

**Transkranieller Ultraschall und dreidimensionale
Bewegungsanalyse zur Identifikation einer
Risikogruppe für Morbus Parkinson**

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

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

vorgelegt von

Bormann, Christian Niklas

2015

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Giese

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Parkinson-Syndrom.....	1
1.1.1 Geschichte.....	1
1.1.2 Nomenklatur	1
1.1.3 Epidemiologie	1
1.1.4 Symptome	2
1.1.4.1 Klassisch motorische Symptome	2
1.1.4.2 Nicht-motorische Symptome	3
1.1.5 Ätiopathogenese.....	3
1.1.5.1 Das Braak Modell.....	5
1.2 Früherkennung des Parkinson-Syndroms?	10
1.2.1 Risikofaktoren für Morbus Parkinson	12
1.2.1.1 Demographische Faktoren.....	12
1.2.1.2 Positive Familienanamnese	12
1.2.1.3 Hyperechogene Substantia nigra	12
1.2.1.4 Weitere potentielle Risikofaktoren.....	14
1.2.2 Präklinische Marker	15
1.2.2.1 Hyposmie	15
1.2.2.2 Depression	15
1.2.2.3 Autonome Funktionsstörungen	16
1.2.2.4 REM-Schlafstörungen	16
1.2.2.5 Kognitive Einschränkungen.....	17
1.2.2.6 Motorik	17

1.3	Kinematik.....	18
1.4	Bildung von Risikogruppen zur Früherkennung.....	21
1.4.1	Populationsbezogene Ansätze	23
1.4.2	Enriched risk groups	24
1.5	Fragestellung und Ziele der Studie.....	25
2	Material und Methoden.....	28
2.1	Studieninhalt.....	28
2.1.1	Ethikvotum.....	28
2.2	Rekrutierung der Versuchspersonen	28
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	29
2.3.1	Allgemeine Einschlusskriterien	29
2.3.2	Spezifische Einschlusskriterien.....	29
2.3.2.1	Spezifische Einschlusskriterien der Parkinsongruppe.....	30
2.3.2.2	Spezifische Einschlusskriterien der Kontrollgruppe.....	30
2.3.2.3	Spezifische Einschlusskriterien der Risikogruppe	30
2.3.3	Allgemeine Ausschlusskriterien	31
2.3.4	Spezifische Ausschlusskriterien für die Kinematik.....	32
2.4	Material.....	32
2.4.1	Bildgebende Untersuchungen	32
2.4.1.1	Transkranieller Ultraschall.....	32
2.4.2	Nicht-motorische Untersuchungen.....	33
2.4.2.1	Riechprüfung.....	33
2.4.2.2	Familienanamnese.....	35
2.4.2.3	Depressionsanamnese	35
2.4.2.4	Autonome Funktionsstörungen	36
2.4.2.5	Schlafstörungen	37

2.4.2.6	Neuropsychologische Testung	38
2.4.3	Motorische Untersuchungen	44
2.4.3.1	Klinisch-neurologische Untersuchung	44
2.4.3.2	3-D Bewegungsanalyse	46
2.4.3.3	Ergänzende Untersuchungen zur Motorik	49
2.4.3.4	Einstufung des Bewegungsmusters	50
2.5	Durchführung/ Ablauf der Studientage	51
2.6	Datenauswertung und Statistik	52
2.6.1	Statistik	52
3	Ergebnisse	54
3.1	Charakterisierung der Studienkohorte	54
3.1.1	Verifikation der Einschlusskriterien	54
3.2	Repräsentativität der Studiengruppen	57
3.2.1	Demographische Daten	57
3.3	Bewegungsanalyse: Klassifikation der drei Gruppen	58
3.3.1	Sensitivität und Spezifität der Bewegungsanalyse	60
3.4	Gruppenvergleich (RG _{mov+} vs. RG _{mov-})	61
3.4.1	Transkranieller Ultraschall	61
3.5	Motorisches Leistungsprofils	62
3.6	Nicht-motorisches Leistungsprofil	64
3.6.1	Geruchsempfinden	64
3.6.2	Stimmungsauslenkung	65
3.6.3	Autonome Funktionen	66
3.6.4	Schlafqualität	67
3.6.5	Kognitives Profil	68
4	Diskussion	72

4.1	Interpretation der Güte des Klassifikators.....	72
4.2	Interpretation der Ergebnisse: Vergleich der Risikogruppe untereinander	76
4.3	Fehlerquellen und Limitationen der Studie	83
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	86
5	Zusammenfassung	88
6	Anhang	90
6.1	Abbildungsverzeichnis	90
6.2	Tabellenverzeichnis	90
6.3	Formelverzeichnis	91
6.4	Literaturverzeichnis	92
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	109
8	Danksagung	111
9	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

▶	Verweis auf
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
÷	dividiert durch
°	Grad (<i>physikalisch</i>)
3-D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
BDI	Beck's Depression Inventory (<i>englisch</i>)
BMI	Body Mass Index (<i>englisch</i>)
ca.	circa
cm ²	Quadratzentimeter (<i>physikalisch</i>)
CVLT	California Verbal Learning Test (<i>englisch</i>)
D	Deutschland
DaTScan	Dopamintransporter-Szintigraphie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders (<i>englisch</i>)
EEG	Elektroenzephalografie
et al.	et alii (<i>lateinisch</i>)
FSB	Benennungswert des Farbe-Wort-Interferenz-Tests
FWIT	Farbe-Wort-Interferenz-Test
FWL	Lesewert des Farbe-Wort-Interferenz-Tests
HAAS	Honolulu-Asia Aging Study
HDI	Edinburgh Handedness Inventory (<i>englisch</i>)
Hz	Hertz (<i>physikalisch</i>)
ICD 10	Internationale Klassifikationen der Krankheiten; 10. Version
ILBD	Incidental Lewy Body Disease (<i>englisch</i>)
INT	Konfliktwert des Farbe-Wort-Interferenz-Tests
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
Kap.	Kapitel
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter (<i>physikalisch</i>)
kHz	Kilohertz (<i>physikalisch</i>)

KO	Kontrollgruppe
L	links
LOG	Logisches Gedächtnis
LPS	Leistungsprüfungssystem
LPS-K	Kurzversion des Leistungsprüfungssystems
LQ	Lateralisierungsquotient
LRRK2	Leucinreiche-Repeat-Serin/Threoninkinase 2
m	Meter (<i>physikalisch</i>)
Max	Maximum
max.	maximal
Md	Median
MHz	Megahertz (<i>physikalisch</i>)
Min	Minimum
mind.	mindestens
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (<i>physikalisch</i>)
MMSE	Mini-Mental State Examination (<i>englisch</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
n.d.	not done (<i>englisch</i>)
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzniveau
PARK	Bezeichnung für Genort beim monogenetischen Morbus Parkinson
PD	Parkinson's Disease (<i>englisch</i>)
PDDS	Parkinson's Disease Sleep Scale (<i>englisch</i>)
Pkte	Punkte
PR	Prozentrang
prim.	Primary (<i>englisch</i>)
PRIPS	Prospective Research Of Idiopathic Parkinson Syndrome (<i>englisch</i>)
R	rechts
RBD	REM Sleep Behaviour Disorder (<i>englisch</i>)

REM	Rapid Eye Movement (<i>englisch</i>)
RG	Risikogruppe
RG _{mov-}	nicht-parkinsonassoziertes Bewegungsmuster der Risikokohorte
RG _{mov+}	Parkinsonassoziertes Bewegungsmuster der Risikokohorte
RR	relatives Risiko
RR _{dia}	diastolischer Blutdruck
RR _{sys}	systolischer Blutdruck
RSBDSQ	REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (<i>englisch</i>)
S.	Seite
sec.	Secondary (<i>englisch</i>)
SN	Substantia nigra
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (<i>englisch</i>)
Tab.	Tabelle
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TCS	transcranial ultrasound (<i>englisch</i>)
TMT	Timed Motor Test (<i>englisch</i>)
TMTB	Trail Making Test B (<i>englisch</i>)
TREND	Tübinger Evaluation Of Risk factors For The Early Detection Of NeuroDegeneration
u.a.	unter anderem
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (<i>englisch</i>)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (<i>englisch</i>)
UPSIT	University Of Pennsylvania Smell Identification Test (<i>englisch</i>)
x	multipliziert mit
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
ZS	Zahlenspanne
σ	Standardabweichung
α	Alpha

1 Einleitung

1.1 Das Parkinson-Syndrom

1.1.1 Geschichte

Mit Veröffentlichung der Abhandlung „essay on the shaking palsy“ beschrieb der Londoner Arzt und Apotheker James Parkinson im Jahre 1817 erstmals den Zusammenhang von drei bis dato als voneinander unabhängig erachteten neurologischen Symptomen (Parkinson, 1817). So erkannte Parkinson ein gehäuftes gemeinsames Auftreten der Trias Ruhetremor, Bradykinese und Rigor – die heute im deutschen Sprachgebrauch als „Schüttellähmung“ bezeichnete Erkrankung. Knapp 70 Jahre später führte der französische Neurologe Jean Marie Charcot zu Ehren des Erstbeschreibers den Begriff der „Parkinson’schen Erkrankung“ ein, welcher sich bis in die Gegenwart gehalten hat (Charcot, 1872).

1.1.2 Nomenklatur

Der historisch gereifte Begriff Morbus Parkinson (Parkinson’s Disease, PD) ist durch den ständigen medizinischen Fortschritt weiter subspezifiziert worden: Heute sind krankheitsauslösende, autosomal dominant vererbte Gene, z.B. PARK 1 bis 15, bekannt (Coppede, 2012), die den Begriff des monogenetischen Parkinson definieren. Ferner existieren in der überwiegenden Mehrzahl Fälle, deren Auftreten derzeit nicht durch das Vorhandensein einzelner Gene erklärt werden können. Diese Multifaktorialität wird als idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) bezeichnet und ist Gegenstand der vorliegenden Studie (Lees et al., 2009). Sekundär erworbene Parkinson-Syndrome z.B. entzündlicher (Dickman, 2001, Colosimo et al., 1999), traumatischer (Lolekha et al., 2010) oder medikamentöser Genese (Nguyen et al., 2004) sollen hiermit aus Gründen der Vollständigkeit kurz erwähnt werden.

1.1.3 Epidemiologie

Als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen ist das Parkinson-Syndrom mit einer Prävalenz von 100 bis 200 Erkrankten pro 100.000 Einwohnern

1.1 Das Parkinson-Syndrom

nen¹ in Europa weit verbreitet; die Inzidenz beträgt ungefähr 13 bis 16 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner (von Campenhausen et al., 2005). In absoluten Zahlen sind demnach in Deutschland circa 200.000 Menschen betroffen und es wird jährlich circa 12.000 Mal die Erstdiagnose „Morbus Parkinson“ gestellt. Dass das IPS eine Erkrankung der Älteren ist, zeigen die ansteigenden Prävalenzen in höherem Alter: So sind 1.8% aller 65-Jährigen, 2.4% aller 70-Jährigen und 2.6% aller über 85-Jährigen erkrankt (de Rijk et al., 2000). Dieser Umstand wird sehr wahrscheinlich durch die Verschiebung der Alterspyramide zu Ungunsten der Jüngeren in Deutschland weiter eskaliert (<http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>). Mit steigendem Alter der Bevölkerung ist mit einer Zunahme der PD zu rechnen und hiermit konsequenter Weise ein Mehranspruch an pflegenden Einrichtungen und finanziellen Mitteln (Winter et al., 2010, Spottke et al., 2005).

1.1.4 Symptome

Die von James Parkinson beobachtete klassische Symptomtrias – Ruhetremor, Rigor und Bradykinese – wurde im Laufe der Zeit um weitere diagnostische Kernmerkmale erweitert. Während ursprünglich nur motorische Auffälligkeiten beschrieben wurden, geht man heute davon aus, dass auch nicht-motorische Kennzeichen als fester Bestandteil der Erkrankung anzusehen sind (Lima et al., 2012, Ferrer et al., 2012).

1.1.4.1 Klassisch motorische Symptome

Die Diagnose *Morbus Parkinson* wird auch heute noch primär klinisch gestellt. Neben der obligaten Akinese bzw. Bradykinese wird *mindestens* eines der folgenden Symptome gefordert um die Diagnose stellen zu können: ein grobschlägiger Ruhetremor mit einer Frequenz von 4 bis 8 Hz, Rigor oder posturale Haltungsstörungen (Pankratz et al., 1993, Hughes et al., 1992). Neben den Kardinalsymptomen kann es im Verlauf der Erkrankung zu laryngofazialen Auffälligkeiten kommen, die eine Hypomimie und Sprech- bzw. Schluckschwierig-

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit durchgängig das generische Maskulinum verwendet, welches weibliche und männliche Personen gleichsam einschließt.

1.1 Das Parkinson-Syndrom

keiten umfassen (Jankovic, 2008). So imponiert blickdiagnostisch ein vorgebeugt gehender Mensch mit kleinschrittigem Gang, eingefrorener Mimik, „Münzzählertremor“ und reduzierter Armschwung (Hughes et al., 2002).

1.1.4.2 Nicht-motorische Symptome

Neben sensorischen Symptomen wie Schmerzen oder Dysästhesien (Beiske et al., 2009, Chaudhuri et al., 2006), spielen auch psychiatrische Erscheinungen wie begleitende Depressionen (van Rooden et al., 2009, Greene and Camicioli, 2007) oder vegetative Manifestationen wie orthostatische und/oder sexuelle Dysfunktion und Blasen- und Darmentleerungsstörungen eine große Rolle im Alltag der Betroffenen (Park and Stacy, 2009, Chaudhuri et al., 2006). Hinzu können eine beidseitige Hyposmie, Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafstörungen (Poewe, 2008, Chaudhuri et al., 2006) sowie kognitive Einschränkungen - besonders in frontal lokalisierten Domänen wie Aufmerksamkeit und planendem Denken (Lewis et al., 2003) bis hin zur Demenz - auftreten (Leverenz et al., 2009, Lauterbach, 2005).

Interessanter Weise können sich diese Störungen bereits vor den klassischen Auffälligkeiten in der Motorik zeigen (Gaenslen et al., 2011, Gaig and Tolosa, 2009, Siderowf and Stern, 2008, Hawkes, 2008). Es beschreiben beispielsweise bis zu 90% aller an PD Erkrankten nach Diagnosestellung, dass sie bereits Jahre vor ärztlicher Erstkonsultation auf Grund motorischer Symptome eine Minderung ihres Riechvermögens bemerkt hätten (Haehner et al., 2009, Gonera et al., 1997). Genauere Informationen zu der „präklinischen Phase“ und der Verbindung zur Fragestellung dieser Arbeit finden sich im Abschnitt ▶ Früherkennung des Parkinson-Syndroms? ab Seite 10.

1.1.5 Ätiopathogenese

Ätiologie und Pathogenese des Morbus Parkinson sind noch nicht vollends bekannt und verstanden, aber Gegenstand vieler Studien. Der aktuelle Stand der Wissenschaft zählt die Parkinson'sche Krankheit zu den neurodegenerativen Erkrankungen, welche derzeit in ihrer Progredienz nicht aufzuhalten ist (Dickson, 2012, Poewe and Mahlknecht, 2009).

1.1 Das Parkinson-Syndrom

Pathophysiologisch lässt sich die klassische Parkinsontrias größtenteils durch die zunächst asymmetrischen Degeneration dopaminerg, melaninhaltiger Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra (SN) erklären (Takeda et al., 2009, Marsden, 1983). Erste *klinisch* sichtbare motorische Symptome treten erst auf, wenn ca. 60 bis 70% der dopaminergen Zellen abgestorben sind (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Neuropathologisch zeigen sich post mortem makroskopisch sichtbare Entfärbungen der SN, welche durch den Untergang der melaninhaltigen Dopaminzellen hinreichend erklärt werden konnten (Fedorow et al., 2005).

Mikroskopisch bzw. immunhistochemisch finden sich in betroffenen Zellen charakteristische, eosinophile, zytoplasmatische Einschlüsse – die nach ihrem Erstbeschreiber benannten Lewy-Körperchen (Lewy, 1912). Diese Lewy-Körperchen, oder auch Lewy-bodies, bestehen aus Amyloidfibrillen, deren Hauptbestandteil wiederum α -Synuklein, ein präsynaptisches Protein bisher noch nicht vollständig bekannter Funktion, ist. Begleitender oxidativer Stress, neuronal-entzündliche Prozesse und fortschreitendes Alter werden als zusätzliche Krankheitsauslöser angesehen. Nach neueren neuropathologischen Modellen kommt es neben dem gehäuften Anfallen von α -Synuklein ferner zu einer mitochondrialen Dysfunktion, welche letztendlich nicht von der betroffenen Zelle kompensiert werden kann. All dies induziert den Zelluntergang und damit konsekutiv den Verlust der Zellfunktion. Ob die intrazelluläre α -Synukleinablagerung ein begleitendes oder sicher krankheitsauslösendes Phänomen darstellt, eventuell sogar als Schutzmechanismus der Zelle auf ein unbekanntes, zelldegenerierendes Agens angesehen werden muss, ist derzeit nicht vollends geklärt (Breydo et al., 2012, Vekrellis et al., 2011, Uversky and Eliezer, 2009).

Unterstrichen wird die These der mitochondrialen Dysfunktion und folglich Zelldegeneration durch Beobachtungen, dass, ganz unabhängig von α -Synuklein, Mitochondrien schädigende Toxine wie z.B. Paraquat (ein Herbizid) oder Rotenone (ein Insektizid) sowie Mutationen der mitochondrialen DNS ebenfalls einen Morbus Parkinson induzieren können (Ruiperez et al., 2010).

1.1 Das Parkinson-Syndrom

1.1.5.1 Das Braak Modell

Die Ablagerung des für die Erkrankung so typischen α -Synukleins beschränkt sich nicht nur auf die SN, was bis dato als einziges pathophysiologisches Korrelat der Erkrankung galt. Vielmehr konnten in postmortalen Untersuchungen auch in anderen Regionen des Gehirns α -Synukleinablagerungen angefounden werden, welche möglicherweise das frühe Auftreten der nicht-motorischen Symptome erklären können (Braak and Del Tredici, 2009, Braak et al., 2003a, Klein, 2001). Zusammenfassend für diese These wird in dieser Arbeit der Begriff des „Braak Modells“ verwendet.

Nach dem Braak-Modell (Goedert et al., 2012, Kingsbury et al., 2010) werden sechs fließend ineinander übergehende Stadien des idiopathischen Morbus Parkinson unterteilt, die eine aufsteigende α -Synukleinablagerung in verschiedenen Gehirnarealen repräsentieren: Zuerst findet sich α -Synuklein in der Medulla oblongata in den motorischen Hinterkernen des X. Hirnnerven (Nervus vagus) sowie im vorderen Riechkern (Nucleus olfactorius anterior) des I. Hirnnerven (Nervus olfactorius) wieder (Stadium 1 bis 2).

Ausgehend vom Hirnstamm steigt der Prozess nach rostral auf, befällt den Locus coeruleus und die Substantia nigra im Mittelhirn und den anteriomedialen temporalen Mesokortex (Stadium 3 bis 4).

Im fünften und sechsten Stadium sind präfrontale Areale und der Neokortex von der Ablagerung des α -Synukleins betroffen. Siehe hierzu auch ► Abbildung 1 auf Seite 6.

1.1 Das Parkinson-Syndrom

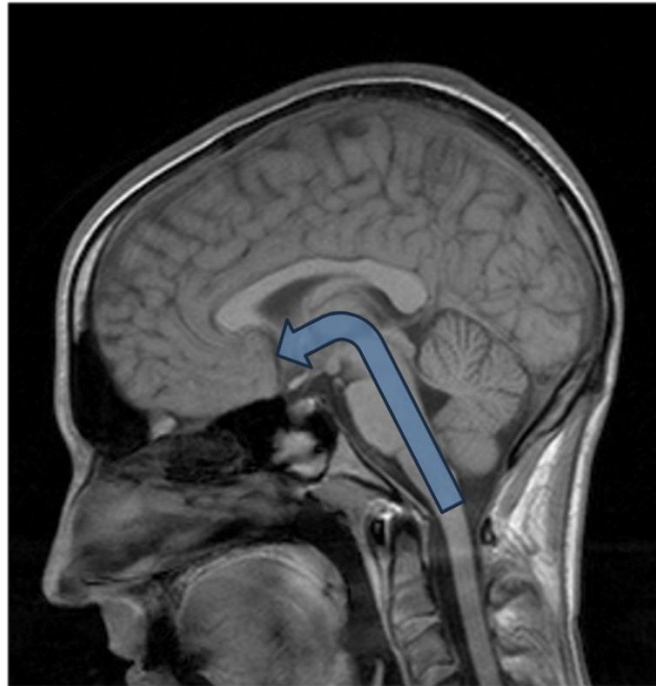


Abbildung 1: Schematische Darstellung der aufsteigenden Synukleinablagerungen nach Braak beim idiopathischen Morbus Parkinson

Abgebildet ist ein kernspintomographischer Sagittalschnitt in der Medianebene durch das Gehirn eines Gesunden. Der Pfeil symbolisiert schematisch die aufsteigende α -Synukleinablagerung beginnend in der Medulla oblongata über Pons, Mittelhirn bis hin zu basofrontalen Gehirnarealen. Grafik in Anlehnung an (Braak et al., 2003a). Kernspintomographisches Bild mit Erlaubnis von und vielen Dank an Stefan Bormann.

Nach dem Braak-Modell sind mit sukzessiven α -Synukleinablagerungen im Gehirn lokoregionäre Funktionseinbußen zu erwarten (Gaenslen et al., 2011). Der Befall des N. olfactorius äußert sich in einem zunehmenden Riechverlust bis hin zum Verlust desselben (Hyposmie/Anosmie). Der neuronale Untergang in der Medulla oblongata imponiert klinisch mit autonomen Funktionsstörungen wie Obstipation, Libidoverlust und orthostatischer Dysregulation. Die genannten Symptome repräsentieren das Braak-Stadium 1.

In das 2. Stadium nach Braak, mit α -Synukleinablagerungen in der Pons, fallen eine depressive Stimmungslage bzw. Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen wie z.B. die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, die mit stark ausgeprägten Bewegungen während der REM-Schlafphase einhergeht (Frauscher et al., 2012). Interessanter Weise können sich bereits in diesem Stadium Beeinträchtigungen bei komplex-feinmotorischen Bewegungen (sogenannte „subtle motor

1.1 Das Parkinson-Syndrom

signs“) äußern, auch wenn die klassische Symptomtrias erst dem dritten Braak-Stadium zugeordnet wird (Maetzler and Hausdorff, 2012). Zusätzlich wird in Stadium 2 des Braak-Modells von neuropsychologischen Einbußen, besonders der Exekutivfunktion, berichtet (Gaenslen et al., 2011).

