbar. Der UPDRS-Motorscore war bei den von Osteoporose betroffenen Frauen höher als bei dem Rest der Studienteilnehmer (42,5 vs. 28; $p = 0,02^*$) (siehe Abbildung 20). Die tägliche Calciumzufuhr, der aktuelle Depressions-Score (BDI) und der MMSE-Wert unterschieden sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Gruppenvergleich anhand BMD-Werten im Bereich des Femurhals

Daten als Median (Minimum-Maximum) dargestellt. p-Werte mit Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test ausgerechnet. * = $p < 0.05$. UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorische Untersuchung; BDI = Becks-Depressions-Inventar; MMST = Mini-Mental-Status-Test, L-Dopa Tagesdosis = L-Dopa Äquivalent Tagesdosis (Gesamtdosis von L-Dopa und Dopaminagonisten).

T-Wert-Femurhals	Normal n=17 Median	Osteopenie n=26 Median	Osteoporose n=6 Median	p- Wert
Alter (Jahre)	68 (55-79)	68,5 (56-81)	73,5 (64-79)	0,23
Erkrankungsdauer (Jahre)	4,8 (1,6-19,5)	9,1 (1,8-29,8)	10,5 (4,6-17,8)	0,23
Hoehn & Jahr Stadium 3-4 (%)	25	58,33	16,67	0,32
L-Dopa Tagesdosis (mg)	400 (100-1500)	600 (0-2600)	800 (300-1050)	0,09
UPDRS III	28 (15-55)	28 (14-51)	42,5 (26-67)	0,02*
Body Mass Index(kg/m ²)	27,5 (19,4-32,8)	24,2 (16,3-38)	22,6 (18-25)	0,09
Calcium-Zufuhr (mg)	945,5 (558-1801)	967,8 (582,5-2392)	794,3 (588-1066)	0,34
BDI Punktzahl	9 (0-24)	10 (1-35)	6,5 (1-28)	0,62
MMST Punktzahl	29 (26-30)	28 (25-30)	27,5 (26-30)	0,25

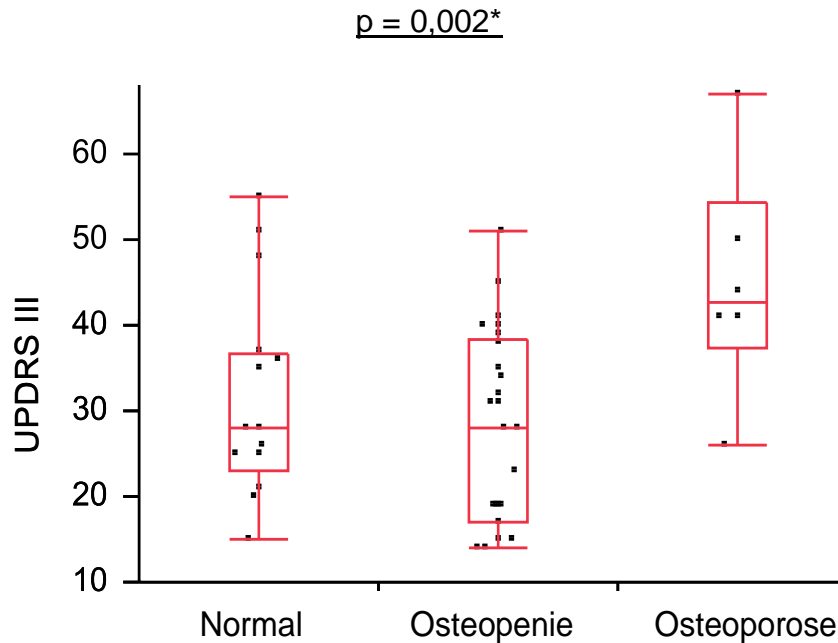


Abbildung 20: UPDRS und Knochendichte

Bei Patientinnen mit einer Osteoporose im Bereich der LWS fiel eine niedrigere tägliche Calciumzufuhr im Vergleich zu der Gruppe mit normaler Knochendichte auf, welche jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte ($p = 0,10$). Hinsichtlich der restlichen klinischen Parameter unterschieden sich die Gruppen mit normaler und verminderter LWS-Knochendichte nicht signifikant (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Gruppenvergleich anhand BMD-Werten im Bereich der LWK2-4

Daten als Median (Minimum-Maximum) dargestellt. p-Werte mit Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test ausgerechnet. c UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorische Untersuchung; BDI = Becks-Depressions-Inventar; MMST = Mini-Mental-Status-Test, L-Dopa Tagesdosis = L-Dopa Äquivalent Tagesdosis (Gesamtdosis von L-Dopa und Dopaminagonisten).

T-Wert LWK2-4	Normal n=24	Osteopenie n=19	Osteoporose n=7	p-Wert
	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	
Alter (Jahre)	68,5 (55-80)	68 (56-81)	73 (64-81)	0,4
Erkrankungsdauer (Jahre)	6,7 (1,6-22,9)	7,6 (1,8-29,8)	9,6 (1,8-16,8)	0,8
Hoehn & Jahr Stadium 3-4 (%)	40	44	16	0,5
L-Dopa Tagesdosis (mg)	487,5 (100-1595)	500 (0-2600)	600 (200-1040)	0,8
UPDRS III	28 (14-55)	28 (14-50)	40 (14-67)	0,5
Body Mass Index(kg/m²)	26,9 (19,4-38)	24,2 (16,3-34)	24,6 (19,7-26,2)	0,2
Calcium-Zufuhr (mg)	1016,3 (558-2050)	992,5 (582,5-2392)	659,5 (602-1105)	0,1
BDI Punktzahl	7 (0-24)	12 (1-35)	8 (2-14)	0,3
MMSE Punktzahl	28,5 (25-30)	28 (26-30)	27 (27-30)	0,8

Wird die Gesamtzahl der Patientinnen, die an mindestens einer Lokalisation (Femur oder LWS) eine Osteoporose aufweisen mit dem Rest der Kohorte verglichen, so zeigt sich in dieser Gruppe ein signifikant höheres Durchschnittsalter (75 Jahre vs.68 Jahre; $p = 0,04^*$) (siehe Abbildung 21) und ein höherer UPDRS-Motorik-Durchschnittswert (41 Punkte vs. 31,5 Punkte; $p = 0,04^*$) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Gruppenvergleich anhand BMD-Werten im Bereich des Femurhals und der LWK 2-4

Daten als Median (Minimum-Maximum) dargestellt. p-Werte mit Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test ausgerechnet. * = $p < 0.05$. UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorische Untersuchung; BDI = Becks-Depressions-Inventar; MMST = Mini-Mental-Status-Test, L-Dopa Tagesdosis = L-Dopa Äquivalent Tagesdosis (Gesamtdosis von L-Dopa und Dopaminagonisten).

T-Wert Femurhals und LWK2-4	Normal	Osteopenie	Osteoporose	p-Wert
	n=14	n=25	n=11	
	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	
Alter (Jahre)	68 (55-79)	68 (56-81)	75 (64-81)	0,04*
Erkrankungsdauer (Jahre)	6,6 (1,6-19,5)	5,8 (1,8-29,8)	10,3 (1,8-17,8)	0,3
Hoehn & Jahr Stadium 3-4 (%)	24	48	28	0,5
L-Dopa Tagesdosis (mg)	450 (100-1500)	475 (0-2600)	700 (200-1050)	0,3
UPDRS III	31,5 (15-55)	26 (14-51)	41 (14-67)	0,04*
Body Mass Index(kg/m²)	27,8 (19,4-32,8)	24,8 (16,3-38)	22,9 (18-26,2)	0,05
Calcium-Zufuhr (mg)	1089 (558-1801)	940,5 (582,5-2392)	727,5 (588-1105)	0,13
BDI Punktzahl	6,5 (0-24)	10 (1-35)	7 (1-28)	0,3
MMSE Punktzahl	29 (26-30)	28 (25-30)	28 (26-30)	0,5

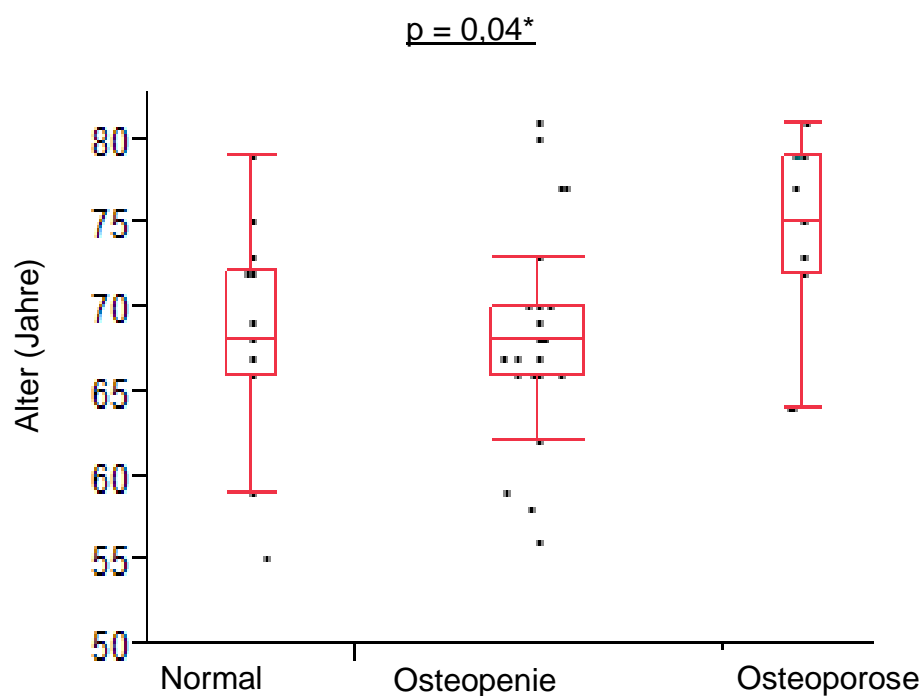


Abbildung 21: Alter und Knochendichte

3.4 Klinische Parameter als Risikofaktoren für verminderte Knochendichte

Tabelle 10 gibt die Zusammenhänge von verschiedenen klinischen Parametern mit der Knochendichte aller untersuchten Parkinsonpatientinnen wieder. Es fand sich für die ganze Patientengruppe eine negative Korrelation zwischen verminderter Knochendichte im Bereich des Femurhalses und täglicher L-Dopa Dosis ($p < 0,05$) (siehe Abbildung 22). Desweiteren hatten Patientinnen mit niedrigem Body-Mass-Index (BMI) häufiger eine verminderte Knochendichte im Bereich der LWS ($p = 0,02$) (siehe Abbildung 23). Für die restlichen klinischen Parameter wie Alter, Alter bei Erstdiagnose, UPDRS-Motorik-Score und Calciumzufuhr konnte kein signifikanter Zusammenhang mit einer verminderten Knochendichte gefunden werden. Allerdings wurde mit Hilfe des Ernährungsbogens bei 74% der Patientinnen eine tägliche Calciumzufuhr < 1200 mg festgestellt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 10: BMD-Werte und assoziierte Risikofaktoren bei Parkinson Patientinnen

Rho = Spearmans Rangkorrelationskoeffizient, * = $p < 0.05$, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorische Untersuchung, L-Dopa Tagesdosis = L-Dopa Äquivalent Tagesdosis (Gesamtdosis von L-Dopa und Dopaminagonisten).