Die parkinsontypische Neurodegeneration im Mittelhirn respektive der Substantia nigra führt zu den parkinsontypischen motorischen Symptomen wie z.B. Bradykinese. Ebenfalls ab Stadium 3 und mit Befall des basalen Frontalhirns bzw. des Hippocampus können Vergesslichkeit und neuropsychologische Beeinträchtigungen wie z.B. eine herabgesetzte Aufmerksamkeit oder kognitive Einbußen bei den Betroffenen beobachtet werden.

Stadium 4, 5 und 6 zeichnen sich durch Intensivierung der voran genannten Symptome bis hin zur manifesten Demenz in Stadium 6 aus (Braak et al., 2006, Wolters and Braak, 2006).

Spannend ist die Tatsache, dass sich erst mit dem Befall des Mittelhirns, respektive der Substantia nigra, die klinisch erfassbaren motorischen Symptome des Morbus Parkinson äußern, wobei zu diesem Zeitpunkt die neuronale Schädigung bereits über Jahre hinweg ihren Lauf genommen hat. Somit lässt sich das Krankheitsbild Morbus Parkinson nach klinischen Gesichtspunkten in eine prämotorische (Braak-Stadium 1, 2, 3) und eine manifeste motorische Phase (ab Braak-Stadium 4) aufteilen. (Gaenslen et al., 2011, Braak and Del Tredici, 2009, Braak et al., 2003a). Siehe hierzu auch ▶

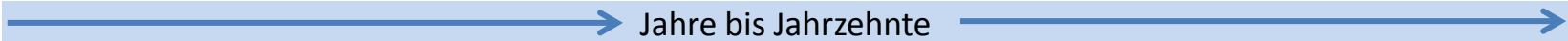
Tabelle 1 auf Seite 7.

Tabelle 1: Braak-Stadien mit anatomischem Korrelat und Klinik (siehe nächste Seite)

Legende: N = Nervus, RBD = Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder

Die dunkelblauen Felder symbolisieren die Neurodegeneration und Ablagerung von α -Synuklein, während die hellblauen Felder dem jeweiligen anatomischen Gebiet eine noch physiologische Funktion zusprechen. In grauer Farbe sind mögliche klinisch verifizierbare Funktionsausfälle aufgeführt, sodass jedem Braak-Stadium schematisch potentielle Dysfunktionen zugeordnet werden können. Es ist zu beachten, dass die Stadien fließend ineinander übergehen und das Auftreten von klinischen Ausfällen hier idealisiert dargestellt wurde. Tabelle in Anlehnung an Parkkinen und Kollegen (Parkkinen et al., 2008).

1.1 Das Parkinson-Syndrom

		Medulla oblongata		Pons		Mittelhirn	Basales Frontal- gehirn		Hippocampus	Gyrus tem- poralis	Parietofrontaler Kortex	
		N. olfacto- rius	Motorischer Hinterkern N. vagus	Locus coeruleus	Raphekerne	Substantia nigra	Nucleus Meynert	Amygdala				
BRAAK STADIUM	1											Prämotorische Phase
	2											
	3											
	4											Motorische Phase
	5											
	6											
Mögliche Klinik		Hyposmie	-Obstipation - Libidoverlust - Orthostatische Dysregulation	-Depressionen -RBD -Neuropsychologische Einbußen -Subtle motor signs	„Klassischer“ Morbus Parkinson mit Bradykinese, Rigor, Tremor und im Verlauf de- mentieller Entwicklung							
		 Jahre bis Jahrzehnte										

1 Einleitung

Braak postuliert demgemäß, dass die klinische Diagnose „Morbus Parkinson“ das Resultat einer langjährigen, voraussagbaren, aufsteigenden neuronalen Schädigung darstellt und in ihrem Verlauf zuerst andere Hirnstrukturen beeinträchtigt (Braak and Del Tredici, 2010).

Während das Vorhandensein der α -Synukleinablagerung durch Obduktionen und immunhistochemische Aufarbeitung der betroffenen Gewebe fraglos bewiesen ist, sind die eigentlichen Gründe für die Ablagerung noch nicht hinreichend erforscht. Momentan werden z.B. Modelle durchdacht, in denen Analogien zu Prionenerkrankungen wie Creutzfeld-Jakob gezogen werden. Für diese These spräche, dass, ausgehend von einem missgefalteten Protein, andere Proteine ebenfalls zur Ausfällung bewegt werden, was dem konsequenten Befall benachbarter Hirnregionen beim Morbus Parkinson ähnelt. Auch der beiden Entitäten gemeinsame Befall des Stammhirns unterstützt diese Vermutung. Gegen die Prionenthese spricht die fehlende Kontagiösität des Morbus Parkinson, welche allerdings bei z.B. Creutzfeld-Jakob in höchsten Maße besteht (Dunning et al., 2012, Hilker et al., 2011). Weiteren Diskussionsbedarf liefert die These, dass ein bisher nicht identifiziertes Pathogen die Fähigkeit besitzt sich über die Nasenschleimhäute bzw. den Gastrointestinaltrakt dergestalt auszubreiten, dass es letztendlich über axonalen Transport vom peripheren in das zentrale Nervensystem gelangt und dort die erwähnten Symptome hervorruft bzw. die α -Synukleinablagerungen induziert (Braak and Del Tredici, 2010, Braak et al., 2003b). Dass das α -Synuklein eventuell gar nicht die auslösende Ursache für PD darstellt, sondern nur sichtbare Folge eines physiologischen Schutzmechanismus von attackierten Zellen ist, diskutieren aktuelle Studien: Demnach sollen Zellen das α -Synuklein im Falle von PD zur Autoprotektion sezernieren um sich gegen einen, bis dato nicht näher definierten, zellattackierenden Krankheitserreger zu schützen (Marques and Outeiro, 2012, Chandra et al., 2005).

1.2 Früherkennung des Parkinson-Syndroms?

Das Auftreten der klinisch so typischen motorischen Symptome wie Tremor, Rigor und Bradykinese ist nach aktuellem Verständnis der Erkrankung somit nur der primär offensichtliche Anteil des „Eisbergs“ Morbus Parkinson. Siehe hierzu auch ▶ Abbildung 2 auf Seite 10.

Morbus Parkinson als Eisberg

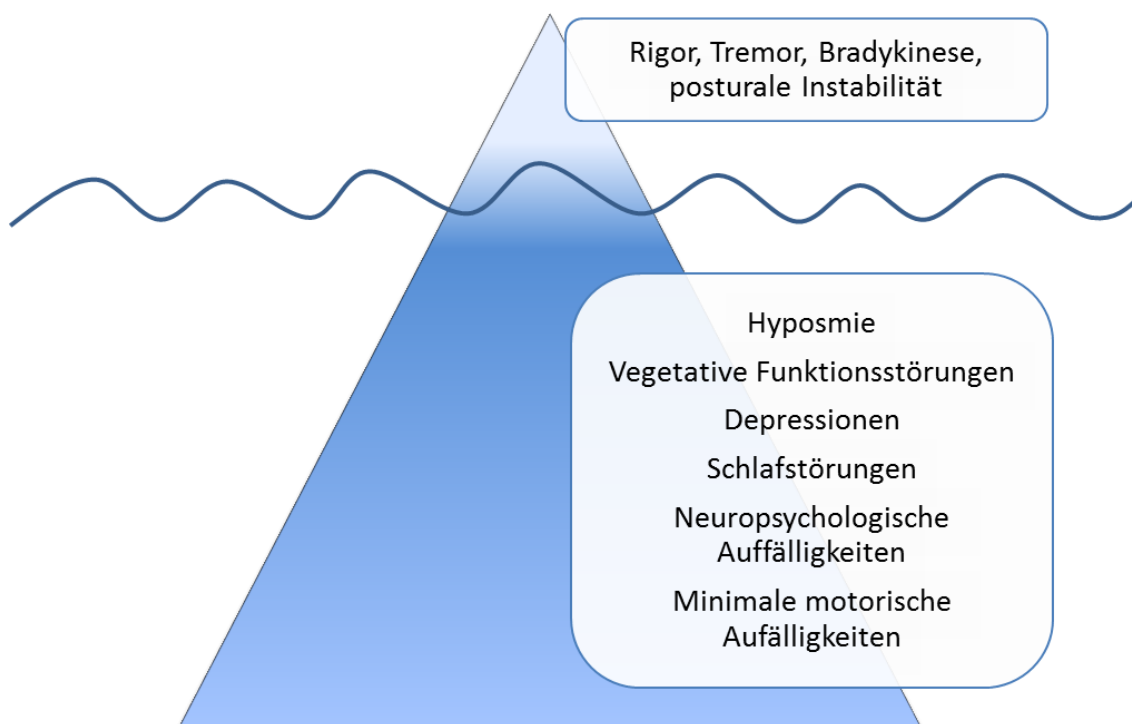


Abbildung 2: Morbus Parkinson als Eisberg

Ähnlich den sichtbaren Anteilen eines Eisbergs lässt sich die klinische Diagnose des Morbus Parkinson symbolisieren: Die (motorisch) definierenden Anteile der Krankheit wie Rigor, Tremor, Bradykinese und posturale Haltungsvermögen täuschen über das Ausmaß der kompletten Erkrankung hinweg. Unter dem Offensichtlichen bleiben klinische Symptome wie Hyposmie, vegetative Funktionsstörungen, Depressionen, Schlafstörungen, neuropsychologische Auffälligkeiten und minimale motorische Auffälligkeiten. Diese können der Parkinsonerkrankung wie erwähnt oftmals über Jahre vorausgehen, bleiben dem Arzt/dem Betroffenen aber vorerst verborgen.

Braaks These vom „aufsteigenden Befall des Gehirns“ und die von Erkrankten teilweise geschilderten nicht-motorischen Frühsymptome lassen Parkinson als

1 Einleitung

eine Krankheit im Wandel erscheinen: So wird die Diagnose anhand der motorisch-sichtbaren Zeichen erst gestellt, wenn bereits über 50% der Zellen der Substantia nigra degeneriert sind.

Im medizinischen Alltag sind Screenings für volkswirtschaftlich relevante Erkrankungen wie z.B. Hypercholesterinämie (Fettstoffwechsel-Leitlinien, 2009), Neoplasien wie z.B. Darmkrebs (Lee et al., 2012) oder Tumore der Haut (Hautkrebsscreening-Leitlinie, 2008) im Sinne einer Sekundärprävention fest etabliert. Es liegt der Gedanke nahe, dass mit besserem Verständnis der Krankheitsentstehung des Morbus Parkinson auch hier ein Ansatz gegeben zu sein scheint, der eine Früherkennung der Krankheit möglich machen könnte (Savica et al., 2010). In einem weiteren – wenn auch sehr großen – Schritt lässt sich überlegen, ob man die Krankheit gänzlich in ihrem Ausbruch verhindern könnte, wenn man recht- und vor allem frühzeitig eine Therapie einleiten würde – ganz im Sinne einer Neuroprotektion (Rascol et al., 2011, Ren and Zhang, 2009, Pavese et al., 2009, Schapira, 2009, Biglan and Ravina, 2007) oder gar einer Impfung (Schneeberger et al., 2012). Dies würde nicht nur die durchaus gegebenen sozioökonomischen Belastungen durch die weit verbreitete Krankheit (Spottke et al., 2005), sondern auch das Leid der Betroffenen (Politis et al., 2010) lindern bzw. verhindern.

Im Folgenden soll über bereits für PD bekannte Risikofaktoren (S.12) und die Symptome der sogenannten „präklinischen“ Phase (S.15) eingehend berichtet und herausgestellt werden, welche Ansätze für Gruppengenerierungen mit potentiell erhöhtem Risiko bei Morbus Parkinson bestehen (S.18).

Speziell soll auf die sogenannten minimalen motorischen Symptome im Frühstadium der Erkrankung (Braak Stadium 2) eingegangen und dargestellt werden, welche Rolle die computergestützte Analyse und Auswertung von Bewegungsmustern in Hinblick auf mögliche Risikogruppengenerierung für PD einnimmt.

1.2.1 Risikofaktoren für Morbus Parkinson

1.2.1.1 Demographische Faktoren

Zunehmendes Alter stellt unbestrittenen einen der stärksten unabhängigen Risikofaktoren für das IPS dar. Während in der Altersgruppe der 65 bis 79-Jährigen 0.6% an Morbus Parkinson erkrankt sind, leidet bei den 85 bis 89-Jährigen bereits jeder Fünzigste an der Erkrankung. Das mittlere Erkrankungsalter liegt je nach zitierter Studie zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr (Hindle, 2010, Inzelberg et al., 2004, de Rijk et al., 2000).

Die Rolle des Geschlechts wird kontrovers diskutiert. So wurde ein bis zu doppelt so hohes Risiko für das männliche Geschlecht postuliert (Wooten et al., 2004, Van Den Eeden et al., 2003), andere Studien fanden jedoch keinen geschlechtsspezifischen Unterschied (Dahodwala et al., 2009). In Studien mit höherer Prävalenz bei Männern wurde als Grund für ein selteneres Erkranken bei Frauen eine neuroprotektive Funktion der weiblichen Sexualhormone, vorrangig des Östrogens, angesehen. Ebenso umstritten ist, ob die ethnische Abstammung einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu erkranken hat: Studien zeigen, dass Kaukasier bis zu doppelt so häufig an IPS erkranken wie Afro-Amerikaner (Dahodwala et al., 2009, Paddison and Griffith, 1974), auch hier finden sich widersprüchliche Ergebnisse (Van Den Eeden et al., 2003, Mayeux et al., 1995).

1.2.1.2 Positive Familienanamnese

Neben dem Alter zählt auch eine positive Familienanamnese für Morbus Parkinson zu den Risikofaktoren an PD zu erkranken. So wurde ein Odds Ratio (OR) von 9.99 (Pereira and Garrett, 2010) bzw. 10.8 (Zorzon et al., 2002) für eine positive Familienanamnese in Bezug auf Morbus Parkinson errechnet: Erkrankt ein Familienangehöriger an einem idiopathischen PD, ist demnach das Risiko für ein weiteres Auftreten der Krankheit in der Familie circa zehnmal höher als in der Normalbevölkerung (http://www.who.int/topics/risk_factors/en/).

1.2.1.3 Hyperechogene Substantia nigra

Als sensitiver und spezifischer Risikofaktor für einen Morbus Parkinson gilt die Hyperechogenität der Substantia nigra (SN) im transkraniellen Ultraschall (TCS)

1 Einleitung

(Berg, 2010, Berg, 2009). Die Untersuchungstechnik und beispielhafte Bilder des TCS finden sich auf Seite 32.

Eine Hyperechogenität der SN ist definiert als echoreiches Areal, welches größer ist als bei 90% der Normalbevölkerung. Es zeigte sich, dass bis zu 90% aller an PD Erkrankten eine zumindest einseitig, kontralateral zur klinisch betroffenen Seite, vergrößerte SN aufweisen. Je nach verwendetem Ultraschallgerät variiert diese Fläche, für die meisten verwendeten Geräte liegt der cut-off-Wert bei $\geq 0.20 \text{ cm}^2$ (Doepp et al., 2008, Okawa et al., 2007, Berg et al., 2001b).

Als neuropathologisches Korrelat der Hyperechogenität wird u.a. eine vermehrte Eisenakkumulation in der Substantia nigra angenommen (Berg et al., 2002), welche sich auch im Tierversuch bestätigen ließ (Berg et al., 1999b). Dass sich jedoch andere intrakranielle, ebenfalls sehr eisenhaltige Strukturen, wie z.B. der Nucleus ruber oder der Globus pallidus, im transkraniellen Ultraschall nicht echodichter präsentieren, legt die Vermutung nahe, dass noch weitere, zu erforschende Faktoren an der Entstehung einer erhöhten SN Echogenität mitbeteiligt sind (Berg et al., 2002).

Die geschilderte Hyperechogenität ist bereits in sehr frühen Krankheitsstadien detektierbar und der ursprünglich gemessene Wert bleibt über mehrere Krankheitsjahre stabil – korreliert also nicht mit der Schwere der Erkrankung (Berg et al., 2005).

Diese beiden Aspekte legen die Vermutung nahe, dass eine Hyperechogenität der Substantia nigra bereits Jahre vor Erstdiagnose besteht und sich daher als Frühmarker des PD eignet (Berg et al., 2005).

Diesbezügliche Studien ergaben, dass bei über 50-Jährigen, die klinisch noch keine hinreichenden Symptome für die Diagnose Morbus Parkinson aufwiesen, das Risiko innerhalb von 2 bzw. 5 Jahren einen PD zu entwickeln 17 bis 20-fach erhöht ist (Berg et al., 2012, Berg, 2011). Insbesondere männliche Personen mit einer familiären Genese für einen PD haben dieses Ultraschallmerkmal (Liepelt et al., 2009). In vielen Fällen lassen sich auch andere Frühmarker für einen PD finden, insbesondere das Vorliegen von minimalen motorischen Zeichen für einen PD (Ruprecht-Dorfler et al., 2007, Behnke et al., 2007). All diese

1 Einleitung

Befunde sowie die Tatsache, dass bei gesunden Personen eine hyperechogene SN oftmals mit einem verminderten nigrostriatalen, dopaminergen Traceruptake einhergeht (Weise et al., 2009, Berg et al., 2001a), stützen die Annahme, dass eine Hyperechogenität ein sensitives Merkmal für die Früherkennung eines PD darstellt.

Problematisch ist jedoch, dass bei ca. 9% Gesamtbevölkerung eine vergrößerte Echogenität der SN festgestellt werden kann. Da die Prävalenz der Erkrankung jedoch ein Maß an 2% nicht übersteigt (von Campenhausen et al., 2005, de Rijk et al., 2000), ist auszuschließen, dass alle Personen, die dieses Risikomerkmal besitzen, auch in umschriebener Zeit einen klinisch manifesten PD ausbilden werden. Die Herausforderung für aktuelle wissenschaftliche Studien ist innerhalb der Gruppe von gesunden Personen mit einer Hyperechogenität zusätzliche Faktoren zu identifizieren, die im Zusammenspiel eine beginnende PD im Vorstadium kennzeichnen. Hierauf wird im Abschnitt ► Bildung von Risikogruppen auf Seite 21 eingegangen.

Aus den oben genannten Gründen wurde in dieser Studie die Hyperechogenität der SN als Grundbaustein für die Auswahl einer Risikokohorte angesehen.

1.2.1.4 Weitere potentielle Risikofaktoren

Neben den oben genannten Risikofaktoren werden zahlreiche andere Ursachen und Merkmale diskutiert, die mit einer erhöhten - aber auch erniedrigten - Inzidenz von Morbus Parkinson assoziiert sein könnten. Gemein ist diesen Ausführungen die zurzeit sehr überschaubare und teilweise widersprüchliche Studienlage. Aus diesem Grund seien an dieser Stelle nur einige Beispiele exemplarisch aufgeführt: So soll ein vergleichsweise erhöhter Milch- bzw. Kalziumkonsum vor allem bei Männern mit einem größeren Erkrankungsrisiko für PD behaftet sein (Park et al., 2005). Ferner wird dem Trinken aus Brunnen bzw. natürlichen Wasserquellen eine höhere Neuerkrankungswahrscheinlichkeit für PD zugemessen (Vlajinac et al., 2010). Beschrieben wurde auch ein erhöhtes Risiko für Landwirte (Dick et al., 2007) und den ärztlichen Berufsstand (Frigerio et al., 2005), was jedoch in einer neueren Studie widerlegt wurde (Firestone et al., 2010).

1 Einleitung

Rauchern hingegen wird ein erniedrigtes Erkrankungsrisiko für die Parkinson'sche Krankheit attestiert (Ritz et al., 2007). Ebenso sollen ein relativ erhöhter Serumharnsäurespiegel (Schlesinger and Schlesinger, 2008) respektive eine manifeste Gichtkrankung (Alonso and Sovell, 2010) invers mit dem Risiko einer Neuerkrankung für PD korreliert sein. Umstritten ist auch, ob sich ein niedriger Gesamtcholesterinspiegel protektiv auf die Krankheitsentwicklung auswirken könnte (Hu, 2010).

1.2.2 Präklinische Marker

Als prämotorische oder präklinische Marker werden jene Symptome bezeichnet, die sich – wie bereits bei Erläuterung des ▶ Braak Modells auf Seite 5 erwähnt – vor den „eigentlichen“, zur Diagnose führenden, motorischen Symptomen äußern bzw. in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung von Betroffenen geschildert werden und damit erste Hinweise auf einen neurodegenerativen Prozess liefern können (Gaig and Tolosa, 2009, Chaudhuri and Naidu, 2008, Siderowf and Stern, 2008, Chaudhuri et al., 2006).

1.2.2.1 Hyposmie

Bis zu 90% aller neu diagnostizierten Parkinson Erkrankten leiden im Frühstadium unter einer beidseitigen Hyposmie; also der Unfähigkeit in normalem Ausmaß Gerüche voneinander zu unterscheiden respektive zu erkennen (Katzenschlager and Lees, 2004). In großen epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass eine Hyposmie dem Morbus Parkinson zwischen 2 (Ross et al., 2008) bis 7 Jahren (Marras et al., 2005) vorausgehen kann.

1.2.2.2 Depression

Neben der Hyposmie können sich emotionale Veränderungen vor dem Auftreten der motorischen Symptome zeigen. Hier ist im Besonderen die Depression erwähnenswert, die bei Diagnosestellung eines Morbus Parkinson in bis zu 30% der Fälle präsent ist (Ravina et al., 2007). So konnte gezeigt werden, dass mit Inzidenz einer Depression die Wahrscheinlichkeit an Morbus Parkinson zu erkranken um das 2,4-fache steigt (Leentjens et al., 2003). Mehrere Studien fanden heraus, dass das Auftreten einer Depression einem späterem PD be-

1 Einleitung

reits um bis zu 20, im Mittel zwischen 3 und 6 Jahren, vorausgehen kann (Schoorman et al., 2002, Shiba et al., 2000).

1.2.2.3 Autonome Funktionsstörungen

Autonome Funktionsstörungen des Genitourethral- und Darmtraktes sowie der Blutdruckregulation sind weit verbreitete und die Lebensqualität der Betroffenen einschränkende Symptome bei Morbus Parkinson (Magerkurth et al., 2005). Auch hier zeigte sich, dass die vegetativen Symptome den motorischen weit vorausgehen können und deshalb als „prämotorische“ Marker anzusehen sind (Gaig and Tolosa, 2009, Siderowf and Stern, 2008).