Patienten	Femurhals T-Wert (n = 49)		LWK2-4 T-Wert (n = 50)	
	Rho	p-Wert	Rho	p-Wert
Alter (Jahre)	-0,21	0,13	0,02	0,84
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	-0,09	0,50	0,07	0,60
Erkrankungsdauer (Jahre)	-0,23	0,10	0,023	0,87
UPDRS III	-0,16	0,25	0,11	0,44
Body Mass Index (kg/m ²)	0,27	0,05	0,32	0,02*
L-Dopa Tagesdosis (mg)	-0,28	0,04*	-0,004	0,99
Calcium-Zufuhr (mg)	0,13	0,37	0,23	0,10

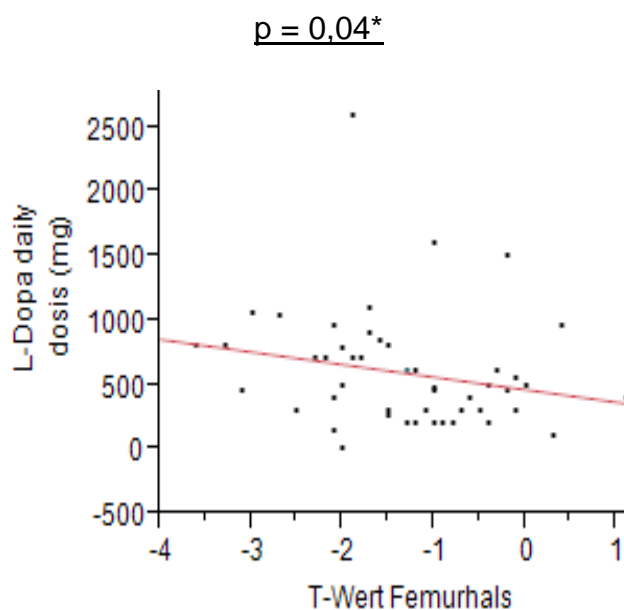


Abbildung 22: Korrelation L-Dopa Dosis und T-Wert Femurhals

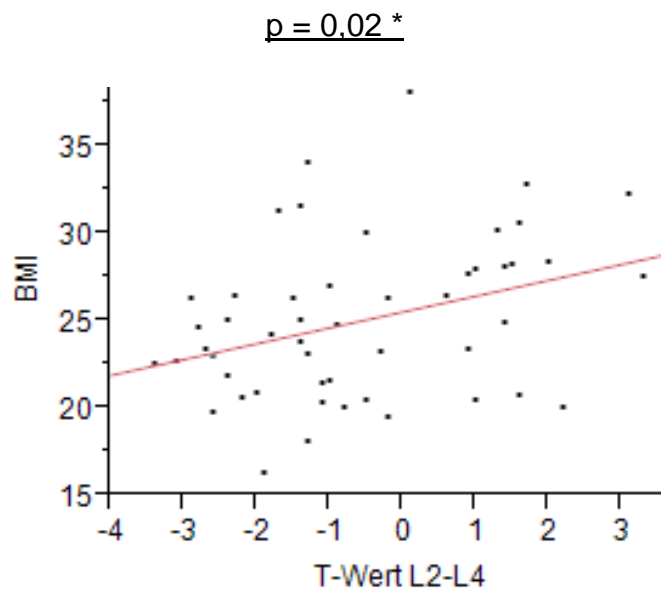


Abbildung 23: Korrelation von BMI und Knochendichte

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der Studie war die Prävalenz von Osteoporose in einer Hochrisikopatientengruppe von 50 postmenopausalen Patientinnen mit klinisch gesichertem Morbus Parkinson zu bestimmen und damit assoziierte Risikofaktoren zu identifizieren. Die Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie war in der untersuchten Kohorte hoch. Es ergaben sich bei 50% der Patientinnen an mindestens einer der zwei gemessenen Lokalisationen (Femurhals oder LWK 2-4) osteopenische BMD-Werte, bei 22,2% wurde an mindestens einer Lokalisation eine Osteoporose festgestellt. Von den untersuchten klinischen Parametern konnten vor allem eine lange Erkrankungsdauer, eine schwere motorische Einschränkung, ein niedriger Body Mass Index und eine hohe L-Dopa Tagesdosis mit einer erniedrigten Knochendichte assoziiert werden. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen der Güte des temporalen Knochenfensters bei der transkraniellen Sonographie und einer erniedrigten Knochendichte im Sinne von Osteoporose nachgewiesen.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose im Studienkollektiv

Die Prävalenz von Osteopenie war in unserer Kohorte mit 50% hoch aber vergleichbar mit dem von Looker et al. kürzlich veröffentlichten Ergebnis von 49% Osteopenie bei Frauen in der gleichen Altersgruppe in den USA [121]. In der vorliegenden Studie konnte Osteoporose an mindestens einer gemessenen Lokalisation (Femurhals oder LWK 2-4) bei 22,2% der Parkinsonpatientinnen festgestellt werden, was verglichen mit dem bisher bekannten, in der DVO-Leitlinie angegebenen Wert von 7-19% [20] bei gesunden postmenopausalen Frauen, eine höhere Prävalenz in unserer Kohorte ergibt. Dieses Resultat entspricht dem

aktuellen Erkenntnisstand, dass die Knochendichte bei Patienten mit Morbus Parkinson niedriger ist als bei gesunden gleichaltrigen Kontrollen [14, 95-97]. Verglichen mit gesunden Frauen im gleichen Alter haben Schneider et al. [122] zum Beispiel in einer Kohorte von älteren (≥ 65 Jahre) weiblichen Parkinsonpatienten eine um 7,3% niedrigere Knochendichte im Bereich des Femur ermittelt.

Die Prävalenz von Osteopenie/Osteoporose bei Parkinsonpatienten wurde auch in früheren Studien bestimmt, jedoch werden die Ergebnisse kontrovers diskutiert. Ursächlich könnten die in den Studien verwendeten unterschiedlichen Messmethoden und Messlokalisationen zur Bestimmung der Knochendichte sein.

Yamada et al. [123] haben die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule bei 82 Parkinsonpatienten (24 männlich, 58 weiblich) mittels Dual-X-Ray Absorptiometrie (DXA) gemessen und bei 63,8% der Frauen und 20,8% der Männer eine Osteoporose diagnostiziert. Es wird von den Autoren aber nicht erwähnt nach welchen Kriterien die Diagnose gestellt wurde.

Ishizaki et al. [94] untersuchten die Knochendichte in einer Gruppe von 64 Parkinsonpatienten (41 weiblich, 23 männlich) und diagnostizierten eine Osteopenie bei 53,6% der weiblichen und 26% der männlichen Probanden. Jedoch wurde die Knochendichte im Bereich der Metakarpalknochen der Hand und nicht am Femur oder an der LWS gemessen und die Diagnose einer Osteopenie wurde nicht nach den WHO-Kriterien gestellt.

Wood und Walker [11] ermittelten in einer gemischten Kohorte von 105 Parkinsonpatienten (51 männlich, 54 weiblich) eine Osteoporose-Prävalenz von 42% und eine Osteopenie-Prävalenz von 34%. In der Gruppe der weiblichen Patienten war die Prävalenz noch höher: 63% hatten eine Osteoporose und 28% eine Osteopenie nach den WHO-Kriterien. Bei altersadjustierter Betrachtung allerdings relativiert sich dieser Unterschied [11], die Osteoporose-Prävalenz bei

Parkinsonpatienten übersteigt also in dieser Studie die in der gesunden gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung nicht. Da die Messungen mittels DXA an den gleichen Messorten wie in unserer Studie und eine Osteopenie/Osteoporose nach den WHO-Kriterien diagnostiziert wurde, ist es möglich die Ergebnisse mit unseren zu vergleichen. Die absolute Prävalenz der Osteoporose in der Kohorte weiblicher Parkinsonpatienten von Wood und Walker ist viel höher als in unserer Patientengruppe (63% vs. 22,2%). Dies könnte daran liegen, dass das Durchschnittsalter von 75 Jahren (54 Jahre bis 92 Jahre) in der Untersuchungsgruppe von Wood und Walker verglichen mit einem Durchschnittsalter von 68,5 Jahren (55 Jahre bis 81 Jahre) in unserer Kohorte deutlich höher war. Darüber hinaus wird von den Autoren nichts über Ausschlusskriterien, wie Erkrankungen oder Medikamente, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, bei der Rekrutierung von Patienten berichtet, was zu einer zusätzlichen Erhöhung der Osteoporose-Prävalenz geführt haben könnte.

Ergebnisse, die näher an unseren liegen erzielten Bezza et al. Sie untersuchten bei 52 Parkinsonpatienten (36 Männer/16 Frauen) die Knochendichte im Bereich des Femur und der LWS und fanden eine Osteoporose bei 31% und Osteopenie bei 50% der untersuchten Frauen [15]. Es zeigt sich im Vergleich zu unserer Studie eine höhere Prävalenz von Osteoporose (31% vs. 22,2%) bei niedrigerem Durchschnittsalter der Patientinnen (60 Jahre vs. 68,5 Jahre). Jedoch wurde nur eine kleine Anzahl weiblicher Patienten untersucht (n = 16), so dass die erzielten Ergebnissen mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren sind.

Zusammenfassend erscheint die Osteoporose-Prävalenz von Parkinsonpatientinnen in der vorliegenden Studie im Vergleich zu den dargelegten Osteoporose-Prävalenzen von Parkinsonpatientinnen in der Literatur also insgesamt niedriger. Im Vergleich zu gesunden Frauen gleichen Alters, ist die Osteoporose-Prävalenz jedoch erhöht. Es ist dabei sehr wichtig zu erwähnen, dass die Mehrheit der im Rahmen dieser Studie untersuchten Patientinnen in den

leichten bis mittelschweren Stadien der Parkinson-Erkrankung war. Da gerade im fortgeschrittenen Stadium von Morbus Parkinson mit einer Zunahme der motorischen Beeinträchtigung [124] und häufiger mit Veränderungen in der Kalziumzufuhr zu rechnen ist [18], wäre zu erwarten, dass genau diese Patientengruppe am meisten von Osteoporose betroffen ist. Aufgrund von schwerwiegender Beeinträchtigung der Mobilität konnten Parkinson-Patientinnen mit einer längeren Krankheitsdauer und schwereren Symptomen leider nicht an der Studie teilnehmen. Hätten auch solche Patienten untersucht werden können, würde ein zusätzlicher Anstieg der Osteoporose-Prävalenz erwartet.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine verminderte Knochendichte früher im Bereich des Femurhalses als im Bereich der LWS: nur 34,7% der Patientinnen hatten eine normale Knochendichte im Bereich des Femurhalses, im Bereich der LWS waren es 48%. Dies wurde zuvor bei älteren Patienten berichtet [125]. Im Gegensatz dazu waren sowohl in der Studie von Bezza et al., als auch in der Studie von Wood und Walker die BMD-Werte im Bereich der LWS niedriger als im Bereich des Femurhalses [11, 15]. Vermutet wurde, dass diese Ergebnisse mit einer reduzierten Beweglichkeit der Wirbelsäule bei Patienten mit Morbus Parkinson zusammenhängen.

Es gibt aber auch Studien, die unser Ergebnis unterstützen. Taggart und Crawford [96] ermittelten bei Parkinsonpatienten eine um 12% niedrigere Knochendichte im Bereich des Femurhalses als im Bereich der LWS. Die Erklärung der Autoren hierfür ist, dass der Bewegungsmangel, Rigidity und Gangstörungen bei Parkinsonpatienten möglicherweise eine Reduktion der Knochendichte, bevorzugt im Bereich des Femur, begünstigen. Wir konnten diese Vermutung mit dem Ergebnis, das eine schwerwiegendere motorische Beeinträchtigung (UPDRS III - Score) ein Risikofaktor für erniedrigte Knochendichte ist, bestätigen (siehe auch Kapitel 4.2.2). Auch Song et al. fanden in einer koreanischen Kohorte niedrigere BMD-Werte im Bereich des Femurhalses, die einen Zusammenhang mit dem Schweregrad der Immobilisation der Patienten aufwiesen [126].