So konnte in einer Fall-Kontrollstudie gezeigt werden, dass bei 44% der PD-Patienten die Obstipation den motorischen Einschränkungen des Morbus Parkinson im Mittel um 18 Jahre vorausging (Ueki and Otsuka, 2004). Eine andere Studie ermittelte ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für Männer an PD zu erkranken, deren Stuhlfrequenz < 1x/Tag betrug im Verhältnis zu Männern, die > 2x/Tag Stuhlgang hatten. Hier gingen die gastrointestinalen Probleme den motorischen Auffälligkeiten im Mittel um 12 Jahre voraus (Abbott et al., 2001).

Von orthostatischen Problemen wie Schwindel bei raschem Aufstehen sind bis zu 50% aller Parkinsonkranken betroffen (Matinolli et al., 2009, Allcock et al., 2004). Ungefähr jeder Dritte an PD Erkrankte leidet unter Miktionsproblemen. Hierunter fallen u.a. Nykturie, erhöhter Miktionsdrang sowie ein häufigeres Wasserlassen (Winge and Fowler, 2006). Auch kann das Sexualleben beider Geschlechter von der Krankheit negativ beeinflusst werden: Bei an PD erkrankten Männern wurde in 44% der Fälle ein vermindertes Interesse an Sex und in circa vierfünftel der Fälle eine erektile Dysfunktion bzw. eine beeinträchtigte Ejakulation beschrieben (Sakakibara et al., 2001).

1.2.2.4 REM-Schlafstörungen

Ungefähr jeder dritte Parkinsonpatient leidet an REM-Schlafstörungen (rapid-eye-movement disturbances) (Gagnon et al., 2002). Hierunter subsummiert man das Ausbleiben der muskulären Atonie während der REM-Schlafphase. Dies kann zu überschießenden Bewegungen und verbalen Lauten während intensiven Träumens führen, die den Betroffenen (und seinen Bettnachbarn)

1 Einleitung

zum einen erheblich gefährden und zum anderen die Schlafqualität deutlich herabsetzen können (Frenette, 2010). So berichteten 20% der Parkinsonerkrankten mit einer REM-Schlafstörung das Phänomen des „gelebten Träumens“ bereits vor der definitiven Diagnosestellung bemerkt zu haben (Iranzo et al., 2005). Zeitlich soll die Schlafstörung den motorischen Merkmalen im Mittel 11 bis 12 Jahre vorausgehen (Postuma and Montplaisir, 2009, Iranzo et al., 2006).

1.2.2.5 Kognitive Einschränkungen

Kognitive Einschränkungen sind ebenfalls mit einem Morbus Parkinson assoziiert (Rodriguez-Ferreiro et al., 2010, Campos-Sousa et al., 2010): Mittels adäquater Testung wurden bei bis zu 93% aller Erkrankten unterdurchschnittliche Leistungsteilbereiche im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen (Pillon et al., 2003). Besonders betroffen sind Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Psychomotorik, Gedächtnis und konstruktive Praxis (Aarsland et al., 2010, Elgh et al., 2009, Williams-Gray et al., 2007). Endstadium des Verlusts kognitiver Fähigkeiten ist die Demenz, die beispielhaft bei 28% von 1449 deutschen Parkinsonerkrankten ermittelt wurde (Von Reichmann et al., 2010). Erwähnenswert ist auch hier, dass die genannten Einschränkungen bereits in einem sehr frühen Stadium der Krankheit präsent sein können und sich somit als prämotorischer Marker anbieten (Stern and Siderowf, 2010, Elgh et al., 2009, Postuma and Montplaisir, 2009, Ponsen et al., 2009).

1.2.2.6 Motorik

Neben den im Vorhinein genannten primär nicht-motorischen Markern können auch leichte *motorische* Merkmale zum Spektrum der präklinischen Phase des Morbus Parkinson gehören. Dieser Umstand wird umso einsichtiger, wenn man sich erneut klarmacht, dass kein zuvor Gesunder über Nacht schlagartig die Kardinalsymptome der Parkinson'schen Krankheit entwickelt, sondern auch hier die Braak These des schleichenden, neurodegenerativen Prozesses zu greifen scheint (Takeda et al., 2009, Braak and Del Tredici, 2009). Zu den im Englischen als passend bezeichneten „subtle/mild motor signs“ (am besten übersetzbar mit „milden motorischen Zeichen“) gehören u.a. ein einseitig reduzierter

1 Einleitung

Armschwung (Berg, 2008) sowie der Begriff der „milden Parkinsonzeichen“ (Hindle, 2010, Louis and Bennett, 2007). Unter diesen „milden Parkinsonsymptomen“ versteht man minimale Veränderungen in einer oder mehreren der für Parkinson so typischen Domänen wie Tremor, Rigor, Bradykinese und posturale Instabilität *ohne* dass sie den Diagnosekriterien eines manifesten Morbus Parkinson gerecht werden (Boyle et al., 2005, Baldereschi et al., 2000). De Lau und Mitarbeiter zeigten in einer Langzeitstudie mit 6038 initial gesunden Teilnehmern, dass das Risiko für die Inzidenz eines Morbus Parkinson bei jenen Menschen erhöht war, die über die oben genannten Symptomen klagten. Für das Vorhandensein eines Tremors konnte ein 2,09-fach erhöhtes, für Gang- bzw. Balancestörungen ein 3,47-fach erhöhtes und für das subjektive Gefühl der Unbeweglichkeit/Steifheit ein 2,11-fach erhöhtes Risiko an PD zu erkranken ermittelt werden (de Lau et al., 2006). Gao et al. postulierten in einer Studie mit über 100.000 anfänglich gesunden Probanden für Balancestörungen ein relatives Risiko von 1,8 an PD zu erkranken (Gao et al., 2008).

Somit scheint es unverkennbar, dass leichte motorische Zeichen dem Vollbild einer Parkinson'schen Erkrankung vorausgehen können. Während allerdings Entitäten wie z.B. Hyposmie, autonome Funktionsstörungen oder Depressionen klinisch relativ einfach bewertet und detektiert werden können (siehe ▶ Material und Methoden ab Seite 33), werden subklinische Veränderungen der Motorik bisher unzureichend wahrgenommen und problematisiert. Dabei stellt dies kein neurologisch-ärztliches Problem dar, sondern ergibt sich aus der Definition der *milden* Parkinsonsymptome: Zarte, minimale Veränderung sind per se leicht zu übersehen und werden selbst unzureichend in so aufwändigen Bewertungsskalen wie dem UPDRS (siehe ▶ Material und Methoden ab Seite 45) abgebildet (Boyle et al., 2005, de Rijk et al., 1997, Calne et al., 1992). Dass dieses Problem mit der Nutzung von computergestützten, kinematischen Analysen gelöst werden könnte, wird ab Seite 18 unter dem Punkt ▶ Kinematik aufgezeigt.

1.3 Kinematik

Die kinematische Bewegungsanalyse oder auch motion capturing, also die Aufzeichnung und Bewertung bestimmter Bewegungsmuster durch spezielle Soft-

1 Einleitung

und Hardware, ist erstmals 1973 in der Literatur erwähnt; damals zur Beurteilung unterschiedlicher Golfschwünge (Nagao and Sawada, 1973). Mit fortschreitender Technik ist dieses Verfahren in den letzten Jahren – nicht nur wissenschaftlich – immer mehr in den Mittelpunkt gerückt: Mit dem Film „Sinbad: Beyond the veil of mists“ im Jahre 2000 wurde der erste Film produziert, dessen menschliche (Comic-)Hauptakteure ausschließlich via motion capturing animiert wurden (Reber, 1999). Bisheriger Höhepunkt dieser Entwicklung war James Camerons oscargekrönter Film „Avatar“, der 2009 in die deutschen Kinos kam (www.imdb.com, 2009).

Dass die Technik der dreidimensionalen Bewegungsaufnahme weiter auf dem Vormarsch und im Jahre 2012 sogar in Wohnzimmern dieser Welt anzutreffen ist, zeigt eine amerikanische Spielekonsole, die mittels 3-D-Kameras - und somit völlig ohne Controller - den Nutzer live und bewegungsecht ins Spielgeschehen implementiert (www.xbox.com, 2010).

Erste medizinische Ansätze zum näheren Verständnis des Bewegungsmusters bei der manifesten, fortgeschrittenen Parkinson'schen Erkrankung sind Ende der Neunzehnhundertachtziger notiert (Koozekanani et al., 1987). Im Laufe der Jahre gesellten sich immer weitere Studien hinzu, die sich vor allem mit der Frage des messbaren motorischen Benefits von chirurgisch implantierten Tiefenhirnstimulatoren (Khandwala et al., 2009, Agostino et al., 2008, Dafotakis et al., 2008) bzw. dem Nutzen einer medikamentösen Intervention bei Morbus Parkinson befassten (Crenna et al., 2008, Tucha et al., 2006, Negrotti et al., 2005). Mit besserem pathophysiologischem Verständnis der Erkrankung und der sich daraus ergebenden möglichen Option zu einer frühzeitigeren Therapie, respektive einer potentiell möglichen Neuroprotektion, rückte das Erfassen von frühkrankheitlichen motorischen Manifestationen in den Fokus der kinematischen Studien. So konzentrierten sich das Gros der Arbeiten auf selektive Unterschiede im Gangbild und feinmotorischen Bewegungen wie z.B. Armschwung oder Bradykinese um zwischen Parkinsonerkrankten in einem frühen Stadium und gesunden Kontrollen unterscheiden zu können. (Mian et al., 2011, Haaxma et al., 2010, Lewek et al., 2010, Carpinella et al., 2007, Baltadjieva et al., 2006). Zur softwaregestützten Analyse von minimalen, klinisch schlecht ab-

1 Einleitung

grenzbaren Bewegungen in der Prodromalphase des Morbus Parkinson erfährt neben der dreidimensionalen Bewegungsanalyse das sogenannte Accelerometer zunehmende Beliebtheit. Das Accelerometer kann z.B. als umschnallbarer Kasten nicht größer als eine Zigarettenschachtel getragen werden, welcher kontinuierlich Beschleunigungen misst und eine Datenauswertung am Computer zulässt. Palmerini und Kollegen entwickelten unter Verwendung eines Accelerometer erste Untersuchungsprotokolle zur Beurteilung des zweibeinigen Standes zwischen Gesunden und Parkinsonkranken in einem frühen Stadium mit dem Ergebnis, dass bei Parkinsonkranken der breitbeinige Stand instabiler ist als bei gesunden Kontrollen (Palmerini et al., 2011).

Allen genannten Studien ist gemein, dass sie sich der Vorteile der computergestützten Bewegungsmessung und -auswertung bedienen: An erster Stelle aus Probanden-/Patientensicht sei die Nichtinvasivität und Ungefährlichkeit der Untersuchung zu nennen. Weiter besteht durch die softwarevermittelte Auswertung der Bewegungsdaten eine hohe Objektivität und Quasi-Verblindung der Aufnahmen, was auch zu einer hohen Reproduzier- und Vergleichbarkeit der Ergebnisse führt. Durch digitale Aufzeichnung und Datensicherung stehen die untersuchten Bewegungen auch noch Jahre nach der eigentlichen Untersuchung zur Verfügung, sodass auch im langjährigen Verlauf verlässliche und objektive Einschätzungen über Veränderungen der Motorik gemacht werden können. Im Hinblick auf Erkennung feinsten Bewegungsmuster bzw. Bewegungsmusterabweichungen zeigt sich die kinematische Analyse dank Hochgeschwindigkeitskameras sensitiver als das menschliche Auge – so können selbst geringste Variationen in standardisierten Bewegungen detektiert und dementsprechend bewertet werden. Größter Vorteil ist die quantitative Aufarbeitung der gemessenen Bewegung in z.B. Winkeln, Frequenzen und Beschleunigungen. Die computerassistierte Auswertung ist im Gegensatz zur untersucherbezogenen Beurteilung durch einen Arzt nicht erfahrungs- oder tagesformabhängig, sondern stützt sich ausschließlich auf vorher festgelegte Grenzwerte. Dies hat zum Vorteil, dass selbst minimale, im klinischen Alltag vermeintlich nicht wahrgenommene, unphysiologische Bewegungsabweichungen detektiert werden können.

1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit werden eben jene Vorzüge der Kinematik genutzt. Vorstudien der Arbeitsgruppe Sektion „theoretische Sensomotorik“ Abteilung für kognitive Neurologie der Universität Tübingen (Ilg W, 2011) weisen darauf hin, dass es möglich ist, Personen mit einem erhöhten Risiko für einen IPS hinsichtlich ihres Bewegungsmuster als normal oder abnormal zu klassifizieren: Bewegt sich der untersuchte nicht an Morbus Parkinson-erkrankte Proband ähnlich wie ein Parkinsonkranker (mov+)? Oder bewegt er sich wie eine gesunde Kontrolle (mov-), die keine Risikofaktoren für ein IPS aufweist?

Grundlage für diese dichotome Klassifizierung von kinematischen Bewegungsmustern war ein nicht-parametrischer Computeralgorithmus, wie er in dieser Arbeit ebenfalls Anwendung findet (Brewer et al., 2009).

Um die Genauigkeit der Klassifikation weiter zu erhöhen, wurde neben der Analyse des Bewegungsmusters noch die Leistung der Probanden in einem Geruchstest (Seite 34 ▶ Sniffin' Sticks) miteinbezogen.

Die Genauigkeit IPS Patienten von der Kontrollgruppe zu unterscheiden war mit einer Sensitivität von 94.4% und Spezifität von 96.7% möglich und weist somit eine hohe diagnostische Trennschärfe auf (Ilg W, 2011). Bisher war jedoch ungeklärt, ob sich Risikopersonen mit und ohne parkinsonoidem Bewegungsmuster auch in anderen klinischen Merkmalen unterscheiden.

1.4 Bildung von Risikogruppen zur Früherkennung

Aktuell wird die Bildung von Risikogruppen für die Entwicklung eines PD angestrebt, die über einen längeren Zeitraum klinisch beobachtet werden sollen. Ziel ist es die Prodromalphase des IPS zu charakterisieren.

Einzelner Baustein für die Bildung dieser Kohorten ist der Versuch möglichst viele Risikofaktoren bzw. prämotorische Anzeichen der zu untersuchenden Erkrankung in *einer* Person zu identifizieren. Weiter besteht die Vorstellung zur Generierung einer selektiven Risikogruppe in der Medizin darin, in ihr nun möglichst *viele* dieser Individuen zusammenzufassen, bei denen im Vergleich zu anderen mit deutlich erhöhter statistischer Wahrscheinlichkeit ein Ereignis, im vorliegenden Fall die Parkinsonkrankheit, auftreten wird (www.health.state.mn.us/oep/responsesystems/atriskdef.html).

1 Einleitung

Nachfolgend sind Beispiele für die Bildung der Risikogruppe dargestellt. Im Falle von gesunden Personen mit einer Hyperechogenität der Substantia nigra ist die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 5 Jahren einen PD zu entwickeln ca. 20-fach erhöht (Berg et al., 2013). Das Merkmal „Hyperechogenität der Substantia nigra“ ist jedoch bei jeder zehnten Person in der Bevölkerung detektierbar, die Prävalenz für PD liegt wie geschildert nur bei circa 1 bis 2% (von Campenhausen et al., 2005). Nun jeden Probanden mit einer hyperechogenen SN über Jahre als potentiellen Risikokandidaten für den Ausbruch eines Morbus Parkinson zu untersuchen, wäre aus ethischer und finanzieller Sicht flächendeckend in der Bevölkerung nicht sinnvoll. Bei Leuten jedoch, die neben der hyperechogenen SN *zeitgleich* weitere klinische Merkmale aufweisen, die bereits einen voranschreitenden neurodegenerativen Prozess charakterisieren (z.B. Hyposmie), ist das vermutete Risiko aufgrund der Komorbidität unterschiedlicher Risikofaktoren höher (Behnke et al., 2007, Ruprecht-Dorfler et al., 2007). Diese Gruppen sollten somit bezüglich des klinischen Endpunktes „Auf-treten eines Morbus Parkinson“ intensiver verfolgt werden.

Die Schwierigkeit und Herausforderung bei der Zusammenstellung einer Risikogruppe besteht demnach in einer sinnvollen Kombination verschiedener anerkannter Risikomarker/ präklinischer Zeichen bzw. der Findung von Schnittmengen innerhalb dieser Merkmale (S.23 ▶ Beispielhaftes Schema zur Schnittmengenfindung).

In wissenschaftlichen Studien zur Erforschung der Prodromalphase von PD finden sowohl Ansätze zum Langzeitverlauf von großen Kohorten als auch Ansätze zur Identifikation und Spezifikation von sogenannten enriched-risk-Kohorten Anwendung (Berg et al., 2012), vergleiche hierzu den Abschnitt ▶ Enriched risk groups ab Seite 24.

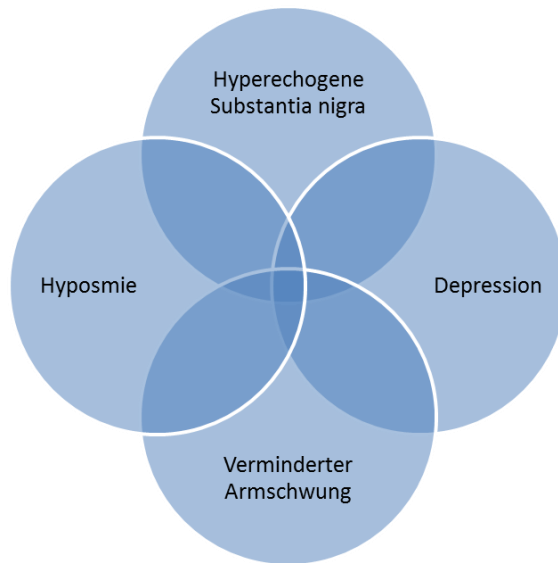


Abbildung 3: Beispielhaftes Schema zur Schnittmengenfindung

1.4.1 Populationsbezogene Ansätze

Die Honolulu-Asia Aging Study (HAAS) beobachtet seit 1991 prospektiv über 8000 japanisch-amerikanische Männer bezüglich des Auftretens eines Morbus Parkinson und versucht durch Vergleiche zwischen Erkrankten und Gesunden etwaige Frühmarker der Erkrankung zu identifizieren. Durch kontinuierliche follow-up Untersuchungen konnten somit unter anderem Konstipation (Abbott et al., 2001), vermehrte Tagesmüdigkeit (Abbott et al., 2005) und ein vermindertes Geruchsempfinden (Ross et al., 2008) als potentiell präklinische Merkmale der Parkinson'schen Krankheit ermittelt bzw. bestätigt werden.

Auch die deutsch-österreichische PRIPS-Studie (Risk factors for Idiopathic Parkinson's Syndrome) mit über 1800, initial nicht an PD erkrankten Teilnehmern, untersucht mögliche Risikofaktoren bezüglich des Auftretens eines PD im Längsschnitt. Sie ist unter anderem Fundament für die vorliegende Studie (Berg et al., 2013).

Nachteil solch großer Kohortenstudien ist der große zeitliche und logistische Aufwand, großer Vorteil hingegen die für die Bevölkerung repräsentative Teilnehmerzahl. Wahrscheinlich größter Vorteil sind die retrospektiven Kombinationen von bestimmten Merkmalen um die Prävalenz und die diagnostische Güte verschiedener Risiko- und Frühmarker für Morbus Parkinson zu bestimmen

1 Einleitung

(Berg et al., 2012); erwähnte Studien sind der Ausgangspunkt weiterer, fokussierter Studien wie z.B. der vorliegenden.

1.4.2 Enriched risk groups

Um zu beurteilen, welche Risikomerkmale am ehesten zum Ausbruch des Morbus Parkinson prädestinieren, eignen sich sogenannte „enriched risk cohorts“ (Berg et al., 2012).

Studiengruppen werden anhand verschiedener Merkmale oder deren Kombination definiert und der Anteil der Probanden, der innerhalb eines definierten Zeitintervalls einen PD entwickelt, wird beurteilt.

So fanden Ponsen und Kollegen (2010) das erstgradige Angehörige, die zusätzlich zu Studienbeginn an einer Hyposmie litten, nicht nur teilweise einen nigrostriatalen Dopaminmangel aufwiesen, sondern dass 12.5% der Personen mit dieser Risikokonstellation nach 5 Jahren einen PD entwickelt hatten (Ponsen et al., 2010, Berendse and Ponsen, 2009).

Eine spanisch-österreichische Arbeitsgruppe zeigte eine Assoziation zwischen einer REM-Schlafstörung und einer hyperechogenen Substantia nigra auf. Prospektive follow-up Studien sollen nun zeigen, ob Personen mit dieser Merkmalskombination vermehrt an einem PD erkranken (Iranzo et al., 2010, Stockner et al., 2009).

Ein ähnliches Prinzip verfolgen japanische Wissenschaftler, welche sich auf das gemeinsame Vorliegen dreier präklinischer Merkmale der Parkinsonkrankheit konzentrieren. Bei 37% an REM-Schlafstörungen leidenden Patienten konnte eine hyperechogene SN *und* eine Riechschwäche in Form von Hyp- respektive Anosmie nachgewiesen werden. Ob diese Risikokombination das Risiko an PD zu erkranken erhöht, ist Bestandteil laufender Studien (Iwanami et al., 2010).

Dem Modell der „enriched risk cohorts“ folgend rekrutiert sich die Risikokohorte der vorliegenden Studie. Ausgangspunkt der Rekrutierung ist die PRIPS Studie (**P**rospective **R**esearch **O**f **I**diopathic **P**arkinson **S**yndrome), die als Langzeitstudie 1200 Probanden auf das Vorliegen der oben genannten Risikomerkmale/prämotorischen Symptome untersuchte und sie im Längsschnitt bezüglich des Auftretens eines Morbus Parkinson beobachtete. Grundlage für die in dieser

1 Einleitung

Arbeit untersuchte Risikogruppe (RG) ist ein hyperechogener Schallbefund der Substantia nigra, da dieser - wie bereits erwähnt – in einem sehr frühen Stadium der Krankheit in bis zu 90% präsent ist und als konstanter, vor allem spezifischer Marker über die Jahre hinweg unverändert erscheint (Berg, 2009, Berg, 2008). Um eine statistische Aufwertung im Sinne einer „enriched risk cohort“ zu erhalten und die oben erwähnte zehnpromtente Prävalenz einer hyperechogenen Substantia nigra in der Allgemeinbevölkerung zu nivellieren mussten mindestens noch zwei weitere präklinische Merkmale für PD vorliegen, um in die RG eingeschlossen zu werden (siehe auch S.30 ▶ Spezifische Einschlusskriterien der Risikogruppe).

In der vorliegenden Studie wurden demnach gezielt Leute untersucht, die verschiedene Risikomarker, respektive präklinische Auffälligkeiten eines Morbus Parkinson *kombiniert* aufweisen und damit eventuell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung des Parkinsonsyndroms in sich tragen (Berg et al., 2010, Liepelt et al., 2009).