Assoziationen zwischen Immobilität und Osteoporose wurden bereits untersucht und es wird unter anderem vermutet, dass eine verminderte Belastung auf die Knochen zu einer erhöhten Osteoklasten-Aktivität und gleichzeitig zu einer Reduktion des Knochenaufbaus durch Osteoblasten führt [101, 127]. Weiterhin zeigten Pang et al., dass die Knochendichte im Bereich des Femur bei Parkinsonpatientinnen, unabhängig von anderen Faktoren, mit der Muskelkraft der unteren Extremitäten assoziiert ist [128]. In der Folge könnte eine intensive Physiotherapie mit gezieltem Training der unteren Extremitäten in früheren Krankheitsstadien wesentlich zur Prävention von Osteoporose im Bereich des Femur beitragen [96]. Wichtig dabei ist auch, dass Training mit Aktivitäten im Freien verbunden werden kann, da der Mangel an Sonnenlicht und dementsprechend an Vitamin D, besonders bei Parkinsonpatienten mit starker motorischer Beeinträchtigung, ein weiterer bedeutender Risikofaktor für Osteoporose/Osteopenie ist [7, 18, 129].

Eine weitere mögliche Erklärung für die niedrigeren BMD-Werte im Bereich des Femur in unserer Kohorte ist das weibliche Geschlecht unserer Patienten. In der Arbeit von Kamanli et al. wurde gezeigt, dass BMD-Werte im Bereich des Femur bei weiblichen Parkinsonpatienten am niedrigsten sind [99]. Weiterhin wurde in der Literatur diskutiert, dass eine niedrigere Knochendichte im Bereich des Femurhalses als im Bereich der LWS bei Parkinsonpatientinnen mit einer im Vergleich zu gesunden Kontrollpatientinnen früheren Menopause mit konsekutivem Östrogenmangel (Durchschnittsalter bei Eintritt der Menopause: 47 Jahre vs. 50 Jahre) assoziiert sein kann [16]. In unserer Kohorte berichteten 44% der befragten Patientinnen über eine Menopause vor dem 48. Lebensjahr. Eine Reduktion der Knochendichte bei weiblichen Parkinsonpatienten, bevorzugt im Bereich des Femurhalses, kann von großer klinischer Bedeutung sein, da genau in dieser Patientengruppe proximalen Femurfrakturen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auftreten [122, 130] und erniedrigte Knochendichte ein wichtiger Risikofaktor für Femurfrakturen darstellt [131].

Daher betonen unsere Ergebnisse, dass besonders weibliche Patienten mit Morbus Parkinson und einer frühen Menopause eine genauere Überwachung benötigen und dass für diese Patientinnen eine prophylaktische Osteoporose-Behandlung erwogen werden sollte.

4.2.2 Klinische Parameter als Risikofaktoren für verminderte Knochendichte

Frühere Studien haben angedeutet, dass niedrige Knochendichte bei Parkinsonpatienten mit bestimmten demographischen Faktoren, wie höheres Alter [11, 15], höheres H&Y-Stadium [11, 94, 132] und Erkrankungsdauer [11, 100, 133], mit biochemischen Faktoren wie Vitamin D-Mangel [18, 132] und Vitamin K-Mangel [132], sowie mit niedrigem Body Mass Index [15, 133] in Verbindung gebracht werden können. Andere Studien haben die Assoziation zwischen niedriger Knochendichte und den Kardinalsymptomen von Morbus Parkinson (Rigidität, Tremor, Bradykinese, posturale Instabilität), sowie anderen häufigen körperlichen Beeinträchtigungen bei Parkinsonpatienten (zum Beispiel Gangstörungen, Muskelschwäche), untersucht [97, 128].

In der gegenwärtigen Arbeit konnte eine verminderte Knochendichte mit höherem Alter, höherem UPDRS-Motorscore, höherer L-Dopa Tagesdosis und niedrigem BMI assoziiert werden.

Bisher wurde verminderte Knochendichte bei Parkinsonpatienten hauptsächlich durch deren Immobilisation erklärt [100, 134]. Der Zusammenhang zwischen Osteoporose und Immobilisation ist in der Literatur inzwischen gut etabliert [127, 135-137]. Wie in Kapitel 4.2.1 schon erwähnt, führt Immobilisation aufgrund der fehlenden mechanischen Belastung auf die Knochen zu einer Erhöhung der Osteoklastenfunktion und der Reabsorption des Knochengewebes. Diese Knochenumbauprozesse haben eine Hypercalcämie zur Folge, die über eine negative Rückkopplung die Parathormon-Sekretion hemmt und so die Produktion von Vitamin D in der Niere unterdrückt. Weiterhin ist Immobilisation mit Reduktion

der Sonnenexposition verbunden, was die Menge an Vitamin D zusätzlich reduzieren kann [7, 18, 129]. Dieses Muster des Knochenschwundes wurde von Sato et al. in einer Reihe von Studien bei Patienten nach einem erlittenen Schlaganfall beschrieben [138-140]. Die gleichen Autoren haben auch bei immobilisierten Parkinsonpatienten eine Korrelation zwischen Hypercalcämie bei Immobilisation, sowie einem niedrigem Vitamin-D-Spiegel und dem Schweregrad der motorischen Behinderung (UPDRS III-Score) gefunden [129]. In der vorliegenden Arbeit konnte ein höheres UPDRS III-Score, als Maß der motorischen Beeinträchtigung, mit einer verminderten Knochendichte assoziiert werden, was den Zusammenhang zwischen Osteoporose und reduzierter körperlicher Bewegung bei Parkinsonpatienten nahelegt. Es wurden jedoch keine biochemischen Messungen des Vitamin D-Spiegels oder des ionisiertem Calciums bei dieser Patientengruppe vorgenommen.

Auch andere Autoren haben gezeigt, dass das Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung bei Parkinsonpatienten mit erniedrigten BMD-Werten assoziiert ist. Wood und Walker fanden eine signifikante Assoziation zwischen Gangstörungen, sowie posturaler Instabilität (beides Unterpunkte der UPDRS III-Skala) und erniedrigter Knochendichte [11]. In der Studie von Lorefält et al. korrelierte die Knochendichte direkt mit dem Ausmaß der Rigidität und des Bewegungsmangels [97].

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang bestand zwischen höherem Alter und verminderten Knochendichte. Höheres Lebensalter ist ein gut bekannter Risikofaktor für Osteoporose und osteoporotische Frakturen [20]. Einige Studien haben die Assoziation zwischen verminderter Knochendichte und höherem Alter auch bei Parkinsonpatienten demonstriert [11, 15, 100]. Einerseits findet im Alter ein zunehmender Verlust an Knochensubstanz statt, andererseits kann höheres Alter eine Einschränkung der Mobilität bei Parkinsonpatienten zusätzlich verstärken und dadurch Osteoporose begünstigen. Weiterhin wird im Alter ein Mangel an Vitamin D beobachtet. Dieser kann unterschiedliche Gründe haben: eine reduzierte

Sonnenexposition durch Immobilisation, eingeschränkte Fähigkeit der älteren Haut Vitamin D zu synthetisieren und insuffiziente Zufuhr mit der Nahrung [141, 142].

Eine Mangelernährung besteht bei vielen Parkinsonpatienten, sie wird oft durch Dysphagie und verzögerte Magenentleerung verursacht [143]. Mangelernährung führt häufig zu ungenügender Calcium- und Vitamin D-Zufuhr und ist außerdem eine der wichtigsten Ursachen für einen niedrigen Body Mass Index (BMI) [129, 131, 144]. Ein niedriger BMI hängt also oft mit einer unzureichenden Calcium- und Vitamin D-Zufuhr zusammen. Dadurch können auch unsere Ergebnisse, die eine Korrelation von einem niedrigen BMI mit einer niedriger Knochendichte zeigen, erklärt werden. Ein Gewichtsverlust findet sich häufig bei Patienten mit Morbus Parkinson, insbesondere bei solchen mit fortgeschrittener Symptomatik und dementieller Entwicklung [145]. Lorefält et al. demonstrierten, dass Körpergewicht und BMI bei Parkinsonpatienten eng mit der Knochendichte korrelieren [97]. Dieser Zusammenhang wurde durch die bei niedrigem Körpergewicht fehlende mechanische Belastung auf die Knochen erklärt, was Osteoporose begünstigt. Zusätzlich erwies sich in der gleichen Studie der Körperfett-Anteil bei Parkinsonpatienten mit einem Gewichtsverlust im Vergleich zu solchen ohne Gewichtsverlust als niedriger. Bei Frauen nach der Menopause steht der Anteil an Körperfett aufgrund seiner endokrinen Aktivität im engen Zusammenhang mit der Menge an Östrogen im Körper, so dass ein niedriger Körperfettanteil ein zusätzlicher Risikofaktor für Osteoporose darstellen kann [97]. Schneider et al. zeigten, dass Frauen mit Morbus Parkinson, verglichen mit gesunden Probandinnen, einen größeren Gewichtsverlust erfuhren und dementsprechend eine niedrigere Knochendichte aufwiesen [98]. Darüber hinaus kann ein niedriger BMI aufgrund der ungenügenden Polsterung von Weichteilen bei Stürzen ein Risikofaktor insbesondere für Schenkelhalsfrakturen sein [7]. Folglich sollte bei Parkinsonpatienten auf eine ausgewogene, Energie- und Calciumreiche Ernährung geachtet werden. Tagesdosen von mindestens 1200 mg Calcium und 800 IE Vitamin D werden in den Leitlinien der DVO empfohlen, um das Frakturrisiko zu

senken [20]. Diese Daten wurden durch die Metaanalyse von Tang et al. bestätigt, in der durch eine Calcium-Supplementierung das Frakturrisiko bei älteren Patienten mit niedrigem BMI und unzureichender Calciumzufuhr reduziert werden konnte [146].

4.2.3 Ernährungsgewohnheiten im Studienkollektiv

In unserer Kohorte zeigten sich bei 74% der Patientinnen veränderte Ernährungsgewohnheiten mit einer täglichen Calciumzufuhr < 1200 mg. Zwischen einer niedrigen Tagesdosis an Calcium und niedriger Knochendichte bestand jedoch kein signifikanter Zusammenhang. Es fiel lediglich eine niedrigere tägliche Calciumzufuhr bei Patientinnen mit einer Osteoporose im Bereich der LWS im Vergleich zu der Gruppe mit normaler Knochendichte auf. Im Gegensatz dazu demonstrierten Bezza et al. eine signifikant niedrigere tägliche Calciumzufuhr bei Parkinsonpatienten mit Osteoporose, verglichen mit solchen mit normaler Knochendichte [15]. Abou-Raya et al. haben durch direkte Messung des Serumcalciums genauere Angaben über die Calciumzufuhr bei Parkinsonpatienten und deren Kontrollen gewonnen. Dabei war der Calcium-Spiegel bei Parkinsonpatienten ebenfalls signifikant niedriger [14].