1.5 Fragestellung und Ziele der Studie

Bisherige wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass die Selektion einer Risikogruppe (RG) für PD nach einzelnen Marker wenig geeignet ist um die Erkrankung in einem kurzen Zeitintervall zu prognostizieren. Viele dieser Marker sind nicht spezifisch für die Ausbildung eines PD. Sie können Vorboten anderer neurodegenerativer Erkrankungen darstellen oder idiopathisch auftreten (Lerche et al., 2013, Liepelt-Scarfone et al., 2013).

Ziel der vorliegenden Studie ist es, eine Risikogruppe basierend auf dem Vorliegen von sowohl Risikofaktoren (Hyperechogenität der SN) als auch Frühmarkern (z.B. minimale motorische Parkinsonzeichen, Hyposmie) zu detektieren. Innerhalb dieser definierten Risikogruppe soll die Prävalenz von Personen mit in der Bewegungsanalyse aufgezeigten minimalen, motorischen Symptomen bestimmt werden. Bezugnehmend auf Ergebnisse von Vorstudien ist zu vermuten, dass auch Personen der RG, die *klinisch* keine motorischen Defizite zeigen, subklinische Einschränkungen aufweisen.

1 Einleitung

Weiterhin ist geplant den klinischen Phänotyp der Personen mit objektivierbaren Defiziten in der Bewegungsanalyse zu bestimmen.

So könnte eventuell eine neue Subgruppe definiert bzw. innerhalb der Risikopopulation eine Kohorte abgegrenzt werden, die weiter in der Krankheitsentwicklung fortgeschritten sein könnte. Sollte dies gelingen, so würde für zukünftige Untersuchungen ein nichtinvasives Verfahren zur Verfügung stehen, welches eine weitere optimierte Selektion der Risikopersonen zu lassen würde.

Demnach konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf folgende Fragestellungen:

- i. Weisen alle parkinsonkranken, untersuchten Probanden in der dreidimensionalen Bewegungsanalyse ein parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster (mov+) auf?



Abbildung 4: Fragestellung i

Legende: PD = Parkinsonkranke, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster

- ii. Weisen alle Probanden der Kontrollgruppe in der dreidimensionalen Bewegungsanalyse nicht das parkinsonassoziierte, sondern das „normale“ - nicht parkinsonassoziierte- Bewegungsmuster (mov-) auf?



Abbildung 5: Fragestellung ii

Legende: mov- = nicht-parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster

1 Einleitung

- iii. Kann man bei Probanden mit hyperechogener Substantia nigra und zusätzlichen motorischen/ nicht motorischen Frühmarkern (RG) mittels dreidimensionaler Bewegungsanalyse Individuen identifizieren, die dem Bewegungsmuster eines Morbus Parkinson entsprechen?



Abbildung 6: Fragestellung iii

Legende: RG = Risikokohorte, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht-parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster

- iv. Sofern sich wie unter iii gefordert in der Risikokohorte zwei verschiedene Bewegungsmuster ermitteln lassen, unterscheiden sich diese Gruppen in
- a) der Bildgebung
 - b) klinisch-neurologischen Untersuchung oder
 - c) motorischen und nicht motorischen Untersuchungen?

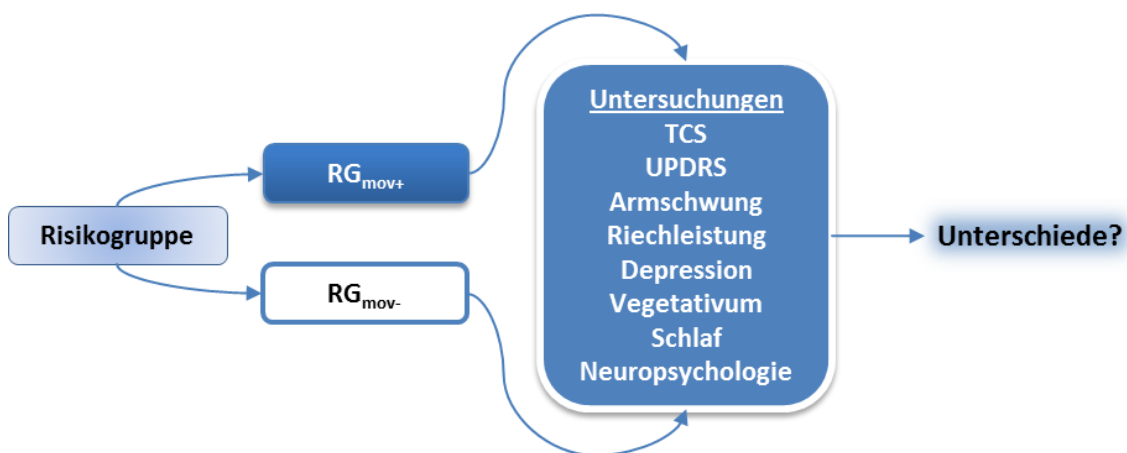


Abbildung 7: Fragestellung iiiii

Legende: RG = Risikogruppe, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht-parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, TCS = Transkranieller Ultraschall, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

2 Material und Methoden

2.1 Studieninhalt

Beschrieben wird die Erstuntersuchung einer longitudinalen, prospektiven Kohortenstudie, durchgeführt in der neurodegenerativen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen (UKT).

Schwerpunkt dieser Arbeit ist die computergestützte Klassifizierung von Bewegungsmustern in „parkinsonassoziiert“ (mov+) und in „nicht- parkinsonassoziiert“ (mov-) mit anschließender klinischer Phänotypbestimmung bei 16 Parkinsonpatienten, 14 Kontrollprobanden und 21 Personen mit Risikoprofil für PD. Der Untersuchungszeitraum der klinischen Studie erstreckte sich von Januar 2010 bis Oktober 2010.

2.1.1 Ethikvotum

Im Dezember 2008 wurde der Studie mit der Antragsnummer 480/2008B01 von der Ethikkommission der Universität Tübingen zugestimmt.

2.2 Rekrutierung der Versuchspersonen

Insgesamt nahmen an der Erstuntersuchung der Studie (erste klinische Visite) 51 Probanden teil, von denen 16 der Parkinson-, 14 der Kontroll- und 21 der Risikokohorte angehörten. Probanden der PD-Gruppe wurden aus der Parkinsonambulanz des UKT rekrutiert. Die Versuchspersonen der Kontroll- und Risikogruppe wurden aus den insgesamt 812 Teilnehmern der Studie „Prospective Research Of Idiopathic Parkinson Syndrome“ (PRIPS) rekrutiert, einer Longitudinalstudie deren Basis- und Verlaufstestung im Jahre 2005 und 2007 in Tübingen durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser Studie wurden die für den Studieneinschluss relevanten Parameter (z.B. neurologischer Status, Riechleistung) untersucht. Die Einbestellung der Probanden erfolgte anhand dieser erhobenen Vordaten, wobei bei allen Versuchspersonen die Einschlusskriterien im Rahmen der Teilnahme an der vorliegenden Studie erneut geprüft wurden (S.29 ► Ein- und Ausschlusskriterien der Studie). Kontaktiert wurden nur jene Teilnehmer, die ihr Einverständnis für weitere Studienteilnahmen im Vorfeld der

PRIPS-Studie gaben. Einen Überblick über die Zahl der kontaktierten Personen und finalen Teilnehmern der Studie zeigt ▶ Abbildung 8 auf Seite 29).

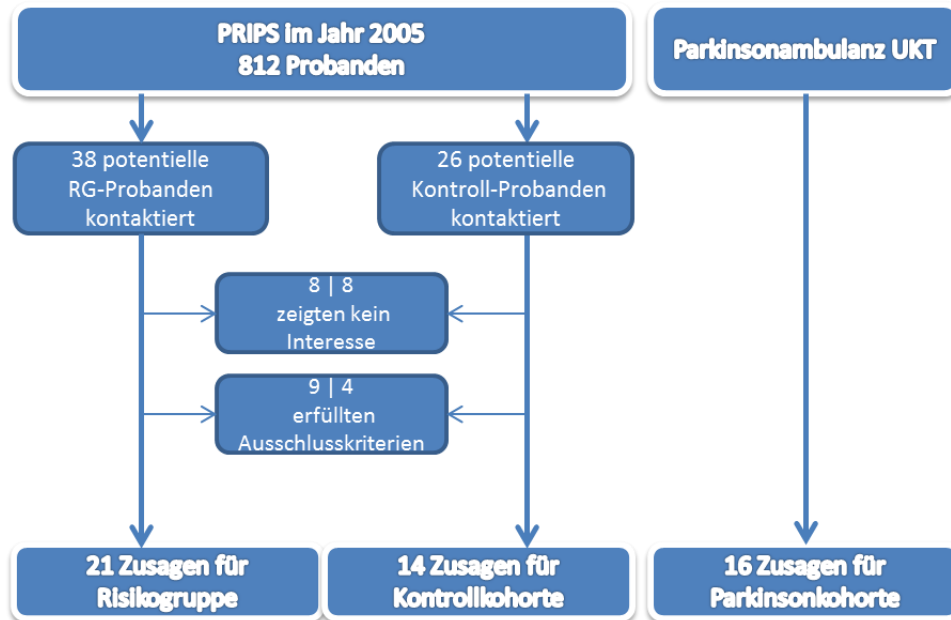


Abbildung 8: Rekrutierung der drei Studiengruppen

Legende: PRIPS= Prospective Research Of Idiopathic Parkinson Syndrome,
UKT = Universitätsklinikum Tübingen, RG = Risikogruppe

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

2.3.1 Allgemeine Einschlusskriterien

Als allgemeines Einschlusskriterium für alle drei Gruppen galt neben einem Alter von mindestens 50 Jahren, das schriftliche Einverständnis nach eingehender Aufklärung gemäß der Deklaration von Helsinki (Giordano, 2010, Rickham, 1964) und die volle Geschäftsfähigkeit der betroffenen Person.

2.3.2 Spezifische Einschlusskriterien

Für jede der drei Kohorten existierten gruppenspezifische Einschlusskriterien, die nachfolgend dargestellt werden.

2.3.2.1 Spezifische Einschlusskriterien der Parkinsongruppe

Es wurden Parkinsonerkrankte im Frühstadium mit einem Hoehn und Yahr Stadium zwischen 1 bis maximal 2.5 rekrutiert (S. 45 ▶ Hoehn & Yahr). Patienten mit einem implantierten Tiefenhirnstimulator oder einem nachgewiesenen monogenetischen Morbus Parkinson wurden nicht in die Studie aufgenommen.

2.3.2.2 Spezifische Einschlusskriterien der Kontrollgruppe

Personen der Kontrollprobanden wurden bezüglich dem Alter (+/- fünf Jahren), dem Geschlecht und dem Bildungsstatus der Parkinsonkohorte angepasst.

Alle Probanden der Kontrollgruppe wiesen im transkraniellen Ultraschall beidseits eine normoechogene Substantia nigra auf (S.32 ▶ Transkranieller Ultraschall). Motorische Hinweise auf das Vorliegen eines Parkinsonsyndroms durften nicht vorliegen.

Personen mit einer aktuellen schweren depressiven Episode (gemäß den ICD-10 Kriterien) und/oder anderen psychiatrischen Erkrankungen sowie einer positiven Familienanamnese für PD wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Siehe hierzu auch ▶ Abbildung 9 auf Seite 31.

2.3.2.3 Spezifische Einschlusskriterien der Risikogruppe

Probanden der RG, welche nicht an IPS erkrankt sein durften, mussten im transkraniellen Ultraschall mindestens einseitig eine hyperechogene Substantia nigra aufweisen (S.32 ▶ Transkranieller Ultraschall).

In der klinischen Untersuchung wurde mindestens ein motorisches Kardinalsymptom eines Parkinsonsyndroms gefordert.

Sollte eine Versuchsperson mit hyperechogener Substantia nigra *weder* in der klinischen Untersuchung, *noch* in der Bewegungsanalyse eine auffällige Motorik zeigen, so wurden mindestens zwei der folgenden prämotorischen Merkmale gefordert, um in die RG eingeschlossen zu werden:

- a) Prävalenz einer Lebenszeitdepression (gestellt nach ICD-10 Kriterien)
- b) eine Hyposmie (definiert als < 75% richtige Antworten bei den Sniffin' Sticks)

2 Material und Methoden

- c) eine positive Familienanamnese für Morbus Parkinson bei einem erst- oder zweitgradigen Verwandten
- d) einen einseitig reduzierten Armschwung, siehe hierzu auch ▶ Abbildung 9 auf Seite 31.

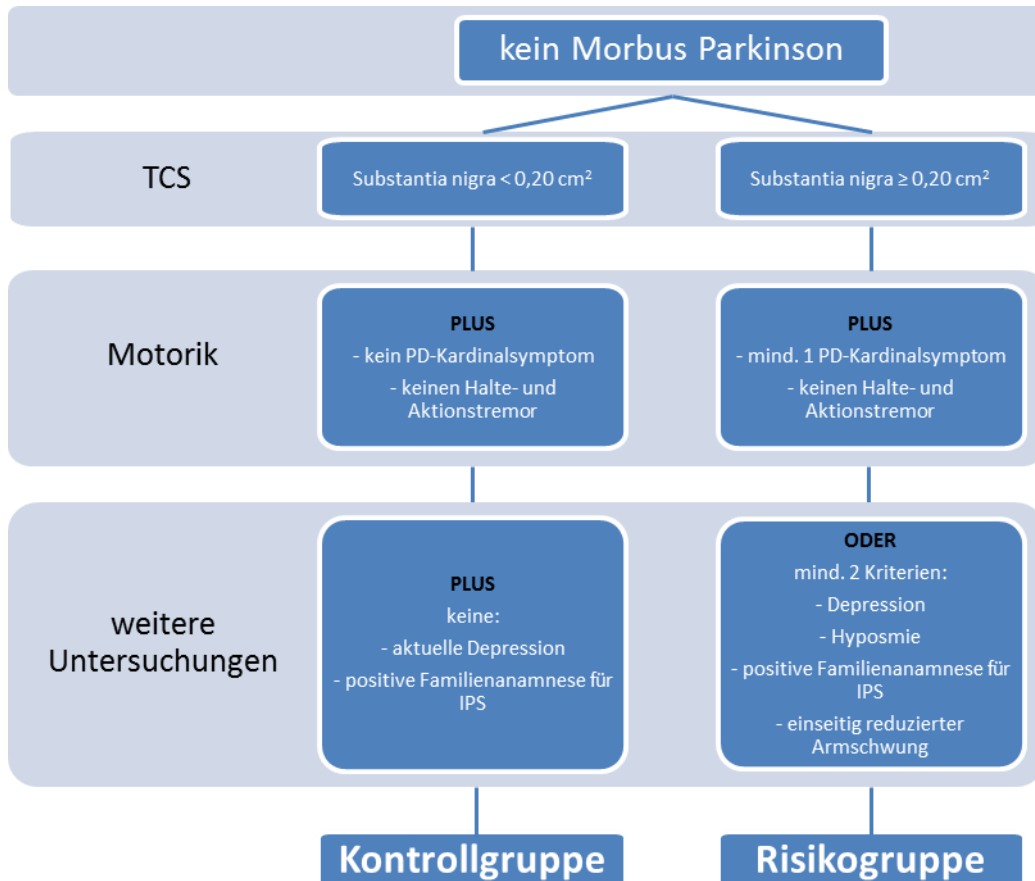


Abbildung 9: Einschlusslogarithmus der Kontroll- und Risikogruppe

Legende: bzw. = beziehungsweise, cm²=Quadratcentimeter, IPS = idiopathisches Parkinson-Syndrom, mind. = mindestens, PD = Parkinson Krankheit, TCS = transkranieller Ultraschall

2.3.3 Allgemeine Ausschlusskriterien

Probanden wurden *nicht* in die Studie eingeschlossen, falls

- sie eine Erkrankung des zentralen Nervensystems aufwiesen
- sie in ihrem Leben länger als 2 Minuten bewusstlos waren
- anamnestisch der Verdacht auf einen Alkohol- und/oder Drogenabusus bestand

2 Material und Methoden

- sie in den letzten sechs Monaten vor der Untersuchung mit einem Depotneuroleptikum behandelt wurden oder Cholinesterasehemmer einnahmen
- sie einen Minimental-Status von < 24 Punkten aufwiesen
- eine Schwangerschaft vorlag.

2.3.4 Spezifische Ausschlusskriterien für die Kinematik

Für die quantitative Bewegungsanalyse sollten bereits im Vorfeld alle Erkrankungen und zurückliegende operative Eingriffe ausgeschlossen werden, die das Bewegungsbild theoretisch- unabhängig von einem Parkinson-Syndrom - hätten verändern können (z.B. Arthrodesse des Sprunggelenks).

Ebenso durften keine gesicherten Schädigungen peripherer Nerven und/ oder eine Adipositas ab Grad II vorliegen ($\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$). Auch eine verminderte Tiefensensibilität, respektive ein vermindertes Vibrationsempfinden, führten zum Absehen von der Bewegungsanalyse.

2.4 Material

2.4.1 Bildgebende Untersuchungen

2.4.1.1 Transkranieller Ultraschall

Der TCS ist eine etablierte Methode um mittels Ultraschallwellen im Schädelinneren liegende Strukturen darzustellen. In der vorliegenden Studie wurde ein Ultraschallgerät der Firma Siemens (Antaris) verwendet.

Zur Darstellung der im Transversalschnitt schmetterlingsähnlichen Substantia Nigra wurde ein 2,5 MHz Schallkopf mit einer axialen Auflösung von 0.7 mm jeweils seitlich am Schläfenbein, Os temporale, des liegenden Probanden aufgesetzt. An dieser Struktur des knöchernen Kopfskeletts ist die Knochendichte derart, dass der Untersucher eine zufriedenstellende Bildqualität erhalten sollte (Walter et al., 2007).

Innerhalb des Mittelhirns sticht die SN als helles, relativ zur Umgebung echo-dichteres Gebiet hervor. Diese helle Fläche wurde planimetrisch umfahren, somit in Quadratzentimeter vermessen und nach den Kriterien von Berg (Berg et

2 Material und Methoden

al., 1999a) als isoechogen ($< 0.20 \text{ cm}^2$ beidseitig) oder hyperechogen ($\geq 0.20 \text{ cm}^2$ auf mindestens einer Seite) beurteilt. Siehe hierzu auch ▶ Abbildung 10 auf Seite 33.

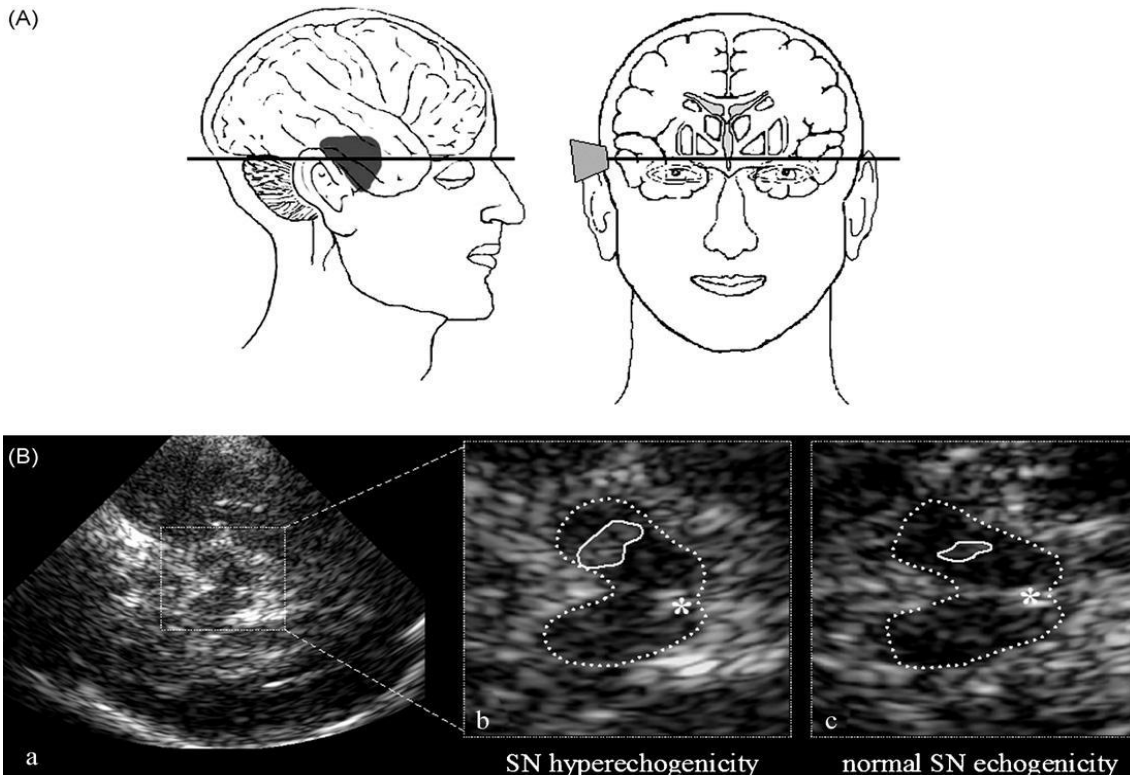


Abbildung 10: TCS: Schnittebene und Beispielbilder

Legende: SN = Substantia nigra

In (A) sind die Schallebene und die erfassten anatomischen Strukturen schematisch dargestellt. In (B-a) erkennt man das transversal angeschnittene, schmetterlingsähnliche Mittelhirn. (B-b) und (B-c) zeigen jeweils eine vergrößerte Darstellung des Mittelhirns (gepunktete Umrandung), sodass die Fläche der Substantia nigra ausgemessen werden kann (durchgängige Umrangungen). In (B-b) ist eine deutlich hyperechogene, im Gegensatz dazu in (B-c) eine normoechogene SN abgebildet.

Quelle: Liepelt et al., 2008

2.4.2 Nicht-motorische Untersuchungen

2.4.2.1 Riechprüfung

Auf Grund möglicher Testverfälschungen wurden vor Beginn der Geruchsprüfung anamnestisch eine Erkältung (Akerlund et al., 1995), rezidivierende Na-

senebenhöhlenentzündungen (Rozanska-Kudelska et al., 2010) sowie Nasenpolypen (Alobid et al., 2006) ausgeschlossen. Lag einer diese Umstände vor, so wurde das Ergebnis des Riechtestes nicht in dieser Arbeit verwendet.

2.4.2.1.1 Sniffin' Sticks

Der Test besteht aus 12 Riechstiften, sogenannten „Sniffin' Sticks“ (Kobal et al., 1996), die dem Probanden nacheinander geöffnet unter die Nase gehalten wurden.

Aufgabe war es aus vier verbal präsentierten Antwortmöglichkeiten (z.B. Brot – Fisch – Käse - Schinken), den korrekten Geruch zu benennen. Für jede richtige Benennung wurde ein Punkt vergeben, die Maximalpunktzahl lag bei 12 Punkten.

Der Grenzwert für das Vorliegen einer Hyposmie wurde bei weniger als 9 richtigen Lösungen (< 75%) gelegt (Hummel et al., 2007).

2.4.2.1.2 UPSIT

Der von Doty 1984 erstmals verwendete University of Pennsylvania Smell Identification Test, kurz UPSIT, besteht aus vier Heften à zehn Rubbelfeldern, die jeweils bei Bekratzen durch einen Bleistift einen Geruch verströmen (Doty et al., 1984).

Der Proband sollte aus vier schriftlich dargebotenen Alternativen den richtigen Geruch zuordnen. Für jede korrekte Antwort erhielt der Proband einen Punkt, sodass in der Summe maximal 40 Punkte erreichbar waren.

Für die Analysen wurde der Rohwert in alters- und die bildungskorrigierte Standardwerte (Prozentränge) umgewandelt. Ein Prozentrang zwischen 16 und 25 bedeutete eine schwache Riechminderung, zwischen dem 10. und 15. Prozentrang wurde von einer mäßigen, im Bereich des 7. bis 9. Prozentranges von einer starken Einschränkung des Geruchsinns ausgegangen. Werte unterhalb des 7. Prozentranges wurden als Anosmie gedeutet (Doty, 1995). Der cut-off Wert für eine Hyposmie lag beim 16. Prozentrang.

2.4.2.2 Familienanamnese

Die Familienanamnese bezüglich der Parkinson'schen Krankheit wurde anhand eines Fragebogens nach Marder (Marder et al., 1996) evaluiert. Eine Familienanamnese war positiv, sofern ein Verwandter 1. oder 2. Grades an PD erkrankt war.

2.4.2.3 Depressionsanamnese

2.4.2.3.1 ICD 10 Diagnosekriterien

Zur Erfassung einer mindestens einmal aufgetretenen depressiven Episode wurden die hierfür gültigen ICD 10 Kriterien benutzt (DIMDI, 2006).

Zwischen folgenden vier Schweregraden wurde unterschieden:

- a) „eine leichte depressive Episode“
- b) „eine mittelgradige, depressive Episode“
- c) „eine schwere depressive Episode ohne psychotische Störung“
- d) „eine schwere depressive Episode mit psychotischer Störung“

2.4.2.3.2 Beck's Depression Inventory (BDI)

Das Beck's Depression Inventar, kurz BDI (Beck et al., 1961), ist ein Fragebogen zur Erfassung einer möglichen Depression, respektive zur Schweremessung einer manifesten Depression (Beck et al., 1996).

Der Fragebogen besteht aus 21 Aussagen zu Stimmungslage, Selbstwertgefühl, Schuldgefühlen, Leistungsfähigkeit, Interessen und Appetit. Für jede Aussage existieren vier nach Schweregrad gegliederte Antwortmöglichkeiten, von denen eine ausgewählt werden sollte.

So z.B.: 0 "Ich bin nicht von mir enttäuscht."
 1 "Ich bin von mir enttäuscht."
 2 "Ich finde mich fürchterlich."
 3 "Ich hasse mich."

Die angekreuzte Antwort sollte sich jeweils auf den letzten Monat beziehen. Pro Antwort wurden 0 bis 3 Punkte verteilt, sodass sich in der Summe maximal 63, minimal 0 Punkte erreichen ließen.

Bei einem Punktwert unterhalb von 12 lag keine Depression vor, zwischen 12 und 18 Punkten bestand der Hinweis auf eine depressive Verstimmung und ab 18 Punkten wurde von einer manifesten Depression ausgegangen.

2.4.2.4 Autonome Funktionsstörungen

Zur Beurteilung autonomer Funktionsstörungen wurde die sogenannte Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, kurz UMSARS, benutzt (Wenning et al., 2004).

Bestehend aus vier Unterkategorien wurden in dieser Studie Abschnitte aus Teil I (anamnestische Hinterfragung von autonomen Funktionsstörungen) und Teil III (klinische Prüfung der autonomen Blutdruckregulierung) verwendet.

2.4.2.4.1 Orthostatische Dysfunktion

2.4.2.4.1.1 UMSARS-III

Mit Teil III des UMSARS wurde evaluiert, ob bei einem Probanden orthostatische Symptome beim Lagewechsel auftraten. Hierzu wurden zuerst im Sitzen und nach 2 Minuten im Stehen der diastolische und systolische Blutdruck (in mmHg) sowie die Herzfrequenz (in Schläge pro Minute) gemessen. Zusätzlich wurde festgehalten, ob der Proband beim Lagewechsel orthostatische Symptome wie z.B. Schwindel, Palpitationen, unscharfes Sehen oder Schwäche verspürte. Die Messungen wurden jeweils am selben Arm mit einem elektronischen Blutdruckmessgerät vollzogen.

Erfüllte die Versuchsperson mindestens einen der in ►Tabelle 2 auf Seite 37 genannten Parameter, so wurde sie als „orthostatisch dysreguliert“ betrachtet:

2 Material und Methoden

Tabelle 2: Cut-off Kriterien für orthostatische Dysregulation

Legende: mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, RR_{dia} = diastolischer Blutdruck, RR_{sys} = systolischer Blutdruckwert

Parameter	cut-off Wert
RR _{sys} Differenz (Stehen/ Sitzen)	Abfall um > 30 mmHg
RR _{dia} Differenz (Stehen/Sitzen)	Abfall um > 15 mmHg
Puls Differenz (Stehen/Sitzen)	gesunken oder gleich bleibend
Orthostatische Symptome	Auftreten von orthostatischen Symptomen

2.4.2.4.2 Weitere autonome Dysfunktionen

Mit weiteren Unteritems des UMSARS wurde gezielt nach orthostatischer Dysregulation, Miktionsstörung, sexueller Dysfunktion und Obstipation gefragt.

Der cut-off-Wert bzw. eine per definitionem unphysiologische Funktion lag jeweils bei einem oder mehr Punkten vor. Entsprechend einer Graduierung lagen bei höheren Punktwerten ausgeprägtere Dysfunktionen vor.

2.4.2.5 Schlafstörungen

2.4.2.5.1 Parkinson's Disease Sleep Scale

Die Parkinson's Disease Sleep Scale, kurz PDDS, ist ein Fragebogen zur Erfassung von parkinsonassoziierten Schlafproblemen (Chaudhuri et al., 2002). Die verwendete deutschsprachige Ausgabe besteht aus 15 Fragen zu drei Unterkategorien; jeweils fünf Fragen zur allgemeinen Schlafqualität (PDSS Item 1), 5 zu Einschlafstörungen (PDSS Item 2) und fünf zu Durchschlafstörungen (PDSS Item 3). Abgefragt wurden die Häufigkeiten der einzelnen Items in der letzten Woche vor der Bearbeitung des Fragebogens. Die Fragen waren semi-quantitativ zu beantworten. Zur Auswahl standen jeweils die Antwortmöglichkeiten "sehr oft (5 bis 7 Tage)", "oft (4 bis 5 Tage)", "manchmal (2 bis 3 Tage)", "selten (1 Tag)" und "niemals (0 Tage)". Pro Antwort wurden 0 bis 4 Punkte verteilt, sodass man minimal 0, maximal 20 Punkte pro Unterkategorie erreichen konnte. Ein kleiner Punktwert spricht für eine ausgeprägte Problematik.

2 Material und Methoden

In die Analysen wurde zum einen der Gesamtscore aller Items des PDSS einbezogen. Zum anderen wurden die Items 1-3 separat in die Auswertung einbezogen. Hierbei wurde für die drei Items jeweils eine Punktezahl < 3 als Grenzwert für eine pathologische Beurteilung angelegt.

2.4.2.5.2 REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire

Der REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire ist ein Fragebogen, der 2007 von Stiasny-Kolster (Stiasny-Kolster et al., 2007) zur Evaluation von Symptomen, die mit einer REM-Schlafverhaltensstörung assoziiert sind.

Der Fragebogen besteht aus zehn dichotom zu beantwortenden Fragen. Abgefragt werden alle klinisch relevanten Ausprägungen einer manifesten REM-Schlafstörung wie lebhaftes Traumerleben, übermäßige Bewegung und Verbalisierung während des Schlafes.

Maximal konnten 13, minimal 0 Punkte erreicht werden.

Ab einem erreichten Punktwert von mindestens 5 bestand der Verdacht auf das Vorliegen einer REM-Schlafstörung.

2.4.2.6 Neuropsychologische Testung

Bei allen Probanden wurden die neuropsychologischen Tests gemäß ihrer abzubildenden Funktion in sieben Domänen zusammengefasst: allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Psychomotorik, Zahlenspanne, Gedächtnis und konstruktive Praxis. Zu diesem Zweck wurden die im Folgenden näher erläuterten neuropsychologischen Untersuchungen durchgeführt.

2.4.2.6.1 Allgemein kognitives Niveau

2.4.2.6.1.1 LPS 50+ Kurzversion

Das Leistungsprüfungssystem 50+, kurz LPS 50+, dient zur Einstufung der kognitiven Fähigkeiten von über 50-jährigen Personen (Sturm W, 1993).

Verwendet wurde die Kurzversion des LPS 50+, der LPS-K 50+. Diese bezieht sich auf die Leistung in sechs Untertests (1, 2, 3, 5, 7 und 10).

Überprüft wurden u.a. der Wortschatz, das zweidimensionale Vorstellungsvermögen sowie die Fähigkeit der Probanden Regelmäßigkeiten in geometrischen Mustern, respektive in geometrischen Abfolgen, zu identifizieren.

Für das LPS-K 50+ wurde anhand der Ergebnisse in den Untertests eine Gesamtpunktezahl gebildet. Der absolute Punktwert anhand von alters- und bildungsnormierten Perzentilenwerten ermittelt und in die Analysen miteinbezogen. Bei Probanden mit einem Testwert unterhalb des 16. Prozentranges wurde von einer Einschränkung des allgemeinen kognitiven Leistungsniveaus ausgegangen.

2.4.2.6.2 Exekutivfunktionen

2.4.2.6.2.1 Tower of London

Der „Tower of London“ ist ein praktischer Test zur Bewertung exekutiver Funktionen und planendem Handeln (Tucha O, 2004).

Er besteht aus drei verschiedenfarbigen, senkrecht durchbohrten Kugeln und einem Holzbrett mit drei verschieden langen Stiften, die nach aufsteigender Größe fest im 90°- Winkel auf dem Brett installiert sind. Der Proband sollte in maximal 20 Durchgängen die Kugeln aus einer bestimmten Ausgangslage in eine abgebildete Zielformation bewegen. Als weitere Schwierigkeit wurde ihm pro Durchgang die Anzahl der maximal erlaubten Züge mitgeteilt. Nach einem Zeitlimit von 120 Sekunden wurden noch nicht gelöste Durchgänge als fehlerhaft gewertet wurde. In die Auswertung flossen nur korrekte Lösungen mit ein. Als auffällig galten jene Versuchspersonen, die in ihrer Alters- und Bildungs-kategorie unter dem 16. Prozentrang lagen.

2.4.2.6.2.2 Trail Making Test B

Aufgabe im Trail Making Test B (Clinic-NPZ, 2005) war es Aufgabe *abwechselnd* Ziffern (von „1“ bis „13“) und Buchstaben (von „A“ bis „L“) nach aufsteigender bzw. alphabetischer Reihenfolge miteinander zu verbinden. Notiert wurden die benötigte Zeit und die Anzahl der korrigierten Fehler. Der Rohwert wurde in alters- und bildungskorrigierte Prozentränge transformiert.

2 Material und Methoden

Als beeinträchtigt in den Exekutivfunktionen galten jene Probanden, die in Test B und/oder im Verhältnis von Test B zu Test A unterhalb des 16. Prozentranges lagen.

2.4.2.6.2.3 INT des Farbe-Wort-Interferenz-Tests

Der sogenannte „Konfliktwert“ (INT) des Farbe-Wort-Interferenz-Tests, kurz FWIT, untersucht das Konzentrationsvermögen der Probanden (Baeumler, 1985).

Während der Untersuchung wurden dem Probanden 72 *farbige* Farbwörter („blau“, „grün“, „gelb“ und „rot“) präsentiert, wobei das Farbwort nicht mit der Schriftfarbe übereinstimmte. Die Aufgabe bestand nun darin, die Farbe des Geschriebenen korrekt zu benennen, aber nicht das Wort vorzulesen.

Der Test wurde dreimal durchgeführt, nach jedem Durchgang wurden die Zeit in Sekunden und die Anzahl der korrigierten und unkorrigierten Fehler notiert.

Bei der Auswertung galten jene Probanden als „auffällig“, die unter dem alters- und bildungskorrigierten 16. Prozentrang lagen.

2.4.2.6.3 Aufmerksamkeit

2.4.2.6.3.1 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Die „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 1.7“, kurz TAP, dient zur Beurteilung der Aufmerksamkeit und Reaktionsschnelligkeit (Zimmermann P, 2002).

Mit dem Untertest „Alertness“, wurde überprüft wie schnell der Proband zum einen auf einfache optische Reize (A), zum anderen auf optische Reize mit vorheriger akustischer Ankündigung (B) reagiert. Als Zeichen einer Reaktion sollte der Reiz über einen Tastendruck bestätigt werden. Jede Variante mit jeweils 20 Reizen wurde zwei Mal abgeprüft (A-B-B-A Design).

Im Untertest „geteilte Aufmerksamkeit“, bewertete der Proband optische und akustische Reize *gleichzeitig*. So sollte bei zweimaligem Aufeinanderfolgen eines gleichen Tones und bei Erscheinen eines aus Kreuzen gebildeten Quadrates die Taste gedrückt werden.

2 Material und Methoden

Alle Probanden konnten unmittelbar vor dem eigentlichen Versuch einen Probedurchgang absolvieren, der nicht in die Wertung miteinbezogen wurde.

In der Auswertung wurde der Kennwert der physischen Alertness einbezogen. Als auffällig galten jene Probanden, die unter dem an Alter und Bildung angelegenen 16. Prozentrang lagen.

2.4.2.6.4 Psychomotorik

2.4.2.6.4.1 Untertest 6 des LPS 50 + Kurzversion

Untertest 6 der Kurzversion des Leistungsprüfungssystems für über 50-jährige (Sturm W, 1993) dient zur Beurteilung der Psychomotorik.

Der Proband sollte hierbei drei Mal für jeweils 60 Sekunden möglichst viele Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben („f“, „k“ und schließlich „r“) aufschreiben. Erlaubt war jedwede Wortform, auch Eigennamen wurden gewertet. Die Anzahl der notierten Begriffe wurde in mittels alters- und bildungsnormierten Perzentilen eingetragen. Probanden mit einem Ergebnis unterhalb des 16. Prozentranges galten als auffällig.

2.4.2.6.4.2 Trail Making Test A

Als weitere Untersuchung zur Beurteilung der Psychomotorik wurde Test A des Trail Making Tests (Clinic-NPZ, 2005) verwendet. Die Probanden wurden angewiesen auf einem DIN A4 Blatt verteilte Zahlen von „1“ bis „25“ in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Nach Beendigung der Aufgabe wurde die benötigte Zeit in Sekunden notiert und der alters- und bildungskorrigierte Prozentrang ermittelt. Lag dieser unterhalb der 16. Perzentile, galt der Proband als auffällig.

2.4.2.6.4.3 FWL und FSB des Farbe-Wort-Interferenz-Tests

Zur psychomotorischen Einstufung der Probanden wurden die 2 Untertests „Lesewert“ (FWL) und „Benennungswert“ (FSB) des Farbe-Wort-Interferenz-Tests (Baeumler, 1985) benützt.

Im FWL sollte der Proband schnellstmöglich 72 Farbwörter („blau“, „grün“, „gelb“, „rot“) in variierender Reihenfolge vorlesen. Im FSB waren die vier zuvor genannten Farben durch entsprechend farbige Kästchen dargestellt. Hier soll-

ten die Farben der 72 Kästchen korrekt benannt werden. Jeder Untertest wurde dreimal durchgeführt, nach jedem Durchgang wurden die Zeit in Sekunden notiert und die Anzahl der Fehler vermerkt. Für die Analysen wurden Prozentränge anhand von alters- und bildungsnormierten Perzentilen ermittelt. Ein Ergebnis unterhalb des 16. Prozentranges galt auf auffällig.

2.4.2.6.5 Zahlenspanne vorwärts und rückwärts

Dieser Test ist ein Untertest der revidierten Fassung des Wechsler-Gedächtnistests und überprüft das Kurzzeitgedächtnis (Haerting C, 2000).

Dem Probanden wurden langsam Ziffernfolgen vorgelesen, die er anschließend wiedergeben sollte. Begonnen wurde mit 3 Ziffern, bestenfalls konnten Abfolgen mit 8 Ziffern erreicht werden. Der Proband wurde aufgefordert die Zahlen entweder vorwärts oder rückwärts aufzusagen

Für jede korrekt wiedergegebene Zahlenspanne erhielt der Proband einen Punkt, sodass jeweils eine Maximalpunktzahl von 12 erreicht werden konnte.

Als auffällig im Sinne von unterdurchschnittlich wurden jene Probanden betrachtet, die unter dem nach Alter und Bildung angepassten 16. Prozentrang lagen.

2.4.2.6.6 Gedächtnis

2.4.2.6.6.1 Logisches Gedächtnis I und II

Dieser Tests dient zur Prüfung des kurz- bzw. mittelfristigen Gedächtnisses und ist Bestandteil der revidierten Fassung des Wechsler-Gedächtnistests (Haerting C, 2000).

Dem Probanden wurden zwei kurze, in 25 Sinnabschnitte aufgeteilte Geschichten vorgetragen, die er zum einen direkt im Anschluss an das Vorlesen (LOG 1), zum anderen nach einer Pause von ca. 30 Minuten (LOG 2) möglichst genau wiedergeben sollte. Für jeden korrekten Sinnabschnitt erhielt der Proband einen Punkt. Die aufsummierten Punktwerte wurden in alters- und bildungskorrigierte Prozentränge umgewandelt.

2.4.2.6.6.2 California Verbal Learning Test

Benutzt wurde die deutsche Kurzversion des California Verbal Learning Test, kurz CVLT, zur Überprüfung der kurz- bis mittelfristigen Gedächtnisleistung (Delis DC, 1987). Sie besteht aus zwei separaten Teilen.

In Teil 1 wurden dem Probanden insgesamt dreimal 9 Substantive (z.B. Schulter – Kastanie – usw.) vorgelesen, die er anschließend aus dem Gedächtnis reproduzieren sollte. In einem vierten Durchgang sollte er die Wörter nach vorheriger Ablenkung (in 7-er Schritten von 100 subtrahieren) wiedergeben, anschließend folgte eine ca. 20-minütige Pause, in der andere Aufgabe bearbeitet wurden. Im zweiten Abschnitt des Tests wurden die Begriffe verzögert abgefragt. Als Hilfe hierzu wurden dem Probanden Oberbegriffe genannt unter denen die Wörter subsummiert werden konnten (z.B. „Körperteile“ für „Arme“ oder „Schultern“). Zusätzlich sollte er aus 27 Substantiven die neun erlernten identifizieren.

Für jeden richtig erinnerten Begriff bekam der Proband einen Punkt, für Wiederholungen oder neu erfundene Wörter (Intrusionen) dementsprechend keine Punkte.

Der Rohwert aller Untertests wurde addiert und floss in die Analysen mit ein.

2.4.2.6.7 Konstruktive Praxis

2.4.2.6.7.1 Mosaik-Test

Der Mosaik-Test ist Teil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (Tewes, 1991) und ein bewährtes Mittel zur Überprüfung der räumlichen Vorstellungsgabe und praktischen Fertigkeit.

Der Proband sollte in maximal neun Durchgängen anhand einer Vorlage mit Hilfe von vier, respektive neun, gleichartigen Würfeln, deren Seiten jeweils eine unterschiedliche Färbung aufwiesen, bestimmte Muster nachlegen. Die hierfür benötigte Zeit wurde gemessen und notiert. Je schneller das korrekte Muster gelegt wurde, desto mehr Punkte, insgesamt maximal 51, konnten erreicht werden. Nach 60 bzw. 120 Sekunden Bearbeitungszeit wurde ein Durchgang als fehlerhaft und mit 0 Punkten gewertet. Nach drei fehlerhaften Durchgängen wurde die Testung abgebrochen.

2 Material und Methoden

Der erreichte Rohwert wurde in alters- und bildungskorrigierten Prozenträngen umgewandelt. Als auffällig galt ein Ergebnis unterhalb des 16. Prozentranges.

2.4.2.6.8 Gesamtscores der einzelnen Domänen

Die den unterschiedlichen Domänen zugeordneten Tests wurden in ein einem letzten Schritt zu einem domänenspezifischen Gesamtscore zusammengefasst, z.B. dem Exekutivfunktionenscore.

Der Gesamtscore ist der Quotient aus der Anzahl der auffälligen Tests innerhalb einer Domäne geteilt durch die Gesamtzahl der domänenspezifischen Tests (S.44 ▶ Formel 1).

$$\text{Gesamtscore} = \frac{\text{n auffällige Tests innerhalb einer Domäne}}{\text{n Tests innerhalb einer Domäne}} \times 100$$

Formel 1: Berechnung des Gesamtscores für die Neuropsychologie

Legende: n = Anzahl, x = multipliziert mit

Aus der obigen Formel ist ersichtlich, dass ein hoher Gesamtscore für ein schlechtes Abschneiden in der jeweiligen Domäne spricht. Hierfür ein Beispiel: Die Domäne der Exekutivfunktionen setzt sich aus 3 verschiedenen Testungen zusammen, somit steht im Nenner eine „3“; ist nun jemand in 2 Tests auffällig, ergibt sich für den Zähler ein Wert von 2. Demnach erhält diese Versuchsperson einen Punktwert von $2/3 \times 100$, also 66,66. Ein anderer Proband mit nur einem auffälligen Test hingegen hat einen Wert von $1/3 \times 100$, also 33,33.

Dieser Punktwert dient zum einem der Objektivierung der Ergebnisse, zum anderen lässt er einen Vergleich unterhalb der teilnehmenden Kohorten zu.

Eine Ausnahme stellt der Punktwert des California Verbal Learning Test dar, der nicht in die Berechnung eines Gesamtscores miteinging, sondern nur für den Gruppenvergleich verwendet wurde.