Die verminderte Aufnahme von Calcium bei Parkinsonpatienten kann zusätzlich durch die Medikation beeinflusst werden. L-Dopa, das Standardmedikament zur Behandlung von Morbus Parkinson, insbesondere im fortgeschrittenem Stadium, wird in der Darmwand und in der Blut-Hirn-Schranke durch die gleichen Transportmechanismen wie Proteine aufgenommen [102]. Folglich kann eine proteinreiche Ernährung die Wirkung von L-Dopa reduzieren und es wird folglich Parkinsonpatienten dazu geraten ihre Medikation nicht gleichzeitig mit eiweißhaltigen Produkten einzunehmen [102]. Im fortgeschrittenen Stadium wird L-Dopa oft mehrmals am Tag eingenommen, was zu einer Reduktion der proteinreichen Ernährung und damit auch der Calciumzufuhr führt. Jedoch enthalten genau eiweißhaltige Produkte wie Milch, Käse und Joghurt viel Calcium,

so dass bei Parkinsonpatienten, im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung, eine insgesamt niedrigere Calciumzufuhr vermutet wird. Dementsprechend war in der vorliegenden Studie eine höhere L-Dopa-Tagesdosis signifikant mit niedriger Knochendichte assoziiert.

Neben dem Einfluss auf die Calciumzufuhr, gibt es auch weitere Zusammenhänge zwischen L-Dopa und erniedrigter Knochendichte. Die Therapie mit L-Dopa führt zu einer Erhöhung des Homocystein-Spiegels. Homocystein entsteht im Rahmen der Methylierung von Levodopa durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) [100, 147]. Hcy hemmt die Kollagen-Biosynthese und kann dadurch Osteoporose begünstigen [148]. Lee et al. beschrieben, dass eine höhere Levodopa-Einnahme einen höheren Homocystein-Spiegel als Folge hat und mit niedrigen BMD-Werten assoziiert ist [149]. Daneben scheint ein höherer Homocystein-Spiegel ein Risikofaktor für Frakturen zu sein [149-152]. Darüber hinaus erhöht Levodopa die Freisetzung von Somatotropin und dadurch auch von IGF-1 [134, 153]. Höhere Somatotropin-Spiegel können auf Dauer die Mikroarchitektur und Matrixzusammensetzung der Knochen ungünstig beeinflussen [134, 154].

4.2.4 Assoziationen zwischen Schallbedingungen bei der transkraniellen Sonographie und Knochendichte

Die abschließende Frage dieser Studie war, ob ein Zusammenhang zwischen einem schlechten Schallfenster und einer erniedrigter Knochendichte im Sinne von Osteoporose besteht.

Schlechte Schallbedingungen (3-4) konnten in unserem Studienkollektiv mit einem höheren Alter der Patientinnen und einer Osteoporose im Bereich des Femurhalses assoziiert werden. Dass sich die Qualität des temporalen Schallfensters mit steigendem Alter, vor allem bei Frauen, zunehmend verschlechtert, wurde in den Studien von Hashimoto et al. und Marinoni et al. bereits beschrieben [104, 155]. Dies kann dadurch erklärt werden, dass besonders bei postmenopausalen Frauen die Knochendichte durch eine

Osteoporose bedingt abnimmt [105]. Wijnhoud et al. haben gezeigt, dass die Knochendichte im Bereich des temporalen Schädelknochens bei älteren Frauen häufiger als bei Männern erniedrigt ist und mit einem unzureichenden Schallfenster korreliert [156]. Die bei Osteoporose dünner und inhomogener werdende trabekuläre Knochenschicht kann zu einer vermehrten Streuung der Ultraschallwellen führen und damit die Schallbedingungen verschlechtern [155, 157].

In der Studie von Kwon et al. wurden weiterhin niedrige BMD-Werte im Bereich der LWS, des Femur und des Ganzkörpers mit einer Inhomogenität des temporalen Schädelknochens, nicht aber direkt mit einem schlechtem Schallfenster assoziiert [157]. So ist die vorliegende Studie, soweit bekannt, die erste, die eine Osteoporose im Bereich des Femur bei postmenopausalen Patientinnen mit schlechten Schallbedingungen bei der transkraniellen Sonographie direkt assoziiert hat. Dieses Ergebnis führt damit zu der Überlegung, dass die transkranielle Sonographie als ein einfaches Screening-Instrument benutzt werden könnte, um erste Hinweise auf eine Osteoporose zu liefern. Es sind aber weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl notwendig um die klinische Relevanz dieser Überlegung zu bestätigen.

4.3 Limitationen der Arbeit

Im Folgenden soll das Studiendesign und die Durchführung der Studie kritisch bewertet werden, sowie Fragen, die während der Auswertung entstanden sind, beantwortet werden.

An erster Stelle ist die relativ kleine Patientenzahl zu erwähnen, jedoch hat dieses kleine Kollektiv aufgrund der Fokussierung auf eine Hochrisikogruppe von Frauen mit Morbus Parkinson nach der Menopause eine hohe Qualität. Weiterhin wurde auf eine Kontrollgruppe aus gesunden Probandinnen verzichtet da, aufgrund der hohen Homogenität der untersuchten Patientengruppe, davon ausgegangen wurde

dass die Ergebnisse gut mit schon bekannten Daten für die gleiche Gruppe der Normalpopulation verglichen werden können.

Als nächster Punkt soll die Rekrutierung von Probandinnen für die Gruppe H&Y 3-4 diskutiert werden. Wie zuvor bereits erwähnt, nahmen an der Studie keine sehr schwer betroffenen Patienten teil, bei denen das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose aufgrund der fortgeschrittenen motorischen Beeinträchtigung am höchsten ist. Von den 25 Patientinnen der Gruppe H&Y 3-4 war die Erkrankung nur bei 5 Patientinnen im H&Y Stadium 4. Diese Tatsache ist dadurch zu erklären, dass viele von den Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium aufgrund der starken Behinderung nicht in der Lage waren zur Untersuchung in die Klinik zu kommen.

Schließlich ist anzumerken, dass in der vorliegenden Studie auf invasive Diagnostik wie Vitamin-D- und Calcium-Spiegel-Bestimmung im Blut verzichtet wurde. Die Assoziation von Vitamin-D- und Calcium-Spiegeln im Blut mit niedriger Knochendichte ist außerdem bereits ausführlich untersucht worden [14, 15, 18, 129, 158]. Die tägliche Calciumzufuhr wurde indirekt mittels eines Ernährungsfragebogens evaluiert [159]. Hierbei ist zu bemerken, dass viele Patienten, besonders im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, aufgrund von kognitiven Defiziten Schwierigkeiten hatten die genaue Menge an täglicher, calciumreichen Nahrung im Fragebogen anzugeben. Dadurch kann möglicherweise erklärt werden warum in dieser Arbeit, im Unterschied zu anderen Studien [14, 15, 160], die tägliche Calciumzufuhr und die Knochendichte von den Patientinnen nicht signifikant assoziiert waren.

4.4 Fazit und Ausblick

Hauptziele dieser Studie waren die Ermittlung der Osteoporose-Prävalenz bei postmenopausalen Parkinsonpatientinnen, sowie die Untersuchung von Assoziationen zwischen erniedrigter Knochendichte und klinischen Parametern. Dabei ergab sich eine höhere Prävalenz der Osteoporose bei Parkinsonpatientinnen im Vergleich zur gleichaltrigen Normalpopulation (22.2% vs.

7-19%). Unsere Ergebnisse zeigen, dass höheres Alter, höhere motorische Beeinträchtigung (UPDRS-Motorscore), eine höhere L-Dopa Tagesdosis und ein niedriger BMI das Risiko für die Entwicklung einer Osteopenie und Osteoporose bei Parkinsonpatientinnen steigern.

Die wichtigste Folge einer erniedrigten Knochendichte ist das erhöhte Risiko für Frakturen [19]. Bei Parkinsonpatienten wird dieses Risiko durch die reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit und häufigere Stürze zusätzlich erhöht [7, 15, 100]. Folglich sind Mobilität, Ernährung und Medikation wichtige Faktoren, die schon in frühen Stadien der Erkrankung beachtet werden sollten, um das Risiko für Osteopenie/Osteoporose und die damit assoziierten Frakturen zu reduzieren. Weiterhin sollten auch alle anderen bekannten Risikofaktoren für Osteoporose bei Parkinsonpatienten beachtet werden. Somit sind ein Osteoporose-Screening mittels DEXA-Messung im Bereich der LWS und des Femur, sowie entsprechende Osteoporose-Präventionsstrategien bei Parkinsonpatienten, insbesondere wenn zusätzliche Risikofaktoren vorliegen, zu empfehlen. Außerdem sollten Parkinsonpatienten eine entsprechende Beratung und Aufklärung über Ernährungsgewohnheiten (z.B. Calciumzufuhr) und Bewegungstraining erhalten. Ein physiotherapeutisches Programm sollte ebenfalls zur Verfügung gestellt werden, um die körperliche Leistungsfähigkeit und somit auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Osteoporose bei Morbus Parkinson ist ein vielseitig diskutiertes Forschungsgebiet. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, insbesondere im Hinblick auf die Pathophysiologie dieser Osteoporose, sowie auf Maßnahmen zur Behandlung und Prävention der Osteoporose.

5 Zusammenfassung

Morbus Parkinson (MP, oder IPS, idiopathisches Parkinsonsyndrom) und Osteoporose sind zwei häufige Erkrankungen mit einer im Alter steigenden Prävalenz, die in Anbetracht des derzeitigen demographischen Wandels an Bedeutung zunehmen. Folgen der Osteoporose sind Wirbelkörperbrüche und periphere Frakturen, die besonders bei postmenopausalen Frauen eine hohe Inzidenz zeigen und eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität als Folge haben können [20]. Nach der aktuellen Studienlage weisen proximale Femurfrakturen insbesondere bei älteren Patientinnen mit IPS im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung und altersangepassten Frauen ohne IPS eine höhere Inzidenz auf [11, 12]. Mögliche Gründe dafür sind neben der verstärkten Fallneigung bei IPS-Patienten, eine durch den Bewegungsmangel und veränderte Ernährungsgewohnheiten dieser Patientengruppe begünstigte Osteoporose [14-16]. Einige Studien haben bereits eine erniedrigte Knochendichte bei IPS-Patienten nachgewiesen [7, 100, 134].

Es wurden in der vorliegenden Arbeit daher die Prävalenz von Osteoporose bei Patientinnen mit MP nach der Menopause, die eine Hochrisikogruppe für Frakturen darstellen, sowie damit assoziierte Risikofaktoren ermittelt. Als zusätzliches Charakteristikum wurde nach einer Korrelation zwischen temporalen Knochenschallfensterveränderungen bei der transkraniellen Sonographie und der gemessenen Knochendichte geforscht. Die Knochendichte in der ausgewählten Studienpopulation von 50 postmenopausalen IPS-Patientinnen (25 im HY-Stadium I-II und 25 im HY-Stadium III-IV) wurde mittels der Dual-X-Ray Absorptiometrie (DXA) an drei verschiedenen Lokalisationen (linker Femur, LWK 2-4 und Gesamtkörper) gemessen. Es ergab sich eine Osteoporose-Prävalenz von 22,2%. Im Vergleich zu der Osteoporose-Prävalenz bei gesunden postmenopausalen Frauen nach den DVO-Leitlinien von 7-19% [20] war die Prävalenz in unserer Kohorte also höher. Ferner betrug die Prävalenz von Osteopenie 50%, so dass

folglich weniger als 30% der Patientengruppe eine normale Knochendichte aufwies. Im Vergleich zu den bisher in anderen Studien ermittelten Osteoporose-Prävalenzen erscheint die Osteoporose-Prävalenz bei Parkinsonpatienten der vorliegenden Arbeit jedoch insgesamt niedriger. Als Risikofaktoren für eine verminderte Knochendichte erwiesen sich von den untersuchten klinischen Parametern ein hohes Alter, eine lange Erkrankungsdauer, ein höherer UPDRS-Motorscore, ein niedriger Body Mass Index und eine hohe Levodopa Tagesdosis. Obwohl sich bei deutlich mehr als der Hälfte der Probandinnen veränderte Ernährungsgewohnheiten mit einer erniedrigten Calciumzufuhr (<1200mg) zeigte, bestand in der vorgelegten Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer unzureichenden Calciumzufuhr und erniedrigter Knochendichte.