2.4.3 Motorische Untersuchungen

2.4.3.1 Klinisch-neurologische Untersuchung

Die klinisch-neurologische Untersuchung aller Probanden erfolgte durch erfahrene Fach- und Assistenzärzte der Parkinsonambulanz des Universitätsklinikums Tübingen. Zusätzlich erfolgte eine Anamnese zum Auftreten und Verlauf

2 Material und Methoden

von parkinsonspezifischen Symptomen. Die Familienanamnese (siehe auch ► Positive Familienanamnese auf Seite 12) bezüglich der Parkinson'schen Krankheit wurde anhand eines Fragebogens nach Marder und Kollegen evaluiert (Marder et al., 1996).

2.4.3.1.1 Hoehn & Yahr

Zur Einstufung eines Parkinsonsyndroms wurde die bereits 1967 von Hoehn und Yahr (Hoehn and Yahr, 1967) eingeführte, gleichnamige Skala eingesetzt. Sie erstreckt sich über den Zahlenraum von 0 (nicht betroffen) bis zu maximal 5 (im Rollstuhl sitzend/ bettlägerig) und gibt Auskunft über den Schweregrad der Erkrankung. Benutzt wurde die modifizierte Version von 2004 (Goetz et al., 2004).

2.4.3.1.2 UPDRS-III

Der UPDRS Teil III (Unified Parkinson's Disease Rating Score) ist ein Instrument zur motorischen Beurteilung des Schweregrades unterschiedlicher Parkinsonsymptome (Goetz et al., 2007). Die 14-teilige Skala berücksichtigt neben den vier Kardinalsymptomen weitere Aspekte der Erkrankung, so z.B. Sprache, Gesichtsmimik und das Gangbild.

Jedes Item wurde gemäß seiner Ausprägung jeweils anhand einer Skala von 0 (Normalzustand bzw. keine Pathologie) bis 4 (extreme Ausprägung des Merkmals) bewertet

Auffällig waren jene Probanden, die in mindestens einem der vier folgenden Kardinalzeichen einen Skalenwert von ≥ 1 erreichten – Ruhetremor (Item 3 und 4), Rigor (Item 5), posturale Instabilität (Item 13) und Bradykinese (Item 6 bis 9, 14).

2.4.3.1.3 Beurteilung des Armschwungs

Als frühes klinisches Zeichen einer beginnenden Parkinsonerkrankung kann sich ein einseitig verminderter Armschwung zeigen (Lewek et al., 2010, Nieuwboer et al., 1998). Zur Beurteilung des Armschwungs wurde der Proband gebeten eine ca. 10 m lange Strecke in normalem Tempo abzugehen. Als pathologisch wurde ein sichtbarer einseitig reduzierter Armschwung gewertet.

2.4.3.2 3-D Bewegungsanalyse

Für die computergestützte, kinematische Analyse wurde das „Vicon motion capture system 612“ verwendet, welches aus 8 Infrarotkameras mit einer Auflösung von jeweils 1 Million Pixeln und einem Set aus 41 Markern besteht, die, wie in ► Abbildung 11 zu sehen, an definierten Körperstellen befestigt wurden.



Abbildung 11: Markerpositionierung

Zusätzlich zu der oben gezeigten Konfiguration wurde jeweils noch ein Marker an beiden Unterarmen und Unterschenkeln angebracht. Bei der Untersuchung „finger-tapping“ wurde beidseits ein Extramarker auf das Endglied der Daumen und Zeigefinger geklebt.

Quelle: www.vicon.com, Vicon 512 Manual, Version 1.0 (01/1999), Seite 69 - 70

Diese Marker reflektieren von den Kameras abgestrahlte Infrarotimpulse, welche wiederum durch die Kameras detektiert und mit der Software „Vicon Workstation“ aufgezeichnet werden. Das so erstellte dreidimensionale Muster aller Marker, respektive des Probanden (S.47 ► Abbildung 12), wurde im Nachhinein mit oben genannter Software bearbeitet und analysiert.

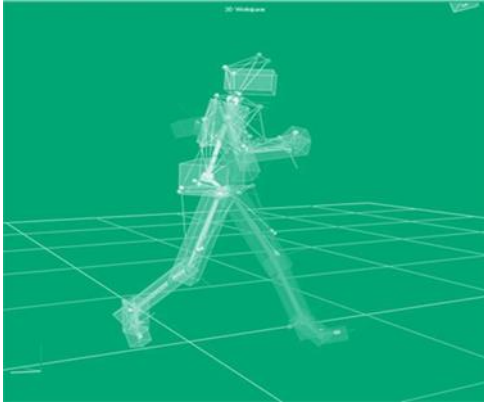


Abbildung 12: Polygonmännchen

Quelle: www.vicon.com, Vicon 512 Manual, Version 1.0 (01/1999)

Vor jeder Untersuchung erfolgte eine manuelle Kalibrierung des Systems. Zusätzlich wurden zur Individualisierung jeder Aufnahme die Gelenkmaße, das Gewicht sowie die Größe des Probanden ermittelt.

Alle unten aufgeführten Bewegungen wurden im Bewegungslabor der Sektion „Theoretische Sensomotorik“ Abteilung für kognitive Neurologie des Universitätsklinikums Tübingen aufgezeichnet.

2.4.3.2.1 Untersuchte Bewegungen

Die 4 folgenden Bewegungsabläufe wurden untersucht, welche bereits in einem sehr frühen Stadium des Parkinsonsyndroms Veränderungen aufzeigen können: „Gehen“ (Yang et al., 2008, Carpinella et al., 2007, Baltadjieva et al., 2006), „Fuß-tapping“ (Gunzler et al., 2009), „alternierende Hand-und Armbewegungen“ (Koop et al., 2008, Ponsen et al., 2006) und „finger-tapping“ (Koop et al., 2008).

2.4.3.2.1.1 Gehen

Zur Untersuchung der mittleren Schrittlänge, der Gehgeschwindigkeit und des Armschwunges wurde der Proband insgesamt fünf Mal aufgefordert eine 4 Meter lange Strecke in einem für ihn normalen Tempo abzugehen. Die Messung erfolgte in normalen, flachen Straßenschuhen.

In die Auswertung der Untersuchung „Gehen“ flossen jeweils zwei komplette Schrittzyklen ein.

2.4.3.2.1.2 Fuß-Tapping

Der Proband saß ohne sich anzulehnen auf einem Holzstuhl im Aufnahmefeld der Kameras. Nun wurde er aufgefordert für 30 Sekunden zuerst mit seinem nicht-dominanten Bein stampfende Bewegungen zu vollführen und den Boden dabei mit der kompletten Fußunterseite zu berühren („Ferse-Boden-Test“). Der Fuß sollte in Normal-Null-Stellung fixiert, das Knie zwischen 80 und 100° gebeugt sein. Die Bewegung wurde durch alternierende Flex- und Extension der Hüfte initiiert. Dabei sollte der Proband die für ihn schnellstmögliche Frequenz und größtmögliche Amplitude erreichen. Anschließend sollte er die gleiche Bewegung mit seinem dominanten Bein durchführen.

In die Auswertung flossen jeweils Frequenz, mittlere Amplitude und die mittlere Steigung der Amplitude ein. Betrachtet wurden alle Marker der jeweiligen unteren Extremität.

2.4.3.2.1.3 Alternierende Hand-/Armbewegung

Zur Untersuchung einer Bradykinese wurde der immer noch sitzende Proband gebeten, seine Schulter seitlich um 90° zu abduzieren und sein Ellenbogengelenk ebenfalls um 90° zu beugen. Die Hand zeigte leicht geöffnet mit der Handinnenfläche zur Decke.

Aus dieser Position heraus sollte der Proband möglichst schnell und mit möglichst hoher Amplitude abwechselnd Drehbewegung durch Pro- bzw. Supination des Unterarmes vollführen. Als Hilfestellung wurde jedem Probanden mitgeteilt, er solle sich vorstellen „Glühbirnen ein- bzw. auszudrehen“. Um Erschöpfungszustände der weniger gut trainierten, meist nicht-dominanten Extremität zu vermeiden, wurden jeweils für 30 Sekunden zuerst die nicht-dominante Hand, dann die dominante und abschließend beide Hände gleichzeitig aufgezeichnet. Auch hier wurden jeweils die Frequenz, die mittlere Amplitude und die mittlere Steigung der Amplitude ermittelt. Ausgewertet wurden alle Marker distal des Ellenbogens der jeweiligen Extremität.

2.4.3.2.1.4 Finger-Tapping

Beim „finger-tapping“ war die gleiche Grundhaltung wie bei der alternierenden Hand-/ Armbewegung einzunehmen. Diesmal erfolgt die Bewegung jedoch nur

aus der Hand respektive aus dem Daumen und Zeigefinger. Die Probanden sollten möglichst hochfrequent und mit größtmöglicher Amplitude durch Beugung im Grundgelenk des Zeigefingers und des Daumens mit dem Zeigefingerendglied das Daumenendglied der selben Hand berühren und anschließend die Position durch Extension des Zeigefingers direkt wieder öffnen.

Es wurden nacheinander die nicht-dominante Hand, die dominante Hand und abschließend beide Hände gleichzeitig untersucht. Jeder Durchgang dauerte 30 Sekunden.

Für die Auswertung waren jeweils Frequenz, mittlere Amplitude und mittlere Steigung der Amplitude entscheidend. Auch hier wurden in der Analyse alle Marker distal des Ellenbogens betrachtet.

2.4.3.3 Ergänzende Untersuchungen zur Motorik

2.4.3.3.1 Oberflächen- und Tiefensensibilität

Zur Beurteilung von Propriozeption und Sensibilität der oberen Extremitäten wurden Teile des Fugl-Meyer Tests verwendet, der ursprünglich zur motorischen Beurteilung von Schlaganfallpatienten entwickelt wurde (Fugl-Meyer et al., 1975). Mit dieser Untersuchung sollten interferierende Variablen wie eine herabgesetzte Sensibilität oder ein eingeschränkter Lagesinn der Gelenke ausgeschlossen werden, die die Untersuchungsergebnisse der Bewegungsanalyse hätten beeinflussen können.

Pro getesteter Körperseite konnten maximal 12 Punkte erreicht werden, was einem intakten Empfindungs- und Lagesinn entspricht. Der cut-off Wert lag in dieser Testung bei weniger als 8 Punkten pro Seite.

Zur Beurteilung des Vibrationsempfindens und eventuellen Ausfällen wurde eine 64 Hz Rydel- und Seiffer-Stimmgabel verwendet (Rolke et al., 2006).

In Schwingung versetzt wurde sie beidseits am Innenfußknöchel, am Daumengrundgelenk und am Außenknöchel des Handgelenks der Probanden angehalten. Der Proband gab nun an, ab wann er die Vibrationen nicht mehr spürte. Zu diesem Zeitpunkt las der Untersucher einen Wert auf einer stimmgabeleigenen, in Achtel eingeteilten Skala ab.

Ein kompletter Ausfall des Vibrationsempfindens an einer Körperstelle hätte den Wert 0/8 zur Folge; völlig intaktes Vibrationsempfinden zeigt sich in 8/8.

Ab einem Wert von $< 4/8$ lag in dieser Studie der Verdacht auf eine Beeinträchtigung des Vibrationsempfindens vor und führte zum Ausschluss von der Datenanalyse.

2.4.3.3.2 Edinburgh Handedness Inventory

Das Edinburgh Handedness Inventory (HDI) ist ein Fragebogen zur genauen Feststellung der Händigkeit eines Probanden (Oldfield, 1971), welche u.a. bei der Auswertung der 3-D Bewegungsanalyse berücksichtigt wurde (Nutt et al., 2000). Abgefragt wurde die bevorzugte Hand in Alltagssituationen wie Schreiben, Zeichnen, Werfen, Schneiden, Zähneputzen usw. Für die klare Dominanz einer Hand sollten zwei Kreuze, bei keiner Präferenz ein Kreuz in das jeweilige Feld gesetzt werden. Basierend auf der standardisierten Befragung wurde ein Lateralisierungsquotient (LQ) gebildet (S.50 ▶ Formel 2).

$$LQ = \left(\frac{R - L}{R + L} \right) \times 100$$

Formel 2: Berechnung des Lateralisierungsquotienten (LQ)

Legende: LQ = Lateralisierungsquotienten, R = rechts, L = links, x = multipliziert mit

„R“ steht für die Anzahl der bei „rechts“, „L“ für die Anzahl der bei „links“ gesetzten Kreuze. Das Ergebnis ist eine Zahl zwischen -100 und +100.

Bei der Auswertung konnten so Linkshänder ($LQ < -40$), Rechtshänder ($LQ > +40$) und Beidhänder ($-40 \leq LQ \leq +40$) identifiziert werden.

2.4.3.4 Einstufung des Bewegungsmusters

Klassifiziert wurden die Bewegungen aller Probanden in ein parkinsonassoziiertes (mov+) und nicht-parkinsonassoziiertes (mov-) Bewegungsmuster durch einen mehrdimensionalen vektorbasierten Klassifikator (Brewer et al., 2009).

Die Parameter des Klassifikators wurden anhand von Voranalysen bestimmt (siehe Ilg et al. 2012, unveröffentlichtes Manuskript) und auf die bestehende Kohorte übertragen. Neben der Bewertung der unter ▶ Untersuchte Bewegung-

gen auf Seite 47 aufgeführten motorischen Aufgaben floss zusätzlich noch das Ergebnis der Sniffin' Sticks mit in die Klassifikation ein. Dadurch konnte die Genauigkeit der Einordnung nochmals verbessert werden.

In einem ersten Lernschritt wurde die Güte des Klassifikators für die Differenzierung der Kontrollen von den PD Patienten evaluiert. In einem zweiten Analyseschritt wurde bestimmt, welche Personen der RG in ihrem Bewegungsmustern den PD und welche den Kontrollen entsprachen.

Der verwendete Klassifikator ist eine Weiterentwicklung von bereits etablierten Methoden, denen mittels sogenannten „support vector machines“ die Differenzierung zwischen Parkinsonkranken und gesunden Kontrollen gelingt (Brewer et al., 2009, Schoelkopf B, 1999, Vapnik, 1995).

2.5 Durchführung/ Ablauf der Studientage

Alle in Frage kommenden Probanden wurden zuerst telefonisch kontaktiert. Bestand das Interesse und die Bereitschaft zur Studienteilnahme wurden die Einverständniserklärung und weitere Informationsunterlagen zur Durchsicht zugesandt. In einem weiteren Telefonat, circa eine Woche nach Abschicken der Informationsunterlagen, wurde eine ausführliche Anamnese hinsichtlich einer ersten Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie Bildungsstatus, Familienanamnese für PD und Vorerkrankungen erhoben.

Sofern anamnestisch keine Kriterien vorlagen, die zum Studienausschluss geführt hätten, und der Proband sein Einverständnis für die Teilnahme erklärte, wurde ein Termin zur Untersuchung vereinbart.

Die Untersuchungen selbst wurden an zwei aufeinanderfolgenden Wochentagen durchgeführt, wobei jeder Tag gegen 8 Uhr morgens begann und gegen spätestens 16 Uhr nachmittags endete. In einem ersten Untersuchungsschritt wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erneut verifiziert.

Einen exemplarischen Tagesablauf zeigt ▶ Abbildung 13 auf Seite 52. Für die Kontrollgruppe ergab sich ein abweichender Tagesablauf, da sie aus ethischen Gründen nicht an der DaTScan-Messung teilnahm.

Die Blutentnahme, das MRT, der DaTScan, das EEG und das Accelerometer - eine weitere Bewegungsanalyse - sowie das ambulante Schlaf-EEG, welches

2 Material und Methoden

sich die Probanden nachts selbstständig anlegten, sind nicht Bestandteil dieser Arbeit. Auf eine eingehende Beschreibung wird deshalb verzichtet.

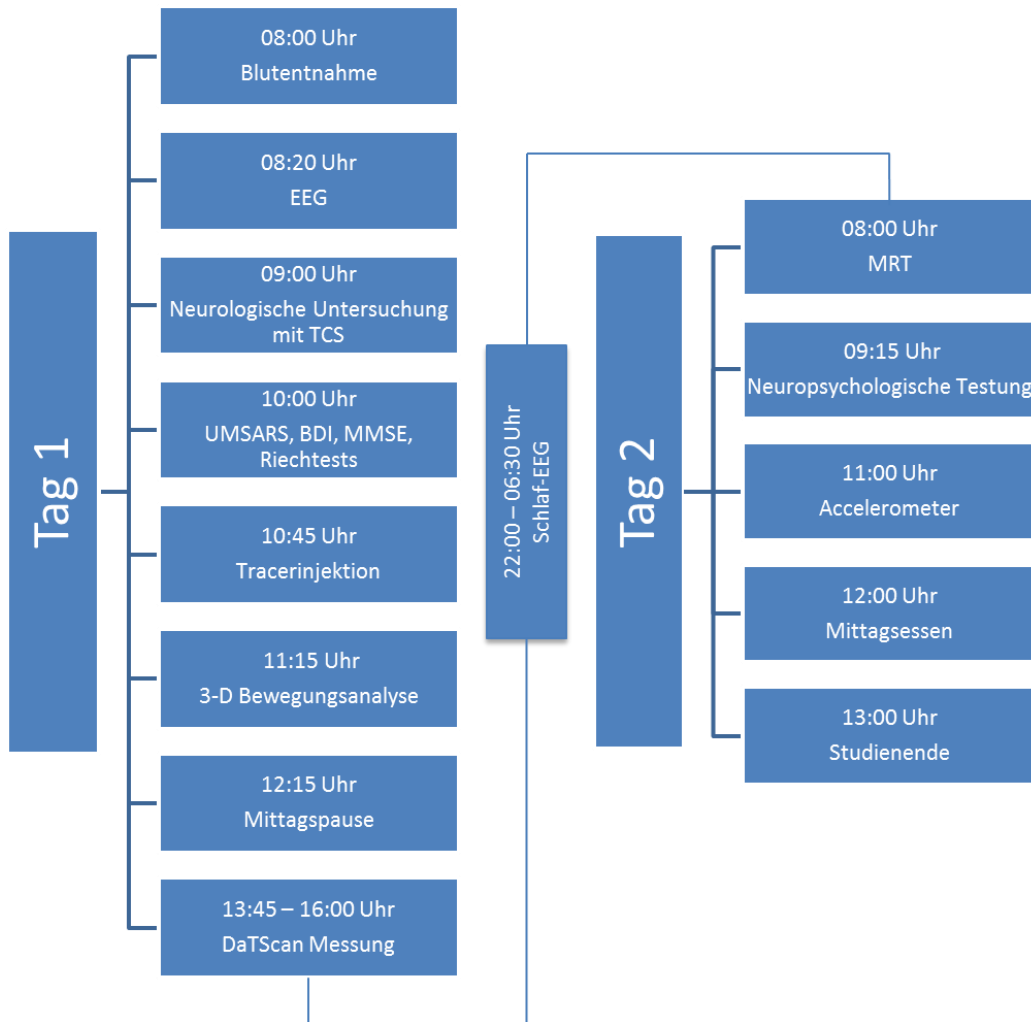


Abbildung 13: Schematischer Ablauf der Studientage

Legende: EEG = Elektroenzephalogramm, TCS = transkranieller Ultraschall, UMSRAS = Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, BDI = Beck's Depression Inventory, MMSE = Mini Mental Status Examination, 3-D = dreidimensional, DaTScan = Dopamintransporter-Szintigraphie, MRT = Magnetresonanztomographie

2.6 Datenauswertung und Statistik

2.6.1 Statistik

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde IBM SPSS Version 20 verwendet. Die Ermittlung der Signifikanzniveaus (p) zwischen den drei

2 Material und Methoden

Gruppen erfolgte durch den Kruskal-Wallis-Test für metrische und durch den Chi-Quadrat-Test für kategorielle Variablen.

Das Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen der Risikokohorte (RG_{mov+} und RG_{mov-}) wurde für metrische Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test und für kategorielle Variablen mittels des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Die Grenze für signifikante Ergebnisse lag bei $p \leq 0.05$. Bei Post-hoc-Vergleichen erfolgte eine Bonferroni Adjustierung des Signifikanzniveaus. Bei drei getesteten Gruppen ergab sich somit ein korrigiertes Signifikanzniveau von $0.05 \div 3 = 0.0167$.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienkohorte

3.1.1 Verifikation der Einschlusskriterien

Gemäß den vordefinierten Einschlusskriterien unterschieden sich die Studienkohorten hinsichtlich des TCS Status und dem Auftreten der selektierten Prodromalmarker (vergleiche auch ▶ Tabelle 3 auf Seite 56).

Erwartungsgemäß waren die Diskrepanzen zwischen Parkinson- und Kontroll- sowie zwischen Risiko- und Kontrollgruppe am größten.

So wiesen sowohl PD Patienten ($p < 0.001$) und Personen der Risikogruppe ($p < 0.001$) eine größere hyperechogene Fläche der SN auf als die Kontrollgruppe. Zwischen der Risikogruppe und den Patienten mit PD fand sich keine Diskrepanz zwischen der gemessenen Echogenität im TCS ($p = 0.508$).

In Bezug auf eine positive Familienanamnese für PD berichteten 43.8% der PD Patienten und 57.1% der Risikokohorte, dass ein Verwandter an der Erkrankung leide. Dieser Risikofaktor kam daher in vergleichbarem Ausmaß zwischen der Parkinson- und Risikogruppe vor ($p = 0.419$). Bei den Kontrollpersonen stellte dieses Merkmal ein Ausschlusskriterium der Studie dar, somit kam es bei diesen Personen nicht vor ($p < 0.001$).

Bei allen Patienten mit PD lagen mindestens zwei motorische Kardinalsymptome vor, mindestens eins von beiden war eine Bradykinese (vgl. Einschlusskriterien PD). Demgegenüber hatten Kontrollpersonen keine motorischen Einschränkungen die auf einen PD hindeuten (PD vs. Kontrollen $p < 0.001$). Insgesamt wiesen 61.9% der Teilnehmer mit Risikoprofil motorische Kardinalzeichen für einen PD auf. Somit lag eine statistisch signifikante Auftretenshäufigkeit zwischen denen der Kontroll- ($p < 0.001$) und Parkinsonkohorte ($p = 0.005$) vor.

Ebenso verhielt es sich mit der Beobachtung des einseitig verminderten Armschwungs: Die Risikoprobanden (42.9%) zeigten beim Laufen häufiger ein asymmetrisches Mitschwingen des Armes als die Kontrollen (0%, $p < 0.001$) jedoch seltener als die Parkinsonkohorte (87.5%, $p = 0.006$).

3 Ergebnisse

Ebenfalls erwartungsgemäß zeigte sich die Ergebnisverteilung des Geruchstests Sniffin' Sticks. 75% der Parkinsongruppe und 66.7% der Risikoprobanden zeigten ein reduziertes Riechvermögen. Der nicht-signifikante Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($p=0.583$) ist dadurch erklärt, dass eine verminderte olfaktorische Leistung ein Einschlusskriterium für die Risikokohorte darstellte. In der Kontrollgruppe fiel nur ein Proband (7.1%) mit einer verminderten Riechleistung auf, was erwartungsgemäß zu einem signifikanten Unterschied ($p=0.001$) zwischen Kontroll- und Risikoprobanden führte. Zu erwähnen bleibt ein Proband aus der Kontrollgruppe, dessen erreichte Riechleistung auf Grund einer Sinusitis nicht verwertbar war.

Alle drei Studiengruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf den Bericht einer früheren erlebten depressiven Episode.

Zusammenfassend konnten die Einschlusskriterien in den Studienkohorten verifiziert werden.

3 Ergebnisse

Tabelle 3: Merkmalsverteilung der Einschlusskriterien

Legende: n = Anzahl, % = Prozent, PD = Parkinsonkohorte, SN = Substantia nigra, cm² = Quadratzentimeter, p = Signifikanzniveau, Min = Minimum, Max = Maximum, Md = Median, p = Signifikanzniveau, n.d. = not done

Verteilung der Einschlusskriterien ²				
	Kontrollen	PD	Risikokohorte	p-Wert
Transkranieller Ultraschall				
SN Hyperechogenität, n (%)	0 (0)	15 (93.8)	100 (100)	< 0.001
-normoechogen, n (%)	100 (100)	1 (6.3)	0 (0)	< 0.001
-einseitig hyperechogen, n (%)	0 (0)	2 (12.5)	3 (14.3)	
-beidseitig hyperechogen, n (%)	0 (0)	13 (81.3)	18 (85.7)	
-SN <i>rechts</i> , Md in cm ² (Min Max)	0.12 (0.07 0.17)	0.245 (0.15 0.29)	0.24 (0.18 0.35)	< 0.001
-SN <i>links</i> , Md in cm ² (Min Max)	0.135 (0.10 0.18)	0.23 (0.15 0.31)	0.25 (15 37)	< 0.001
motorische Risikomerkmale für Parkinson				
≥ 1 PD-Kardinalsymptom, n (%)	0 (0)	16 (100)	13 (61.9)	< 0.001
reduzierter Armschwung, n (%)	0 (0)	14 (87.5)	9 (42.9)	< 0.001
-rechtsseitig, n (%)	0 (0)	11 (68.8)	7 (33.3)	< 0.001
-linksseitig, n (%)	0 (0)	3 (18.8)	2 (9.5)	< 0.001
Hoehn und Yahr Stadien				
0, n (%)	14 (100)	0 (0)	21 (100)	n.d.
1 bis 1,5, n (%)	0 (0)	2 (12.5)	0 (0)	
2 bis 2,5, n (%)	0 (0)	14 (87.5)	0 (0)	
nicht motorische Risikomerkmale für Parkinson				
Lebenszeitprävalenz Depression, n (%)	2 (14.3)	8 (50)	7 (33.3)	0.117
Sniffin' Sticks < 75%, n (%)	1 (7.1)	12 (75)	14 (66.7)	< 0.001
positive Familienanamnese für PD ³ , n (%)	0 (0)	7 (43.8)	12 (57.1)	0.002
-Verwandte 1. Grades, n (%)	0 (0)	5 (31.3)	11 (52.4)	0.005
-Verwandte 2. Grades, n (%)	0 (0)	3 (18.8)	3 (14.3)	0.253
-sonstige Verwandte, n (%)	0 (0)	3 (18.8)	1 (4.8)	0.129

² Das Format mancher Tabellen im Abschnitt „Ergebnisse“ orientiert an dem meiner Mitpromovendin Frau Katharina Müller.

³ Mehrfachnennungen waren möglich.

3.2 Repräsentativität der Studiengruppen

3.2.1 Demographische Daten

Sieben männlichen und 7 weiblichen Studienteilnehmern der Kontrollgruppe mit einem medianen Alter von 62.5 Jahren standen 9 männliche bzw. 7 weibliche, im Median 64 Jahre alte Teilnehmer der PD-Kohorte gegenüber, was jeweils einer vergleichbaren Aufteilung entsprach ($p=0.831$ bezüglich des Alters bzw. $p=0.611$ bezüglich der Geschlechterverteilung).

Grund hierfür war die Auswahl der Kontrollpersonen anhand der oben genannten demographischen Parameter, um die Vergleichbarkeit beider Gruppen zu gewährleisten.

Auch innerhalb der Risikogruppe zeigte sich nach Aufteilung in RG_{mov+} und RG_{mov-} kein signifikanter Unterschied ($p>0.05$) in Bezug auf Alter und die Geschlechterverteilung. Die 10 männlichen und 4 weiblichen Mitglieder der RG_{mov+} waren im Median 62.5 Jahre alt (55 – 71), die 5 männlichen und 2 weiblichen Mitglieder der RG_{mov-} wiesen im Median ein Alter von 62 Jahren (54 – 68) auf.

In Bezug auf die Bildung, die Körpermaße in Form von Größe und Gewicht und die Händigkeit zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede innerhalb der vier teilnehmenden Gruppen (p -Werte jeweils größer 0.05).

Alles oben Genannte bezieht sich auf ► Tabelle 4 auf S.58.

3 Ergebnisse

Tabelle 4: Deskriptive Beschreibung der Kohorten: Demographische Daten

Legende: PD = Parkinsonkohorte, n = Anzahl, % = Prozent, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, m = Zentimeter, kg = Kilogramm, BMI = Body Mass Index, m² = Quadratmeter, p = Signifikanzniveau, Md = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

Demographische Daten					
	Kontrollen	PD	Risikokohorte		p-Wert
			RG _{mov+}	RG _{mov-}	
Teilnehmer	14	16	14	7	
Alter, Md in Jahren (Min Max)	62.5 (54 76)	64 (50 80)	62.5 (55 71)	62 (54 68)	0.831
männlich, n (%)	7 (50)	9 (56.3)	10 (71.4)	5 (71.4)	0.611
weiblich, n (%)	7 (50)	7 (43.8)	4 (28.6)	2 (28.6)	
höchster erreichter Bildungsgrad					
< 7 Bildungsjahre, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.375
Schulpflicht abgeleistet, n (%)	0 (0)	2 (12.5)	0 (0)	0 (0)	
Hauptschule, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
mittlere Reife, n (%)	10 (71.4)	8 (50)	6 (42.9)	2 (28.6)	
Abitur, n (%)	0 (0)	1 (6.3)	1 (7.1)	0 (0)	
Fachhochschule, n (%)	2 (14.3)	0 (0)	2 (14.3)	2 (28.6)	
Studium, n (%)	2 (14.3)	4 (25)	3 (21.4)	3 (42.9)	
Graduiert, n (%)	0 (0)	1 (6.3)	2 (14.3)	0 (0)	
Körpermaße					
Gewicht, Md in kg (Min Max)	72.5 (59 83)	78 (58 100)	79.5 (58 103)	79 (68 86)	0.239
Größe, Md in m (Min Max)	1.71 (1.55 1.86)	1.73 (1.58 1.92)	1.73 (1.63 1.88)	1.78 (1.68 1.81)	0.685
BMI, Md in kg/m ² (Min Max)	24.4 (20.9 28.2)	25.6 (22.0 31.6)	26.3 (20.6 32.5)	25.5 (21.4 29.0)	0.646
Händigkeit					
Rechtshänder, n (%)	13 (92.9)	14 (87.5)	13 (92.9)	7 (100)	0.412
Linkshänder, n (%)	1 (7.1)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	
Beidhänder, n (%)	0 (0)	2 (12.5)	0 (0)	0 (0)	

3.3 Bewegungsanalyse: Klassifikation der drei Gruppen

Von 51 Probanden erfüllten 50 (98%) die Einschlusskriterien der Bewegungsanalyse und nahmen an ihr teil: Niemand wies einen BMI > 35 kg/m² auf, kein Proband zeigte propriozeptive Auffälligkeiten im Fugl-Meyer Test.

Ein Parkinsonpatient nahm auf Grund einer schwerwiegenden bilateralen Kniearthrose, welche sich auf seine Beweglichkeit auswirkte, nicht an der kinematischen Untersuchung teil.

3 Ergebnisse

Entscheidend für die Fragestellung dieser Arbeit war die Kategorisierung auf Grund der Bewegungsdaten, ganz besonders ob sich die Risikogruppe weiter differenzieren lässt.

Tatsächlich stufte die kinematische Software das Bewegungsmuster von vierzehn (87.5%) der teilnehmenden PD-Patienten als parkinsonassoziiert (mov+) ein, lediglich ein Proband (6.3%) wurde als nicht-parkinsonassoziiert (mov-) gewertet.

Alle vierzehn (100%) Kontrollen wurden in ihrem Bewegungsspektrum als nicht-parkinsonassoziiert (mov-) bewertet.

Bezogen auf die Risikokohorte fanden sich zwei unterschiedliche Phänotypen: Sieben Probanden (33.3%) wiesen das nicht-parkinsonassoziierte (mov-), 14 (66.6%) hingegen das parkinsonassoziierte (mov+) Bewegungsmuster auf.

(S.59 ▶ Abbildung 14).

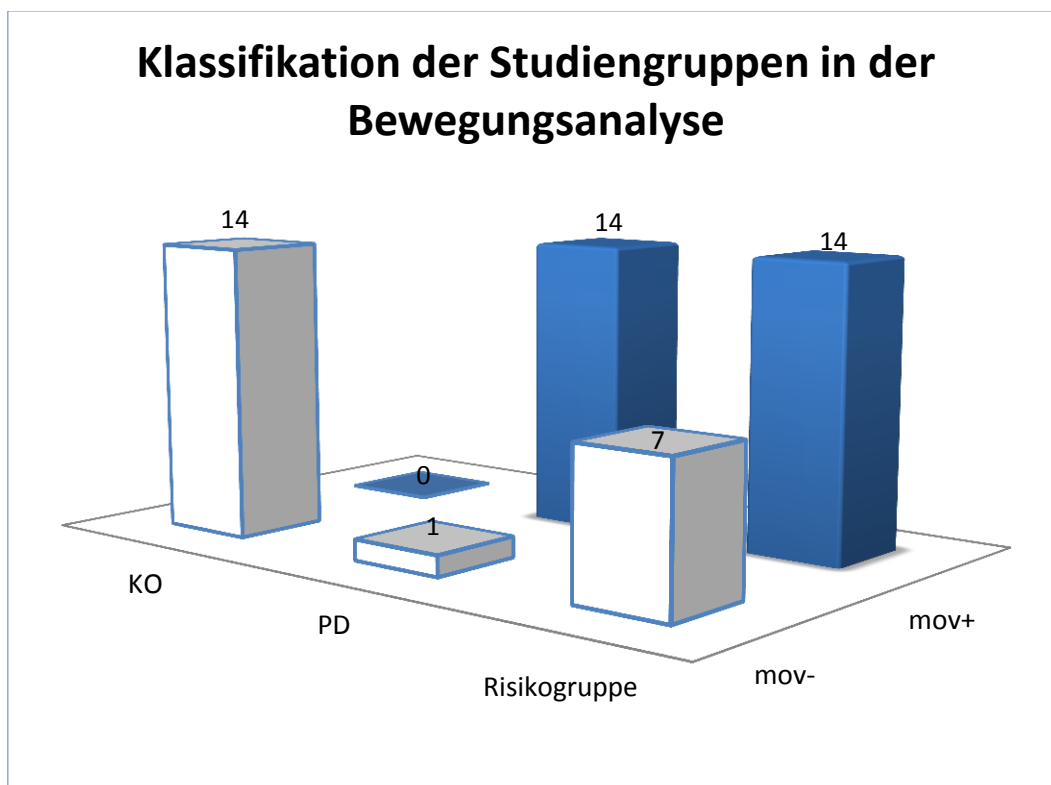


Abbildung 14: Klassifikation der Studiengruppen in der Bewegungsanalyse

Legende: KO = Kontrollgruppe, PD = Parkinsonkohorte, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht-parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster

3 Ergebnisse

So wiesen die Kontrollpersonen insgesamt weniger häufig ein mov+ Bewegungsmuster auf als die PD Patienten ($p < 0.001$) oder Teilnehmer der Risikogruppe ($p < 0.001$).

Die Verteilung der Personen mit einer mov+ oder mov- Klassifizierung unterschied sich zwischen den Parkinsonkranken und der Risikokohorte statistisch nicht signifikant voneinander ($p = 0.06$) wie aus ► Tabelle 5 auf Seite 60 zu entnehmen ist.

Auffällig ist, dass fast alle PD Patienten ein abnormales Bewegungsmuster aufweisen, jedoch nur 2/3 der Personen der Risikogruppe.

Tabelle 5: Klassifizierung der Kohorten anhand der Bewegungsanalyse

Legende: n = Anzahl, % = Prozent, PD = Parkinsonkohorte, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht-parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, p = Signifikanzniveau

Klassifikation des Bewegungsmusters					
	Gesamt	Kontrollen	PD	Risikokohorte	p-Wert
mov+, n (%)	28 (54.9)	0 (0)	14 (87.5)	14 (66.7)	< 0.001
mov-, n (%)	22 (43.1)	14 (100)	1 (6.3)	7 (33.3)	
nicht teilgenommen, n (%)	1 (1.9)	0 (0)	1 (6.3)	0 (0)	

Im Folgenden werden die vierzehn in der Bewegungsanalyse als auffällig erachteten Probanden der Risikokohorte mit der Abkürzung RG_{mov+} (parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster innerhalb der Risikogruppe), die nicht auffälligen mit dem Kürzel RG_{mov-} (nicht-parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster innerhalb der Risikogruppe) geführt.

Diese beiden Studiengruppen werden hinsichtlich der erhobenen Studienparameter miteinander verglichen.

3.3.1 Sensitivität und Spezifität der Bewegungsanalyse

Alle 15 Kontrollprobanden wurden in der Kinematik als unauffällig eingestuft. Insgesamt wurden 15 von 16 Parkinsonkranken als auffällig in ihrem Bewegungsmuster klassifiziert. Lediglich einem Parkinsonpatienten wurde das nicht-parkinsonassoziierte Bewegungsmuster (mov-) zugesprochen. Daraus lässt sich nach der ► Vierfeldertafel des Klassifikators auf Seite 61 eine Sensitivität

3 Ergebnisse

von 93.75% [$A/(A+C)$; $15/(15+1)$] und eine Spezifität von 100% [$D/(D+B)$; $14/(14+0)$] errechnen. Der positive prädiktive Wert, also die Frage „ist ein Proband, der als parkinsonassoziiert eingestuft wird, auch wirklich an Parkinson erkrankt?“, liegt bei 1 [$A/(A+B)$; $15/(15+0)$]. Der negative prädiktive Wert, also die Frage „ist ein Proband, der als nicht-parkinsonassoziiert eingestuft wird, auch wirklich eine gesunde Kontrolle?“, liegt bei 93.3% [$D/(C+D)$; $14/(1+14)$].

Tabelle 6: Vierfeldertafel des Klassifikators

Legende: mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsbild, mov- = nicht-parkinsonassoziiertes Bewegungsbild

Klassifikator	Parkinsonkranke	Kontrollen	Summe
mov+	15	0	15
mov-	1	14	15
Summe	16	14	30

3.4 Gruppenvergleich (RG_{mov+} vs. RG_{mov-})

Im Folgenden werden analog zur Fragestellung iiiii auf Seite 27 die Leistungsprofile der beiden Subgruppen der Risikokohorte RG_{mov+} versus RG_{mov-} dargestellt. Die erhobenen Daten des nicht-motorischen Leistungsprofils (Kognition, autonome Funktionen) der gesunden Kontrollen respektive der Parkinsonerkrankten sind nicht Gegenstand dieser Arbeit. Der Fokus liegt wie oben geschildert ausschließlich auf dem Vergleich der Risikogruppe.

3.4.1 Transkranieller Ultraschall

Alle Personen der Risikokohorte wiesen wie in den Einschlusskriterien gefordert eine mindestens einseitige Hyperechogenität der Substantia nigra von $\geq 0.20 \text{ cm}^2$ auf; ein signifikanter Größenunterschiede der SN Echogenität zeigte sich nicht (SN linke Seite: $p=0.913$, SN rechte Seite: $p=0.488$). Auch konnten in beiden Gruppen eine vergleichbare Anzahl von Personen von beidseitig beobachtbarer SN Hyperechogenität detektiert werden ($p=0.186$, vergleiche ▶ Tabelle 7 auf Seite 62).

3 Ergebnisse

Tabelle 7: Vergleich der Substantia nigra-Echogenität innerhalb der Risikogruppe

Legende: n = Anzahl, % = Prozent, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, SN = Substantia nigra, cm² = Quadratzentimeter, p = Signifikanzniveau, Min = Minimum, Max = Maximum

Transkranieller Ultraschall			
	Risikokohorte		p-Wert
	RG _{mov+}	RG _{mov-}	
Echogenität der Substantia nigra			
SN Hyperechogenität, n (%)	14 (100)	7 (100)	0.186
-normoechogen, n (%)	0 (0)	0 (0)	
-einseitig hyperechogen, n (%)	3 (21.4)	0 (0)	
-beidseitig hyperechogen, n (%)	11 (78.6)	7 (100)	
-SN <i>rechts</i> , Median in cm ² (Min Max)	0.245 (0.18 0.35)	0.24 (0.22 0.30)	0.488
-SN <i>links</i> , Median in cm ² (Min Max)	0.255 (0.15 0.32)	0.24 (0.21 0.37)	0.913

3.5 Motorisches Leistungsprofils

In der klinischen Beurteilung der Motorik anhand der UPDRS zeigten sich keine Unterschiede innerhalb der durch die computergestützte Bewegungsanalyse weiter differenzierten Risikokohorte (siehe hierzu ▶ Tabelle 8 auf S.63). So waren weder in der Gesamtpunktzahl für auffällige Bewegungen (p=0.443), noch in den einzelnen Unterkategorien wie Rigor (p=0.443), Ruhetremor (p=1), Bradykinese (p=0.689) oder posturale Instabilität (p=1) signifikante Unterschiede festzustellen.

3 Ergebnisse

Tabelle 8: Leistungsprofil der Risikogruppe im UPDRS III

Legende: n = Anzahl, % = Prozent, RG = Risikogruppe, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, PD = Morbus Parkinson, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, p = Signifikanzniveau, Min = Minimum, Max = Maximum

Motorisches Leistungsprofil			
	Risikokohorte		p-Wert
	RG _{mov+}	RG _{mov-}	
UPDRS III			
Gesamtscore, Median (Min Max)	3 (0 6)	6 (0 8)	0.443
Lateralisierung <i>rechts</i> , Median (Min Max)	1 (0 5)	0 (0 4)	0.585
Lateralisierung <i>links</i> , Median (Min Max)	0 (0 3)	1 (0 4)	0.172
≥ 1 PD-Kardinalsymptom, n (%)	8 (57.1)	5 (71.4)	0.525
Rigor Score, Median (Min Max)	0 (0 1)	1 (0 2)	0.128
-beeinträchtigt, n (%)	3 (21.4)	4 (57.1)	0.102
Ruhetremor Score, Median (Min Max)	0 (0 0)	0 (0 0)	1.00
-beeinträchtigt, n (%)	0 (0)	0 (0)	1.00
Bradykinese Score, Median (Min Max)	1 (0 5)	2 (0 5)	0.689
-beeinträchtigt, n (%)	8 (57.1)	4 (57.1)	1.00
posturale Instabilität Score, Median (Min Max)	0 (0 0)	0 (0 0)	1.00
-beeinträchtigt, n (%)	0 (0)	0 (0)	1.00

Wie aus ► Tabelle 9 auf S.64 ersichtlich wird, ergaben sich auch in der klinischen Beurteilung des Armschwungs zwischen der RG_{mov+} und RG_{mov-} keine Unterschiede ($p > 0.05$). So wiesen in beiden Gruppen vergleichbar viele Probanden einen reduzierten Armschwung respektive einen intakten Armschwung auf. Auch bei der seitengetrenten Auswertung zeigte sich in keiner der beiden Gruppen eine Präferenz für ein vermindertes Mitschwingen des linken *oder* des rechten Armes beim Abgehen einer geraden Strecke ($p = 0.108$).

3 Ergebnisse

Tabelle 9: Beurteilung des Armschwungs in der Risikogruppe

Legende: n = Anzahl, % = Prozent, RG = Risikogruppe, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, p = Signifikanzniveau

Motorisches Leistungsprofil			
	Risikokohorte		p-Wert
	RG _{mov+}	RG _{mov-}	
Armschwung			
einseitig reduziert, n (%)	5 (35.7)	4 (57.1)	0.108
-rechtsseitig, n	5	2	
-linksseitig, n	0	2	
unauffällig, n (%)	9 (64.3)	3 (42.9)	

3.6 Nicht-motorisches Leistungsprofil

3.6.1 Geruchsempfinden

Die Prüfung des Geruchsinnes deckte keine Unterschiede innerhalb der Risikogruppe auf (S.65 ▶ Tabelle 10).

Neun (64.3%) Probanden der RG_{mov+} bzw. fünf (71.4%) der RG_{mov-}-Gruppe waren bei den Sniffin' Sticks auffällig, ein Gruppenunterschied zeigte sich nicht (p=0.743).

Ebenso verhielt es sich mit den Ergebnissen im UPSIT: Hier hatten neun (64.3%) Teilnehmer der RG_{mov+} und drei (42.9%) der RG_{mov-} ein auffällig pathologisches Gesamtergebnis (p=0.35). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Identifikationsleistung von Gerüchen in den beiden Subgruppen nicht unterschied.

3 Ergebnisse

Tabelle 10: Leistungsprofil der Risikogruppe in den Geruchsprüfungen

Legende: n = Anzahl, % = Prozent, RG = Risikogruppe, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, UPSIT = University Of Pennsylvania Smell Identification Test, p = Signifikanzniveau, Min = Minimum, Max = Maximum

Geruchsprüfung			
	Risikokohorte		p-Wert
	RG _{mov+}	RG _{mov-}	
Sniffin' Sticks			
korrekte Antworten, Median (Min Max)	7 (4 12)	8 (8 12)	0.149
< 75% korrekte Antworten, n (%)	9 (64.3)	5 (71.4)	0.743
UPSIT			
Gesamtscore, Median (Min Max)	26 (15 39)	31 (24 37)	0.128
Prozentrang, Median (Min Max)	13 (4 9)	22 (13 73)	0.224
< 16. Prozentrang, n (%)	9 (64.3)	3 (42.9)	0.350

3.6.2 Stimmungsauslenkung

Innerhalb der Risikokohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Vorliegens einer aktuellen Depression, genauso wenig wie in der Lebenszeitprävalenz für Depressionen.