Desweiteren konnten schlechte Schallbedingungen (3-4) in dieser Patientengruppe mit einem höheren Alter der Patientinnen und einer Osteoporose im Bereich des Femurhalses assoziiert werden. Folglich kann überlegt werden die transkranielle Sonographie als ein einfaches Screening-Instrument zu benutzen, welches erste Hinweise auf eine Osteoporose liefert. Um die klinische Relevanz dieser Feststellung zu prüfen, müssten aber noch weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass besonders bei weiblichen IPS-Patienten nach der Menopause, die auch weiteren Osteoporose-Risikofaktoren aufweisen, ein Osteoporose-Screening empfohlen ist. Durch eine entsprechend frühzeitige Osteoporose-Therapie und Reduktion der Risikofaktoren kann so das Frakturrisiko bei dieser Patientengruppe gesenkt werden.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

BDI	Becks-Depressions-Inventar
BMD	Bone Mineral Density (Knochenmineralgehalt)
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Dual-X-Ray-Absorptiometrie
H&Y	Hoehn & Yahr
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
L-Dopa	Levodopa
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
PBM	peak bone mass
PET	Positron-Emissions-Tomographie
PS	Parkinson Syndrom
SD	standard deviation (Standardabweichung)

SN	Substantia nigra
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
TCD	transkranielle Doppler-Sonographie
TCS	transkranielle Sonographie
UPDRS	Unified Parkinson´s Disease Rating Scale
WHO	Weltgesundheitsorganisation

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Osteoporose nach [57]	11
Tabelle 2: Formen der Osteoporose nach Ätiologie [59].....	12
Tabelle 3: Charakterisierung der Patienten	34
Tabelle 4: Gruppenvergleich nach Stadium der Erkrankung.....	35
Tabelle 5: Schallbedingungen bei der transkraniellen Sonographie	39
Tabelle 6: Messergebnisse der Osteodensitometrie	41
Tabelle 7: Gruppenvergleich anhand BMD-Werten im Bereich des Femurhals	45
Tabelle 8: Gruppenvergleich anhand BMD-Werten im Bereich der LWK2-4.....	46
Tabelle 9: Gruppenvergleich anhand BMD-Werten im Bereich des Femurhals und der LWK 2-4.....	47
Tabelle 10: BMD-Werte und assoziierte Risikofaktoren bei Parkinson Patientinnen	49

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Circulus viciosus der posturalen Instabilität und Stürze bei der arkinsonerkrankung nach [21]	3
Abbildung 2: Degeneration der nigrostriatalen Bahnen bei IPS aus [34]	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung pharmakologischer Therapieansätze aus [55].....	9
Abbildung 4: Der Knochenaufbau eines osteoporotischen Knochens (links) im Vergleich zu einem gesunden Knochen (rechts) aus [56].....	10
Abbildung 5: Typische Osteoporosepatientin (links) und Tannenbaumphänomen (rechts) aus [67]	16
Abbildung 6: TCS Darstellung einer hyper- bzw. normoechogenen SN [116].....	27
Abbildung 7: Aufbau eines DXA-Geräts aus [118].....	28
Abbildung 8: Beispiel Auswertung der LWS-Knochendichte.....	30
Abbildung 9: H&Y Stadium und Alter.....	36
Abbildung 10: H&Y Stadium und Erkrankungsdauer	36
Abbildung 11: H&Y Stadium und L-Dopa Tagesdosis	37
Abbildung 12: H&Y Stadium und UPDRS-Motorik-Wert	37
Abbildung 13: Alter und Schallbedingungen	39
Abbildung 14: Schallbedingungen und Osteoporose	40
Abbildung 15: Verteilung der BMD-Werten am Femurhals.	41
Abbildung 16: Verteilung der BMD-Werten an der LWS.	42
Abbildung 17: Prävalenz der Osteoporose im Bereich des Femur.....	43
Abbildung 18: Prävalenz der Osteoporose im Bereich der LWS.....	43
Abbildung 19: Prävalenz der Osteoporose gesamt	44
Abbildung 20: UPDRS und Knochendichte	45
Abbildung 21: Alter und Knochendichte.....	48
Abbildung 22: Korrelation L-Dopa Dosis und T-Wert Femurhals	49
Abbildung 23: Korrelation von BMI und Knochendichte	50

6.4 Untersuchungsunterlagen

6.4.1 UPDRS III Motorik

18. Sprache:

0 - Normal

1 - Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.

2 - Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.

3 - Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen

4 - Unverständlich.

19. Gesichtsausdruck:

0 - Normal

1 - Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.

2 - Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.

3 - Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.

4 - Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.

20. Ruhetremor: (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)

G RH LH RF LF

0 - Keine.

1 - Leicht und selten vorhanden.

2 - Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.

3 - Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

4 - Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände: (R = rechts, L = links):

R L

0 - Fehlt.

1 - Leicht; bei Bewegung vorhanden.

2 - Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden

3 - Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.

4 - Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

22. Rigidität: (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden). (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

N ROE LOE RUE LUE

0 - Fehlt.

1 - Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.

2 - Leicht bis mäßig.

3 - Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.

4 - Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

23. Fingerklopfen: (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger). (R = rechts, L = links)

R L

0 - Normal

1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung

fortlaufender Bewegungen.

4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

24. Handbewegungen: (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert). (R = rechts, L = links)

R L

0 - Normal.

1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

2 – Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

3 – Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegung

4 – Kann die Aufgabe kaum ausführen

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronation-Supinationsbewegung der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig).

R L

0 - Normal.

1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude

2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

26. Agilität der Beine: *(Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen):*

0 - Normal.

1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

27. Aufstehen vom Stuhl: *(Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen):*

0 - Normal

1 - Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.

2 - Stößt sich an den Armlehnen hoch.

3 - Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen

4 - Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

28. Haltung:

0 - Normal aufrecht.

1 - Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.

2 - Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.

3 - Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.

4 - Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

29. Gang:

0 - Normal.

1 - Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion

2 - Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.

3 - Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.

4 - Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe

30. Haltungsstabilität: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet):

0 - Normal

1 - Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.

2 - Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.

3 - Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.

4 - Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut):

0 - Keine.

1 - Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.

2 - Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind.

Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.

3 - Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

4 - Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

6.4.2 Fragebogen Calcium-Zufuhr

Ich esse bzw. trinke (bitte ungefähre Mengen **pro Woche** angeben)...

1. Milch (Vollmilch oder fettarm)

Liter x 170

Glas (0,2l) x 34

2. Joghurt/Sahne-Desserts, Eis, Mousse

Becher (à 150g) x 26

3. Quark

Becher (à 250g) x 32

Becher (à 500g) x 64

4. Hartkäse (z.B. Emmentaler, Chester)

Jeweils kleine Portion (ca. 30g) x 43

Jeweils mittlere Portion (ca. 50g) x 71

Jeweils grosse Portion (ca. 100g) x 143

5. Weichkäse (z.B. Brie, Feta, Romadur)

Jeweils kleine Portion (ca. 30g) x 19

Jeweils mittlere Portion (ca. 50g) x 32

Jeweils grosse Portion (ca. 100g) x 64

6. Fleisch und Wurst

Jeweils kleine Portion (ca. 30g)	<input type="text"/>	x 1
Jeweils mittlere Portion (ca. 50g)	<input type="text"/>	x 1.5
Jeweils grosse Portion (ca. 100g)	<input type="text"/>	x 3
7. Fisch und Krustentiere		
Wie oft (ca. 100g)	<input type="text"/>	x 6
8. Kartoffeln (gekocht, gebraten, Salat)		
Jeweils kleine Portion (ca. 100g)	<input type="text"/>	x 1.5
Jeweils mittlere Portion (ca. 150g)	<input type="text"/>	x 2
Jeweils grosse Portion (ca. 200g)	<input type="text"/>	x 3
9. Teigwaren, Reis, Griess (Trockengewicht) Wieviel		
Jeweils kleine Portion (ca. 50g)	<input type="text"/>	x 2
Jeweils mittlere Portion (ca. 100g)	<input type="text"/>	x 4
Jeweils grosse Portion (ca. 150g)	<input type="text"/>	x 6
10. Trockengemüse, Hülsenfrüchte		
Jeweils kleine Portion (ca. 50g)	<input type="text"/>	x 7
Jeweils mittlere Portion (ca. 75g)	<input type="text"/>	x 10
Jeweils grosse Portion (ca. 150g)	<input type="text"/>	x 14
11. Frischgemüse, Salat		
Jeweils kleine Portion (ca. 50g)	<input type="text"/>	x 7
Jeweils mittlere Portion (ca. 75g)	<input type="text"/>	x 13
Jeweils grosse Portion (ca. 150g)	<input type="text"/>	x 20
12. Frische Früchte (Äpfel, Bananen etc.) Wieviele	<input type="text"/>	x 4
13. Frische Kräuter (Petersilie, Kresse etc.) Wie oft (ca. 10g)	<input type="text"/>	x 4

- 14. Frische Pilze**
Wie oft (ca. 50g) x 1.5
- 15. Brot, Semmeln, Vollkornbrot**
Semmeln à ca. 50g x 5
Brot (Portion à 50g) x 5
- 16. Eier**
Wieviele x 8
- 17. Kuchen, Backwaren, Kekse**
Wieviel Portionen (ca. 50g) x 5
- 18. Schokolade, Nougat, Marzipan**
Wie oft (ca. 50g) x 15
- 19. Hasel- u. Macadamianüsse, Mandeln,**
Wieviele Portionen (ca. 50g) x 15
- 20. Andere Nüsse** (Erdnüsse, Walnüsse etc.)
Wieviele Portionen (ca. 50g) x 5
- 21. Leitungswasser** (auch Tee, Kaffee, Suppen etc.)
Anzahl Liter x 7
- 22. Mineralwasser** (normale)
Anzahl Liter x 7
- 23. Calciumreiche Mineralwässer** (400-600mg Ca/Ltr.)
Anzahl Liter x 70
- 24. Bier, Wein, Fruchtsaft, Limonade**
Anzahl Liter x 13
- 25. Obstkonserven, Kompott**
Wie oft (ca. 100g) x 15

6.4.3 Fragebogen Osteoporose Risiko

- | | |
|---|--|
| 1. Wie alt sind Sie? | 0,0 <input type="radio"/> Jünger als 60 Jahre |
| | 1,0 <input type="radio"/> 60 - 69 Jahre |
| | 2,0 <input type="radio"/> 70 - 79 Jahre |
| | 3,0 <input type="radio"/> Älter als 79 Jahre |
| 2. Zeitpunkt Ihrer 1. Periode (Menarche)? | 0,0 <input type="radio"/> Bis zum 15. Lebensjahr? |
| | 1,0 <input type="radio"/> Zwischen 15. und 18. Lebensjahr? |
| | 2,0 <input type="radio"/> Nach dem 18. Lebensjahr? |
| 3. In welchem Alter hatten Sie Ihre Menopause? (letzte natürl. Periode, Eintritt in die Wechseljahre) | 0,0 <input type="radio"/> Nach dem 48. Lebensjahr? |
| | 0,5 <input type="radio"/> Zwischen 45. und 48. Lebensjahr? |
| | 1,0 <input type="radio"/> Zwischen 40. und 45. Lebensjahr? |
| | 2,0 <input type="radio"/> Vor dem 40. Lebensjahr? |
| Bzw. wenn Ihre Eierstöcke vor dem 48. Lebensjahr operativ entfernt wurden (Ovarektomie), wann? | 0,0 <input type="radio"/> Nach dem 48. Lebensjahr |
| | 0,5 <input type="radio"/> Zwischen 45. und 48. Lebensjahr |
| | 1,0 <input type="radio"/> Zwischen 40. und 45. Lebensjahr |
| | 2,0 <input type="radio"/> Vor dem 40. Lebensjahr |
| 4. War Ihre Periode häufig sehr unregelmässig? | 0,0 <input type="radio"/> Ja |
| | 1,0 <input type="radio"/> Nein |
| 5. Werden Sie seit Beginn Ihrer Wechseljahre bzw. seit einer evtl. Eierstockoperation mit Hormonen behandelt (Tabletten, Pflaster, Gel)? | 0,0 <input type="radio"/> Ja |
| | 1,0 <input type="radio"/> Nein |
| 6. Haben Sie seit Ihrem 45. Lebensjahr jemals einen der folgenden Knochenbrüche erlitten (ausgenommen bedingt durch Verkehrsunfälle)? | |
| - Hüfte (Schenkelhals) | 3,0 <input type="radio"/> Ja |
| | 0,0 <input type="radio"/> Nein |
| - Wirbelbruch | 2,0 <input type="radio"/> Ja |
| | 0,0 <input type="radio"/> Nein |
| - Vorderarm | 1,0 <input type="radio"/> Ja |
| | 0,0 <input type="radio"/> Nein |
| - Andere | 1,0 <input type="radio"/> Ja |
| | 0,0 <input type="radio"/> Nein |
| 7. Ihr momentanes Gewicht beträgt | 0,0 <input type="radio"/> 60 kg oder mehr |
| | 1,0 <input type="radio"/> 57 bis 60 kg |
| | 2,0 <input type="radio"/> 53 bis 56 kg |
| | 3,0 <input type="radio"/> weniger als 53 kg |
| 8. Wurden Sie jemals länger als 1 Jahr mit Kortison (Tabletten/Spritzen) behandelt? | 1,0 <input type="radio"/> Ja |
| | 0,0 <input type="radio"/> Nein |
| 9. Leiden Sie unter einer der folgenden Krankheiten? | |
| - Schilddrüsenüberfunktion | 1,0 <input type="radio"/> Ja |
| - Überfunktion der Nebenschilddrüsen | 0,0 <input type="radio"/> Nein |

- Nebennierenrindenüberfunktion (Cushing)
 - Chronische Nierenfunktionsstörung
 - Malabsorption
 - Morbus Crohn
 - Colitis ulcerosa
10. **Wieviele Aussagen treffen auf Sie zu?**
- Ich bin Raucher/habe mehr als 20 Jahre geraucht 0,5 1 Aussage
 - Ich verwende regelmäßig Abführmittel 1,0 2 Aussagen
 - Ich trinke mehr als 4 Tassen Kaffee tgl. 1,5 3 Aussagen
 - Ich trinke regelmäßig Alkohol (mehr als z.B. 0,5 l Bier oder 2 Gläser Wein)? 2,0 4 Aussagen
11. **Meine tägliche Calciumzufuhr beträgt ca. (s. Ernährungsfragebogen)?**
- 0,0 Mehr als 1000 mg tgl.
 - 0,5 Zwischen 800 und 1000 mg tgl.
 - 1,0 Zwischen 600 und 800 mg tgl.
 - 2,0 Unter 600 mg tgl.
12. **Ich mache mindestens 3 x 30 Minuten pro Woche Sport (Gymnastik)**
- 0,0 Ja
 - 1,0 Nein
13. **Gibt es Osteoporose in Ihrer Familie?**
- 1,0 Ja
 - 0,0 Nein

Punkte total:

- 0 - 4,5 Punkte: geringes Osteoporoserisiko
- 5 - 7,5 Punkte: mäßiges Osteoporoserisiko (eine Osteoporose-Prophylaxe ist sinnvoll)
- 8 - 10,5 Punkte: deutliches Osteoporoserisiko (eine Untersuchung des Knochenstatus ist sinnvoll)
- über 10,5 Punkte: hohes Osteoporoserisiko (eine Untersuchung des Knochenstatus ist notwendig)

6.4.4 Mini Mental Status Test (MMST) nach Folstein [161]

A. Orientierung

Zeit (z. B. Welchen Tag haben wir heute?)	1. Jahr	1
	2. Jahreszeit	1
	3. Datum	1
	4. Wochentag	1
	5. Monat	1
Ort (z. B. Wo sind wir?)	6. Land/Staat	1
	7. Bundesland	1
	8. Stadt/Ortschaft	1
	9. Klinik/Praxis/Altersheim	1
	10. Stockwerk	1

B. Merkfähigkeit

Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort).	1. »Auto«	1
	2. »Blume«	1
	3. »Kerze«	1

Der Untersucher wiederholt die Wörter so lange, bis der Patient alle drei gelernt hat (höchstens 6 Wiederholungen).

C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit

Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden Ergebnisse »verschoben« sind, so wird nur ein Fehler gegeben.	1. »93«	1
	2. »86«	1
	3. »79«	1
	4. »72«	1
	5. »65«	1

ODER

Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann oder will, »RADIO« rückwärts buchstabieren lassen: O-I-D-A-R	1. »O«	1
	2. »I«	1
	3. »D«	1
	4. »A«	1
	5. »R«	1

D. Erinnerungsfähigkeit

Der Untersucher fragt nach den drei zuvor genannten Wörtern.	1. »Auto«	1
	2. »Blume«	1
	3. »Kerze«	1

E. Sprache

Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert den Patienten auf, sie zu benennen.	1. Armbanduhr	1
	2. Bleistift	1

Der Untersucher fordert den Patienten auf, nachzusprechen.	3. »Sie leiht ihm kein Geld mehr«	1
--	-----------------------------------	---

Der Untersucher läßt den Patienten folgendes Kommando befolgen:	4. »Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand«	1
	5. »Falten Sie es in der Mitte«	1
	6. »Legen Sie es auf den Boden«	1

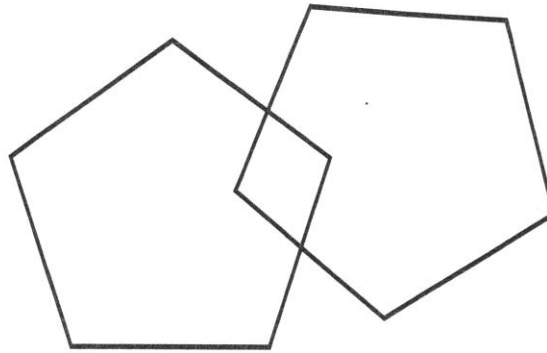
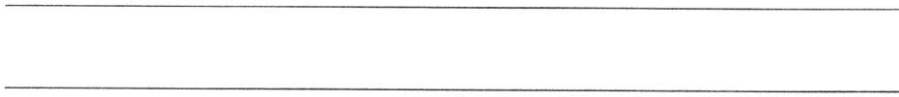
Der Untersucher bittet den Patienten,	7. die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen	1
---------------------------------------	--	---

Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,	8. einen vollständigen Satz zu schreiben (Rückseite)	1
---	--	---

Der Untersucher läßt den Patienten die auf der Rückseite vorgegebene Figur malen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden).	9. Nachzeichnen (Rückseite)	1
--	-----------------------------	---

Gesamtsumme:

Schließen Sie die Augen.



7 Literaturverzeichnis

1. Parkinson J, *An essay on the shaking palsy*. 1817, London: Sherwood Neely and Jones.
2. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP, *Epidemiology of Parkinson's disease*. J Neurol, 2008. **255**: p. 18-25.
3. de Lau LM, Breteler M, *Epidemiology of Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2006. **5**: p. 525–35.
4. Kasten M, Chade A, Tanner CM, *Epidemiology of Parkinson's disease*. Handb Clin Neurol, 2007. **83**.
5. Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP, *Rate of clinical progression in Parkinson's disease: a prospective study*. Mov Disord, 2007. **22**: p. 938–45.
6. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM, *Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity*. Am J Epidemiol, 2003(157): p. 1015–22.
7. Vaserman N, *Parkinson's disease and osteoporosis*. Joint Bone Spine, 2005. **72**: p. 484-8.
8. Jankovic J, *Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations*. Mov Disord, 2005. **20**: p. S11-6.
9. Goldstein D, Holmes C, Dendi R, Bruce S, Li S, *Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease*. Neurology, 2002. **58**(8): p. 1247-55.
10. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L, *Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture*. Osteoporos Int, 2006. **17**: p. 807-816.
11. Wood B, Walker R, *Osteoporosis in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2005. **20**: p. 1636-1640.
12. Genever RW, Downes T, Medcalf P, *Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study*. Age and ageing, 2005. **34**: p. 21-24.
13. Bennett DA, Beckett L, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM, Evans DA, *Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people*. N Engl J Med, 1996. **334**(2): p. 71-6.
14. Abou-Raya S, Helmii M, Abou-Raya A, *Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease*. Age Ageing, 2009. **38**(6): p. 675-80.
15. Bezza A, Ouziff Z, Naji H, Achemlal L, Mounach A, Noujjai M, Bourazza A, Mossadeq R, El Maghraoui A, *Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with Parkinson's disease*. Rheumatol Int, 2008. **28**(12): p. 1205-9.
16. Lam K, Li M, Mok V, Hui A, Woo J, *A case control study on bone mineral density in Chinese patients with Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2010. **16**(7): p. 471-4.
17. Revilla M, De la Sierra G, Aguado F, Varela L, Jimenez-Jimenez FJ, Rico H, *Bone mass in Parkinson's disease: a study with three methods*. Calcif Tissue Int, 1996. **58**(5): p. 311-5.
18. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K, *High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease*. Neurology, 1997. **49**(5): p. 1273-8.

19. *NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis*. JAMA, 2001(285): p. 785-95.
20. Pfeilschifter J, 2006 *DVO-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr*. 2006, Stuttgart, New York: Schattauer, p. 18-19
21. Gunkel M, *Posturale Instabilität bei M. Parkinson*, in *Klinik für Bewegungsstörungen/Parkinson 2011*, Medizinische Dissertation, Universitätsklinik Charite Berlin.
22. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Vol. 4. überarbeitete Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
23. Weintraub D, Comella CL, Horn S, *Parkinson's disease--Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment*. Am J Manag Care, 2008. **14**(2 Suppl): p. S40-8.
24. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA, *Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease*. J Clin Epidemiol, 2002. **55**(1): p. 25-31.
25. Nutt JG, Wooten GF, *Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2005. **353**(10): p. 1021-7.
26. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA, *Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **62**(1): p. 10-5.
27. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA, *Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age- and sex-specific incidence of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2000. **15**(5): p. 819-25.
28. Korell M, Tanner CM, *Epidemiology of Parkinson's Disease: An Overview.*, in *Parkinson's Disease*, P.R. Ebadi M, Editor. 2005, CRC Press: London; New York; Washington, D.C.
29. Hornykiewicz O, Kish SJ, *Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease*. Adv Neurol, 1987. **45**: p. 19-34.
30. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F, *Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations*. J Neurol Sci, 1973. **20**(4): p. 415-55.
31. Langston JW, *Predicting Parkinson's disease*. Neurology, 1990. **40**(10 Suppl 3): p. suppl 70-4; discussion 75-6.
32. Pahwa R, Koller WC, *Defining Parkinson's disease and Parkinsonism.*, in *Etiology of Parkinson's disease*, K.W. Ellenberg JH, Langston JW, Editor. 1995, Dekker: New York. p. 1-37.
33. Koller WC, *When does Parkinson's disease begin?* Neurology, 1992. **42**(4 Suppl 4): p. 27-31; discussion 41-8.
34. Dauer W, Przedborski S, *Parkinson's disease: mechanisms and models*. Neuron, 2003. **39**(6): p. 889-909.
35. Gibb WR, Lees A, *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(6): p. 745-52.
36. Marsden CD, *Neuromelanin and Parkinson's disease*. J Neural Transm Suppl, 1983. **19**: p. 121-41.

37. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E, *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(2): p. 197-211.
38. Jenner P, Dexter D, Sian J, Schapira AH, Marsden CD, *Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease*. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. Ann Neurol, 1992. **32 Suppl**: p. S82-7.
39. Masuhr KF, Neumann M, *Duale Reihe - Neurologie*. 2007, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, p.199
40. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ, *Idiopathic Parkinson's disease combined with multiple system atrophy. A clinicopathological report*. Mov Disord, 1991. **6**(4): p. 342-6.
41. Haehner A, Hummel T, Reichmann H, *Olfactory loss in Parkinson's disease*. Parkinsons Dis, 2011. **2011**: p. 450939.
42. Poewe W, *The need for neuroprotective therapies in Parkinson's disease: a clinical perspective*. Neurology, 2006. **66**(10 Suppl 4): p. S2-9.
43. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF, *A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2008. **23**(2): p. 183-9; quiz 313.
44. Santamaria J, Tolosa E, Valles A, *Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism*. Neurology, 1986. **36**(8): p. 1130-3.
45. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y., et al., *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2007. **22**(12): p. 1689-707; quiz 1837.
46. Csoti I, Warmuth-Metz M, Solymosi L, Becker Daggar G, Fornadi F, Naumann M, *Differentiation of atypical Parkinson syndrome and delineation from idiopathic Parkinson syndrome with routine magnetic resonance tomography*. Nervenarzt, 2004. **75**(2): p. 128-34.
47. Eidelberg D, Moeller J, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Chaly T, Robeson W, Dahl JR, Margouleff D, *Assessment of disease severity in parkinsonism with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET*. J Nucl Med, 1995. **36**(3): p. 378-83.
48. Brooks DJ, *Imaging approaches to Parkinson disease*. J Nucl Med, 2010. **51**(4): p. 596-609.
49. Berg D, *Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease*. J Neural Transm Suppl, 2006(70): p. 249-54.
50. Singh N, Pillay V, Choonara YE, *Advances in the treatment of Parkinson's disease*. Prog Neurobiol, 2007. **81**(1): p. 29-44.
51. Kalinderi K, Fidani L, Katsarou Z, Bostantjopoulou S, *Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease*. Int J Clin Pract, 2011. **65**(12): p. 1289-94.
52. Ransmayr G, *[The role of dopaminagonists in the treatment of Parkinson's disease]*. Praxis (Bern 1994), 2005. **94**(42): p. 1633-8.
53. Bonuccelli U, Del Dotto P, Rascol O, *Role of dopamine receptor agonists in the treatment of early Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15 Suppl 4**: p. S44-53.
54. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF, *The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors*. Nat Rev Neurosci, 2006. **7**(4): p. 295-309.
55. Henn I, *Die Rolle von Parkin bei der Parkinson-Erkrankung: Physiologische Funktion und Mechanismen der Inaktivierung* in Fakultät für Chemie und

- Pharmazie* 2007, wissenschaftliche Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München München.
56. Oberender PO, Fritschi DA, *Disease Management und Osteoporose: Versorgungsmängel bei einer relevanten Frauenkrankheit*. Dtsch Arztebl 2003. **100**: p. 1728-1731.
 57. WHO Study Group, *Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*, in *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994. p. 1-129.
 58. Herold G, *Innere Medizin*. 2006, p. 665
 59. Gasser RW, *Internistische Abklärung der Osteoporose (Differentialdiagnose und Knochenstoffwechsel)*. Journal für Mineralstoffwechsel, 1998. **5**(3): p. 13-17.
 60. Pfeilschifter J, Pientka L, Scheidt-Nave C, *Osteoporosis in Germany, 2003 -- a stock taking*. MMW Fortschr Med, 2003. **145**(9): p. 42-3.
 61. Haussler B, Gothe H, Gol D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D., *Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study*. Osteoporos Int, 2007. **18**(1): p. 77-84.
 62. Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P, *Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2009, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, p.144-149
 63. Bartl R, Bartl C, *Osteoporose-Manual*. 2004, Heidelberg: Springer-Verlag, p. 18-24
 64. Riggs BL, Melton LJ, 3rd, *Involuntional osteoporosis*. N Engl J Med, 1986. **314**(26): p. 1676-86.
 65. Nilas L, Christiansen C, *Bone mass and its relationship to age and the menopause*. J Clin Endocrinol Metab, 1987. **65**(4): p. 697-702.
 66. Ringe JD, *Osteoporose: Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten*. 1991, Berlin: Walter de Gruyter.
 67. Baum E, Peters KM, *Primäre Osteoporose –leitliniengerechte Diagnostik und Therapie*. Dtsch Arztebl, 2008. **105**(33): p. 573–82.
 68. Vestergaard P, Mosekilde L, *Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis*. Thyroid, 2003. **13**(6): p. 585-93.
 69. Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen LO, Feldt-Rasmussen U, Mosekilde L, *Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome*. Eur J Endocrinol, 2002. **146**(1): p. 51-6.
 70. Miller PD, *Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease*. Curr Osteoporos Rep, 2005. **3**(1): p. 5-12.
 71. Khosla S, Melton J, 3rd, *Fracture risk in primary hyperparathyroidism*. J Bone Miner Res, 2002. **17 Suppl 2**: p. N103-7.
 72. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL, *Androgen deprivation therapy for prostate cancer*. JAMA, 2005. **294**(2): p. 238-44.
 73. Leidig-Bruckner G, Ziegler R, *Diabetes mellitus a risk for osteoporosis?* Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001. **109 Suppl 2**: p. S493-514.
 74. Leidig-Bruckner G, Raue F, Frank-Raue K, *Secondary osteoporosis - relevant clinical characteristics in diagnosis and therapy*. Dtsch Med Wochenschr, 2012. **137**(7): p. 326-32.
 75. Mehler PS, *Osteoporosis in anorexia nervosa: prevention and treatment*. Int J Eat Disord, 2003. **33**(2): p. 113-26.
 76. Alegre-Lopez J, Cordero-Guevara J, Alonso-Valdivielso JL, Fernandez-Melon J, *Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study*. Osteoporos Int, 2005. **16**(7): p. 729-36.

77. Jiang HX, Majumdar S, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, Johnston DW, *Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(3): p. 494-500.
78. Smektala R, Ohmann C, Paech S, Neuhaus E, Rieger M, Schwabe W, Debold P, Deimling A, Jonas M, Hupe K, Bücken-Nott HJ, Giani G, Szucs TD, Pientka L, *On the prognosis of hip fractures. Assessment of mortality after hip fractures by analyzing overlapping segments of longitudinal data*. Unfallchirurg, 2005. **108**(11): p. 927-8, 930-37.
79. Johnell O, Kanis J, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jonsson B, *Mortality after osteoporotic fractures*. Osteoporos Int, 2004. **15**(1): p. 38-42.
80. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR, *Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study*. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med, 1999. **159**(11): p. 1215-20.
81. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, Santora AC 2nd, Black DM, *Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass*. Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc, 2000. **48**(3): p. 241-9.
82. Keen R, *Osteoporosis: strategies for prevention and management*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. **21**(1): p. 109-22.
83. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, Vuori I, *Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector*. N Engl J Med, 2000. **343**(21): p. 1506-13.
84. Fortinsky RH, Iannuzzi-Sucich M, Baker DI, Gottschalk M, King MB, Brown CJ, Tinetti ME, *Fall-risk assessment and management in clinical practice: views from healthcare providers*. J Am Geriatr Soc, 2004. **52**(9): p. 1522-6.
85. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G, *Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis*. Endocr Rev, 2002. **23**(4): p. 517-23.
86. Cranney A, T.P., Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G, *Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis*. Endocr Rev, 2002. **23**(4): p. 524-8.
87. Cranney A, Wells G, Willian A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G, *Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women*. Endocr Rev, 2002. **23**(4): p. 508-16.
88. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL, Mitlak BH, *Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis*. Arch Intern Med, 2004. **164**(18): p. 2024-30.
89. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD Cannat J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizolli R, Genant HK, Reginster JY, *The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med, 2004. **350**(5): p. 459-68.

90. Neer RM, Arnaud C, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH, *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med, 2001. **344**(19): p. 1434-41.
91. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE, *Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women*. Osteoporos Int, 2005. **16**(5): p. 468-74.
92. Rico H, Vazquez A, Cabranes JA, Cantizano L, Hernandez ER, Krisnik I, Varela de Seijas E, *Long-term influence of levodopa on bone mass and growth hormone in postmenopausal women with Parkinson's disease*. Clin Neuropharmacol, 1987. **10**(1): p. 87-91.
93. Rubinacci A, Scotti A, Tessari L, *The effect of long-term treatment with L-dopa on bone mass of postmenopausal women*. Calcif Tissue Int, 1983. **35**(A4).
94. Ishizaki F, Harada T, Katayama S, Abe H, Nakamura S, *Relationship between osteopenia and clinical characteristics of Parkinson's disease*. Mov Disord, 1993. **8**(4): p. 507-11.
95. Kao CH, Chen CC, Wang SJ, Chia LG, Yeh SH, *Bone mineral density in patients with Parkinson's disease measured by dual photon absorptiometry*. Nucl Med Commun, 1994. **15**(3): p. 173-7.
96. Taggart H, Crawford V, *Reduced bone density of the hip in elderly patients with Parkinson's disease*. Age Ageing, 1995. **24**(4): p. 326-8.
97. Lorefalt B, Toss G, Granerus AK, *Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand, 2007. **116**(4): p. 248-54.
98. Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Cummings SR, *The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women*. Osteoporos Int, 2008. **19**(7): p. 1093-7.
99. Kamanli A, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Yoldas TK, *Bone mineral density in patients with Parkinson's Disease*. Aging Clin Exp Res, 2008. **20**(3): p. 277-9.
100. Invernizzi M, Carda S, Viscontini GS, Cisari C, *Osteoporosis in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15**(5): p. 339-46.
101. Downey PA, Siegel MI, *Bone biology and the clinical implications for osteoporosis*. Phys Ther, 2006. **86**(1): p. 77-91.
102. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Pezzoli G, *Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review*. Mov Disord, 2010. **25**(13): p. 2021-34.
103. Pare S, Barr Si, Ross SE, *Effect of daytime protein restriction on nutrient intakes of free-living Parkinson's disease patients*. Am J Clin Nutr, 1992. **55**(3): p. 701-7.
104. Hashimoto H, Etani H, Naka M, Kinoshita N, Nukada T, *Assessment of the rate of successful transcranial Doppler recording through the temporal windows in Japanese with special reference to aging and sex*. Nihon Ronen Igakkai Zasshi, 1992. **29**(2): p. 119-22.
105. Marinoni M, Ginanneschi A, Forleo P, Amaducci L, *Technical limits in transcranial Doppler recording: inadequate acoustic windows*. Ultrasound Med Biol, 1997. **23**(8): p. 1275-7.
106. Halsey JH, *Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler*. Stroke, 1990. **21**(11): p. 1573-8.
107. Wijnhoud AD, Franckena M, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Dippel ED, *Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or*

- minor stroke: role of skull thickness and bone density.* *Ultrasound Med Biol*, 2008. **34**(6): p. 923-9.
108. Widder B, Görtler M, *Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. 2004, Berlin Heidelberg Springer Verlag.
109. Hoehn MM, Yahr MD, *Parkinsonism: onset, progression and mortality.* *Neurology*, 1967. **17**(5): p. 427-42.
110. Fahn S, Elton RL, M.o.t.U.D. Committee, *Unified Parkinson's disease rating scale. Recent developments in Parkinson's disease II.* New York, NY: Macmillan 1987: p. 153-163.
111. Kuhner C, Burger C., Keller F, Hautzinger M, *Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples.* *Nervenarzt* 2007, 2007. **78**: p. 651-656.
112. Berg D, Becker G, Siefker C, *Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings.* *J Neurol*, 2001. **248**(8): p. 684-9.
113. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D, *Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease.* *J Neural Transm*, 2002. **109**(2): p. 191-6.
114. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D, *Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art.* *Ultrasound Med Biol*, 2007. **33**(1): p. 15-25.
115. Berg D, Behnke S, Walter U, *Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations.* *Ultraschall Med*, 2006. **27**(1): p. 12-9.
116. Universität Tübingen-Erläuterungen: Transkranielle Sonographie. *Erläuterungen: Transkranielle Sonographie.* 2012 [cited 2012 05.02.2012]; Available from: <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/Studierende/Kliniken/Neurologie/Ambulanzen/Allgemeine+Parkinsonambulanz/Erl%C3%A4uterungen+Transkranielle+Sonographie.html>.
117. Liebchen A, *Die Wirkung von Bisphosphonaten auf den Verlauf der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose unter Berücksichtigung nutritiver Aspekte und körperlicher Aktivität.* 1. Aufl. ed. 2004, Wettenberg: VVB Laufersweiler. XIII, 155 S.
118. Leberherz C, *Entwicklung der Knochendichte nach Implantation der Individualendoprothese Typ Adaptiva.* 2001, Medizinische Dissertation, Universität Tübingen.
119. Bischoff N, *Prädiktoren für die Entwicklung einer Osteoporose nach Nierentransplantation.* 2008, Medizinische Dissertation, Universität Freiburg.
120. DVO, *Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie - bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr.* Vol. 2. 2006: Stuttgart ; New York : Schattauer. p.16-17.
121. Looker AC, Melton LJ, Harris TB, Borrud LG, Shepherd JA, *Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005-2006 compared with NHANES III.* *J Bone Miner Res*, 2010. **25**(1): p. 64-71.
122. Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Cummings SR, *The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women.* *Osteoporos Int*, 2008. **19**(7): p. 1093-7.
123. Yamada T, Kachi T, Ando K, *Osteoporosis and fractures in Parkinson's disease.* *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 1995. **32**(10): p. 637-40.

124. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP, *Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study.* Neurology, 2005. **65**(9): p. 1436-41.
125. Muschitz C, Patsch J, Buchinger E, Edlmayr E, Nirnberger G, Evdokimidis V, Waneck R, Pietschamnn P, Resch H, *Prevalence of vertebral fracture in elderly men and women with osteopenia.* Wien Klin Wochenschr, 2009. **121**(15-16): p. 528-36.
126. Song IU, Kim J, Lee SB, Ryu SY, An JY, Jeong DS, Kim YI, Lee KS, *The relationship between low bone mineral density and Parkinson's disease in a Korean population.* J Clin Neurosci, 2009. **16**(6): p. 807-9.
127. Minaire P, *Immobilization osteoporosis: a review.* Clin Rheumatol, 1989. **8 Suppl 2**: p. 95-103.
128. Pang MY, Mak MK, *Muscle strength is significantly associated with hip bone mineral density in women with Parkinson's disease: a cross-sectional study.* J Rehabil Med, 2009. **41**(4): p. 223-30.
129. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K, *Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients.* Mov Disord, 2005. **20**(12): p. 1598-603.
130. Genever RW, Downes TW, Medcalf P, *Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study.* Age Ageing, 2005. **34**(1): p. 21-4.
131. Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Oizumi K, *Risk factors for hip fracture among elderly patients with Parkinson's disease.* J Neurol Sci, 2001. **182**(2): p. 89-93.
132. Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Satoh K, Kondo I, *Vitamin K deficiency and osteopenia in vitamin D-deficient elderly women with Parkinson's disease.* Arch Phys Med Rehabil, 2002. **83**(1): p. 86-91.
133. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R, Cavanna A, *Bone mineral density in hip-fracture patients with Parkinson's disease: a case-control study.* Arch Phys Med Rehabil, 2006. **87**(11): p. 1459-62.
134. Gnadinger M, Mellinshoff HU, Kaelin-Lang A, *Parkinson's disease and the bones.* Swiss Med Wkly, 2011. **141**: p. w13154.
135. Chantraine A, Nusgens B, Lapiere CM, *Bone remodeling during the development of osteoporosis in paraplegia.* Calcif Tissue Int, 1986. **38**(6): p. 323-7.
136. Biering-Sorensen F, Bohr HH, Schaadt OP, *Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury.* Eur J Clin Invest, 1990. **20**(3): p. 330-5.
137. Clouston WM, Lloyd HM, *Immobilization-induced hypercalcemia and regional osteoporosis.* Clin Orthop Relat Res, 1987(216): p. 247-52.
138. Sato Y, Kuno H, Asoh T, Honda Y, Oizumi K, *Effect of immobilization on vitamin D status and bone mass in chronically hospitalized disabled stroke patients.* Age Ageing, 1999. **28**(3): p. 265-9.
139. Sato Y, Kuno H, Kaji M, Etoh K, Oizumi K, *Influence of immobilization upon calcium metabolism in the week following hemiplegic stroke.* J Neurol Sci, 2000. **175**(2): p. 135-9.
140. Sato Y, Oizumi K, Kuno H, Kaji M, *Effect of immobilization upon renal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in disabled elderly stroke patients.* Bone, 1999. **24**(3): p. 271-5.
141. Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, Prince RL, *Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in*

- elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(3): p. 743-9.
142. MacLaughlin J, Holick MF, *Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3.* J Clin Invest, 1985. **76**(4): p. 1536-8.
143. Waxman MJ, Durfee D, Moore M, Morantz RA, Koller W, *Nutritional aspects and swallowing function of patients with Parkinson's disease.* Nutr Clin Pract, 1990. **5**(5): p. 196-9.
144. Raglione LM, Sorbi S, Nacmias B, *Osteoporosis and Parkinson's disease.* Clin Cases Miner Bone Metab, 2011. **8**(3): p. 16-8.
145. Lorefalt B, Ganowiak W, Palhagen S, Toss G, Unosson M, Granerus AK, *Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's disease.* Acta Neurol Scand, 2004. **110**(3): p. 180-7.
146. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A, *Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis.* Lancet, 2007. **370**(9588): p. 657-66.
147. O'Suilleabhain PE, Bottiglieri T, Dewey RB Jr, Sharma S, Diaz-Arrastia R, *Modest increase in plasma homocysteine follows levodopa initiation in Parkinson's disease.* Mov Disord, 2004. **19**(12): p. 1403-8.
148. McLean RR, Jacques P, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP, *Homocysteine as a Predictive Factor for Hip Fracture in Older Persons.* New England Journal of Medicine, 2004. **350**(20): p. 2042-2049.
149. Lee SH, Kim MJ, Kim BJ, Kim SR, Chun S, Kim HK, Ruy JS, Kim GS, Lee MC, Chung SJ, Koh JM, *Hyperhomocysteinemia due to levodopa treatment as a risk factor for osteoporosis in patients with Parkinson's disease.* Calcif Tissue Int, 2010. **86**(2): p. 132-41.
150. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K, *Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson's disease.* Am J Med, 2005. **118**(11): p. 1250-5.
151. van Meurs JB, Dhonuksche-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, de Groot LC, Hofman A, Witterman JC, van Leewen JP, Breteler MM, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG, *Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture.* N Engl J Med, 2004. **350**(20): p. 2033-41.
152. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L, *Fracture risk associated with parkinsonism and anti-Parkinson drugs.* Calcif Tissue Int, 2007. **81**(3): p. 153-61.
153. Kytomaki O, Nousiainen R, Pekkarinen A, Rinne UK, Viljanen M, *Plasma growth hormone and insulin response to levodopa and amantadine.* J Neural Transm, 1973. **34**(2): p. 145-51.
154. Diebold J, Batge B, Stein H, Muller-Esch G, Muller PK, Lohrs U, *Osteoporosis in longstanding acromegaly: characteristic changes of vertebral trabecular architecture and bone matrix composition.* Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1991. **419**(3): p. 209-15.
155. Marinoni M, Ginanneschi A, Forleo P, Amaducci L, *Technical limits in transcranial Doppler recording: inadequate acoustic windows.* Ultrasound Med Biol, 1997. **23**(8): p. 1275-7.
156. Wijnhoud AD, Franckena M, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Dippel ED, *Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or minor stroke: role of skull thickness and bone density.* Ultrasound Med Biol, 2008. **34**(6): p. 923-9.

157. Kwon JH, Kim JS, Kang DW, Bae KS, Kwon SU, *The thickness and texture of temporal bone in brain CT predict acoustic window failure of transcranial Doppler*. J Neuroimaging, 2006. **16**(4): p. 347-52.
158. Sato Y, Manabe S, Kuno H, Oizumi K, *Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1alpha-hydroxyvitamin D3 in elderly patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999. **66**(1): p. 64-8.
159. Radspieler, D.m.H. *Osteoporose-Diagnostik und Therapiezentrum München*. Available from: <http://www.osteoporosezentrum.de/osteoporodezentrum-muenchen-dr-helmut-radspieler-fragebogen-calciumzufuhr.html>.
160. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K, *Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients*. Mov Disord, 2005. **20**(12): p. 1598-603.
161. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Berg für die Überlassung des Themas und für die ausgezeichnete Betreuung, sowie bei Frau Dr. Carmen Leichtle für die freundliche Unterstützung seitens der orthopädischen Klinik bedanken.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. Karin Srulijes für die sehr freundliche und fachlich kompetente Betreuung und Beratung während der Durchführung der klinischen Studie und des Erstellens der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Probandinnen bedanken, die an der Studie teilgenommen haben.

Ganz besonders möchte ich meinem Freund David Henke für seine grenzenlose Unterstützung und sein Verständnis während meiner Studienzzeit und meiner Promotion danken.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Nikoleta Mollova
Geburtsdatum u. Ort: 21.10.1984 in Sofia, Bulgarien
Staatsangehörigkeit: Bulgarisch

Schulbildung

1991 – 1995 151. Profilierte Grundschule Sofia
1995 – 1998 „2. Schule Emilian Stanev“ Sofia
1998 – 2003 Erstes Englisches Sprachgymnasium Sofia
Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife

Studium

April '04 Beginn des Medizinstudiums an der Eberhard–Karls–
Universität Tübingen
März '07 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August '07-April '09 Famulaturen in Innere Medizin, Chirurgie und
Psychiatrie
Februar '10-April '11 Praktisches Jahr am Marienhospital Stuttgart,
Wahlfach: Neurologie
18. November '11 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Nebentätigkeiten

Januar '05-Sept. '08 wissenschaftliche Hilfskraft am Zentrum für
Molekularbiologie der Pflanzen, Universität Tübingen