Im BDI, der aktuelle Stimmungstiefs erfassen kann, waren jeweils 14.3% depressiv verstimmt und 85.7% euthym ($p=1$). Auch die im Median erreichte Punktzahl war auf einem vergleichbaren und somit nicht signifikant unterschiedlichen Niveau von 4.5 Punkten (1 – 17) bei der RG_{mov+} bzw. 3 Punkten (0 – 22) bei der RG_{mov-} ($p=0.535$).

Die ICD 10-Diagnosekriterien für aktuelle Depressionen lieferten für die aktuelle Stimmungslage ein ähnliches Ergebnis wie der BDI: Jeweils 14.3% der Probanden der Risikogruppe waren depressiv verstimmt und 85.7% wurden als euthym eingestuft. Ein signifikanter Unterschied bestand somit nicht zwischen den beiden Gruppen ($p=1$).

In der Lebenszeitprävalenz für Depressionen zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied: So litten bisher vier von 14 (28.6%) der RG_{mov+}-Probanden in ihrem Leben an einer Depression, in der RG_{mov-}-Gruppe sind es vier von 7 (42.9%), was im Gruppenvergleich einem p-Wert von 1 und somit keinem signifikanten Unterschied entspricht (S.66 ▶ Tabelle 11).

3 Ergebnisse

Tabelle 11: Prävalenz von Depressionen innerhalb der Risikogruppe

Legende: n = Anzahl, % = Prozent, RG = Risikogruppe, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, ICD 10 = Internationale Klassifikationen der Krankheiten - 10. Version, BDI = Beck's Depression Inventory, Pkte = Punkte, p = Signifikanzniveau, Min = Minimum, Max = Maximum

Depressionen			
	Risikokohorte		p-Wert
	RG _{mov+}	RG _{mov-}	
aktuelle Depression – BDI			
BDI Gesamtscore, Median (Min Max)	4.5 (1 17)	3 (0 22)	0.535
euthym, n (%)	12 (85.7)	6 (85.7)	1.00
depressive Verstimmung, n (%)	2 (14.3)	1 (14.3)	
manifest depressiv, n (%)	0 (0)	0 (0)	
aktuelle Depression - ICD 10			
euthym, n (%)	12 (85.7)	6 (85.7)	1.00
depressiv, n (%)	2 (14.3)	1 (14.3)	
-leicht, n (%)	0 (0)	0 (0)	
-mittelgradig, n (%)	2 (14.3)	1 (14.3)	
-schwer ohne Psychose, n (%)	0 (0)	0 (0)	
-schwer mit Psychose, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Lebenszeitprävalenz – ICD 10			
euthym, n (%)	10 (71.4)	4 (57.1)	1.00
depressiv, n (%)	4 (28.6)	3 (42.9)	
-leicht, n (%)	0 (0)	1 (14.3)	
-mittelgradig, n (%)	3 (21.4)	0 (0)	
-schwer ohne Psychose, n (%)	1 (7.1)	2 (28.6)	
-schwer mit Psychose, n (%)	0 (0)	0 (0)	

3.6.3 Autonome Funktionen

In Hinsicht auf autonome Dysregulationen ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Risikogruppen.

So zeigten sich keine Unterschiede in den gemessenen Blutdruckwerten in Ruhe oder nach 2 Minuten Stehen (Signifikanzniveaus des systolischen, diastolischen Blutdruckwertes sowie der Herzfrequenz jeweils >0.05). Die Variabilität zwischen den beiden Untersuchungsbedingungen war ebenfalls zwischen RG_{mov+} und RG_{mov-} vergleichbar. Beide Personengruppen berichteten gleich häufig über Schwindelattacken während der Aufgabe (RG_{mov+} 28.6%, RG_{mov-} 57.1%, p=0.204).

3 Ergebnisse

Anamnestische Befragungen zu der Häufigkeit und Schwere von orthostatischen Auffälligkeiten ($p=0.204$), Miktionsstörungen ($p=0.35$), Verlust der Libido ($p=0.306$) und Obstipationen ($p=1.00$) ergaben keine bedeutsamen Gruppenunterschiede. Ein Überblick der Ergebnisse zeigt ▶ Tabelle 12 auf Seite 67.

Tabelle 12: Autonome Funktionen innerhalb der Risikogruppe

Legende: n = Anzahl, % = Prozent, RG = Risikogruppe, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, RR_{sys} = systolischer Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), RR_{dia} = diastolischer Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), HF = Herzfrequenz gemessen in Schlägen pro Minute, UMSARS = Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, p = Signifikanzniveau, Min = Minimum, Max = Maximum

Autonome Funktionen			
	Risikokohorte		p-Wert
	RG _{mov+}	RG _{mov-}	
Orthostatische Dysfunktion			
RR _{sys} liegend, Median (Spannweite)	130 (66)	130 (24)	0.842
RR _{dia} liegend, Median (Spannweite)	80 (39)	82 (7)	0.905
HF liegend, Median (Spannweite)	76 (45)	70 (19)	0.266
RR _{sys} stehend, Median (Spannweite)	129 (76)	127 (37)	0.662
RR _{dia} stehend, Median (Spannweite)	90 (34)	80 (13)	0.074
HF stehend, Median (Spannweite)	80 (59)	75 (21)	0.361
Differenz RR _{sys} , Median (Spannweite)	3 (36)	2 (28)	0.812
Differenz RR _{dia} , Median (Spannweite)	2 (29)	4 (19)	0.743
orthostatisch dysreguliert, n (%)	4 (28.6)	4 (57.1)	0.204
-UMSARS III auffällig, n (%)	1 (7.1)	1 (14.3)	1.00
-UMSARS I, Item 9 auffällig, n (%)	3 (21.4)	4 (57.1)	0.102
Miktionsstörung			
UMSARS I, Item 10 auffällig, n (%)	7 (50.0)	2 (28.6)	0.350
Sexuelle Dysfunktion			
UMSARS I, Item 11 auffällig, n (%)	3 (21.4)	3 (42.9)	0.306
Obstipation			
UMSARS I, Item 12 auffällig, n (%)	4 (28.6)	2 (28.6)	1.00

3.6.4 Schlafqualität

Bezüglich der beurteilten Schlafqualität und den Aussagen zu möglichen allgemeinen Schlafstörungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der Risikogruppe (PDSS Werte mit ein Signifikanzniveau von jeweils >0.05 , vergleiche S.68 ▶ Tabelle 13).

3 Ergebnisse

Die Befragung nach Symptomen, die auf eine REM-Schlaf Störung hinweisen können, unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den beiden RG Untergruppen (p=0.469).

Tabelle 13: Schlafstörungen innerhalb der Risikogruppe

Legende: n = Anzahl, % = Prozent, RG = Risikogruppe, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, PDSS = Parkinson's Disease sleep scale, RSBDSQ = REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire, p = Signifikanzniveau, Min = Minimum, Max = Maximum

Schlaf			
	Risikokohorte		p-Wert
	RG _{mov+}	RG _{mov-}	
PDSS			
auffällig ⁴ im PDSS, n (%)	6 (42.9)	1 (14.3)	0.190
-allgemeine Schlafqualität, n (%)	2 (14.3)	0 (0)	0.293
-Einschlafstörungen, n (%)	2 (14.3)	0 (0)	0.293
-Durchschlafstörung, n (%)	6 (42.9)	1 (14.3)	0.190
RSBDSQ			
RSBDSQ-Gesamtscore, Median (Min Max)	1,5 (0 6)	2 (0 3)	0.689
auffällig, n (%)	1 (7.1)	0 (0)	0.469

3.6.5 Kognitives Profil

Wie in ► Tabelle 14 auf Seite 71 zusammengefasst, wurden die beiden Subgruppen RG_{mov+} und RG_{mov-} bezüglich der erzielten Testleistungen in den neuropsychologischen Verfahren verglichen.

Zum einen wurden die in den Untersuchungen erreichten Leistungen im Median gegenübergestellt [Spalte „Median (Spannweite)“], zum anderen wurde auch die Anzahl jener Probanden miteinander verglichen, deren Leistung sich im jeweiligen Test unterhalb des 16. Prozentranges befand und damit als auffällig zu werten waren [Spalte „n (%) < 16. Prozentrang“].

Nachfolgend sind die Ergebnisse gemäß der in den Tests abgebildeten Funktionen zusammengefasst. Da sich beide Gruppen nicht im allgemeinen kogniti-

⁴ Mehrfachnennungen waren möglich.

3 Ergebnisse

ven Leistungsniveau unterschieden ($p > 0.05$), war die Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben.

So zeigte sich in den Tests, welche die Aufmerksamkeit untersuchten, ein vergleichbares Ergebnis innerhalb beider Subgruppen der Risikokohorte. Dies gilt sowohl für die Mediane der erreichten Punkte, als auch für die Anzahl der Personen, die ein auffälliges Testergebnis vorzuweisen hatten (p durchgängig > 0.05).

Ebenso verhielt es sich in den Untersuchungen zur Psychomotorik: Keine der beiden Untergruppen war im Vergleich besonders erfolgreich oder schlecht, sodass sich die Ergebnisse bezüglich Mediane der erreichten Punkte und Anzahl auffälliger Probanden nicht signifikant unterscheiden (p ebenfalls durchgängig > 0.05).

Gleiches gilt für die Testbatterien, die das allgemein kognitive Leistungsniveau, die Zahlenspanne, das Gedächtnis und die konstruktive Praxis der Probanden untersuchten: Bei durchweg nicht-signifikanten p -Werten > 0.05 sind die erreichten Leistung nicht unterschiedlich.

Völlig anders hingegen die Situation bei einer Untersuchung, welche die Exekutivfunktionen bewertet. Während die Werte für erbrachte Leistungen und auffällige Probanden im Tower of London, Trail making Test B/A und FWIT nicht unterschiedlich sind (p -Werte jeweils > 0.05), zeigte sich im Trail making Test B, dass jene Probanden der Risikokohorte, die in der Bewegungsanalyse als „parkinsonassoziiert“ deklariert wurden, für das Lösen dieser Aufgabe im Median signifikant *mehr* Zeit in Anspruch nehmen mussten als die Probanden der Risikogruppe, die als „nicht-parkinsonassoziiert“ detektiert wurden ($p=0.046$). Andersherum ausgedrückt konnten die Probanden der RG_{mov-} diese Aufgabe signifikant *schneller* lösen als die Kohorte der RG_{mov+} , was in ► Abbildung 15 auf Seite 70 veranschaulicht wird.

Während sich die benötigte Lösungszeit im Median um fast 20 Sekunden signifikant unterschied, waren wiederum vergleichbar viele Probanden gemessen am 16.Prozentintervall auffällig ($p=0.469$).

3 Ergebnisse

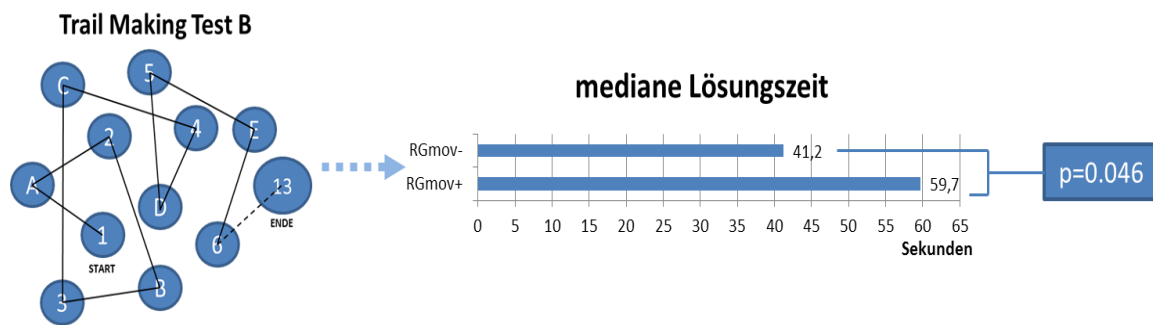


Abbildung 15: Vergleich der Risikogruppe im Trail Making Test B

Legende: RG = Risikogruppe, mov+ = parkinsonassoziertes Bewegungsmuster, mov- = nicht parkinsonassoziertes Bewegungsmuster, p = Signifikanzniveau

3 Ergebnisse

Tabelle 14: Neuropsychologische Testung innerhalb der Risikogruppe

Legende: n = Anzahl, % = Prozent, RG = Risikogruppe, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, LPS-K= Leistungsprüfungssystem Kurzversion, U-6 = Untertest 6, ZS = Zahlenspanne, FWIT = Farbe-Wort-Interferenz-Test, FWL = Lesewert des STROOP, FSB = Benennungswert des STROOP, TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, LOG = Logisches Gedächtnis, CVLT = California Verbal Learning Test, PR = Prozentrang

Neuropsychologische Testung						
	Median (Spannweite)			n (%) < 16. Prozentrang		
	Risikokohorte		p-Wert	Risikokohorte		p-Wert
	RG _{mov+}	RG _{mov-}		RG _{mov+}	RG _{mov-}	
allgemein kognitives Leistungsniveau						
LPS 50 +	117 (104)	159 (70)	0.067	2 (14.3)	0 (0)	0.293
Exekutivfunktionen						
Tower of London	17 (8)	15 (6)	0.659	1 (7.1)	0 (0)	0.502
Trail making Test B	59.7 (89.2)	41.7 (41.2)	0.046	1 (7.1)	0 (0)	0.469
Trail making Test B/A	1.9 (2.1)	1.8 (1.8)	0.856	1 (7.1)	0 (0)	0.469
FWIT	71.2 (54.9)	68.5 (32.8)	0.743	4 (28.6)	2 (28.6)	1.00
Aufmerksamkeit						
TAP-alertness	0.038 (0.46)	0.72 (0.18)	0.360	3 (21.4)	0 (0)	0.186
TAP-geteilte Aufmerksamkeit	704 (431)	733 (309)	1.00	3 (21.4)	2 (28.6)	0.717
Psychomotorik						
Trail Making Test A	31.1 (37.7)	24 (41)	0.110	1 (7.1)	1 (14.3)	0.599
FWIT – FWL	29.8 (21.1)	30.8 (12.4)	0.360	4 (28.6)	2 (28.6)	1.00
FWIT – FSB	49.35 (36.6)	50.1 (17.3)	0.689	6 (42.9)	4 (57.1)	0.537
LPS-K: U-6, verbale Flüssigkeit	36 (42)	37 (12)	1.00	1 (7.1)	0 (0)	0.469
Zahlenspanne						
ZS vorwärts	8 (7)	8 (5)	0.856	1 (7.1)	0 (0)	0.469
ZS rückwärts	6 (16)	7 (5)	0.689	4 (28.6)	1 (14.3)	0.469
Gedächtnis						
LOG I	26.5 (28)	23 (24)	0.585	2 (14.3)	3 (42.9)	0.147
LOG II	20 (26)	19 (20)	0.799	4 (28.6)	3 (42.9)	0.513
CVLT	46.5 (36)	49 (22)	0.535	4 (28.6)	1 (14.3)	0.399
konstruktive Praxis						
Mosaik Test	31 (28)	38 (26)	0.322	0 (0)	0 (0)	1.00
Scores der untersuchten Funktionen						
Exekutivfunktionenscore	0 (75)	0 (25)	1.00	4 (28.6)	2 (28.6)	0.831
Aufmerksamkeitsscore	0 (100)	0 (50)	0.913	4 (28.6)	2 (28.6)	1.00
Zahlenspannenscore	0 (100)	0 (50)	0.585	4 (28.6)	1 (14.3)	0.350
Psychomotorikscore	12.5 (100)	25 (75)	0.636	7 (50)	5 (71.4)	0.350
Gedächtnisscore	0 (100)	0 (100)	0.488	4 (28.6)	3 (42.9)	0.513
Visokonstruktionscore	0 (0)	0 (0)	1.00	0 (0)	0 (0)	1.00
Gesamtscore	12.5 (75)	18.75 (25)	0.547	5.5 (33)	4.5 (30)	0.64

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob bei Probanden einer Risikokohorte für PD quantitative motorische Auffälligkeiten vorliegen, die charakteristisch für einen vollends ausgebildeten Morbus Parkinson sind. In einem zweiten Schritt wurde der klinische Phänotyp der Personen mit und ohne parkinsonassoziier-tem Bewegungsmuster verglichen. Insgesamt 14 von 21 Probanden sprach die dreidimensionale Bewegungsanalyse ein „parkinsonassoziertes Bewegungsmuster“ mov+ zu. Personen der Risikogruppe mit und ohne parkinsonassoziier-ten Merkmalen unterschieden sich in Aufgaben zur Evaluation der psychomoto-rischen Fertigkeiten und den Exekutivfunktionen.

In einem ersten Schritt wurde daher geprüft, inwieweit der maßgeblich auf der Bewegungsanalyse basierende Klassifikator valide zwischen PD Patienten und Kontrollen unterscheiden kann. Hierbei konnte bestätigt werden, dass alle Teil-nehmer der Kontrollgruppe auch dem nicht-parkinsonassozierten Bewegungsmuster mov- zugeteilt wurden. Lediglich ein Patient mit PD (6.3%) wurde als unauffällig in seinen Bewegungen eingestuft, den restlichen an Parkinson Er-krankten ordnete der Klassifikator das parkinsonassozierte Bewegungsmuster zu. Hiermit konnten die in einer anderen Kohorte evaluierten Vordaten in dieser Kohorte erneut verifiziert und validiert werden. Es ist folglich davon auszuge-hen, dass der Klassifikator zuverlässig und sicher ein parkinsonassoziertes Bewegungsmuster bei Parkinsonkranken und ein unauffälliges Bewegungsmus-ter bei Gesunden erkennt (vergleiche auch ▶ Interpretation der Güte des Klassi-fikators ab Seite 72).

4.1 Interpretation der Güte des Klassifikators

Vor Durchführung eines Gruppenvergleichs innerhalb der Risikokohorte galt es die Güte der dreidimensionalen Bewegungsanalyse respektive die Sensitivität und Spezifität des Klassifikators kritisch zu hinterfragen.

Wie im Abschnitt ▶ Sensitivität und Spezifität der Bewegungsanalyse auf Seite 60 geschildert, wurden alle 15 Kontrollprobanden in der Kinematik als unauffäl-lig eingestuft. Insgesamt wurden 15 von 16 Parkinsonkranken als auffällig in

4 Diskussion

ihrem Bewegungsmuster klassifiziert. Lediglich einem Parkinsonpatienten wurde das nicht-parkinsonassoziierte Bewegungsmuster (mov-) zugesprochen, was einer Sensitivität von 93.75% und einer Spezifität von 100% entspricht. Der positive prädiktive Wert (*„ist ein Proband, der als parkinsonassoziiert eingestuft wird, auch wirklich an Parkinson erkrankt?“*) lag bei 1. Der negative prädiktive Wert (*„ist ein Proband, der als nicht-parkinsonassoziiert eingestuft wird, auch wirklich eine gesunde Kontrolle?“*) lag bei 93.3%.

Diese Werte ähneln der ermittelten Sensitivität (94.4%) bzw. Spezifität (96.7%) aus Voranalysen zu der vorliegenden Arbeit (Ilg W, 2011).

Somit kann der Klassifikator reproduzierbar zwischen parkinsonassoziierten und nicht-parkinsonassoziierten Bewegungsbildern differenzieren. Aufgrund dieser hohen Zuverlässigkeit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der RG valide interpretierbar sind.

In der Literatur gibt es nur wenig vergleichbare Arbeiten und somit wenig vergleichbare Aussagen bezüglich der Stärke des verwendeten Klassifikators. Das und Kollegen (2011) nutzten ebenfalls eine lernfähige Bewegungssoftware, wendeten diese jedoch im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit bei Parkinsonkranken in einem weit fortgeschrittenen Hoehn-und-Yahr Stadium mit Tiefenhirnstimulatoren an und konnten so eine Trennschärfe von bis 90% für schwache bzw. stärkere motorische Parkinsonsymptome erzielen (Das et al., 2011), was annähernd der Trennschärfe unseres Klassifikators entspricht.

Einen weiteren indirekten Hinweis für die gute Trennschärfe des verwendeten Klassifikators bezüglich eines auffälligen oder unauffälligen Bewegungsmusters und dafür, dass die hier untersuchte Risikokohorte tatsächlich motorisch eingeschränkte Probanden in sich birgt, liefern Maetzler und Kollegen (2012):

Sie untersuchten im Rahmen der vorliegenden Studie *dieselbe* Risikokohorte mittels eines Accelerometers bezüglich Gleichgewichtsstörungen im zweibeinigen Stand. Grundlage dieser Untersuchung waren Daten von Mancini und Kollegen (2011), welche bei unbehandelten Parkinsonpatienten in einem frühen Krankheitsstadium mit Hilfe des Accelerometers Unsicherheiten im zweibeinigen Stand nachweisen konnten (Mancini et al., 2011). So sollten die Risikoprobanden bei Maetzler und Mitarbeitern für 30 Sekunden aufrecht und bewe-

gungslos stillstehen. Im Verlauf der Untersuchung wurde die Aufgabe durch Augenschluss und Veränderung des vormals festen Untergrundes erschwert. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass die Risikokohorte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vor allem unter den erschwerten Bedingungen zunehmend Balanceprobleme bekam und sich die gemessenen Werte denen von Parkinsonkranken annäherten, während die *klinische* Bewertung der Motorik, insbesondere der posturalen Instabilität, durch den UPDRS III den Probanden der Risikogruppe keine Auffälligkeiten attestierte (Maetzler et al., 2012). Folger lässt sich aus dieser Beobachtung, dass wie bereits oben erwähnt, erst mit Hilfe von computergestützten Bewegungsanalysen, in diesem Fall dem Accelerometer, bei Risikoprobanden pathologisch veränderte Bewegungen detektiert werden können, die dem erfahrenen Neurologen in der klinischen Untersuchung nicht als auffällig erscheinen. Zudem unterstreicht es das Ergebnis der dreidimensionalen Bewegungsanalyse insofern, dass durch das Accelerometer auch in einer zweiten kinematischen Bewertung subtile Bewegungsveränderungen in der Risikokohorte aufgedeckt wurden.

Wie sind nun die vorliegenden Ergebnisse in Rahmen der vorliegenden Literatur zu werten, wo meist ein umgekehrter Weg gegangen wird: Es werden isoliert Bewegungen von Parkinsonkranken und Gesunden aufgezeichnet und anschließend herausgearbeitet, in welchen Bewegungen sie sich wie unterscheiden – es handelt sich somit um rein deskriptive Ergebnisse, die nicht auf unbekannte Bewegungen angewendet werden können. So suchten Lewek und Kollegen mittels dreidimensionalen Armschwanganalysen Unterschiede zwischen Parkinsonkranken in einem frühen Krankheitsstadium (maximale Erkrankungsdauer 3 Jahre und maximales Hoehn und Yahr Stadium 2) und gesunden Kontrollen. Als Ergebnis zeigte sich ein Unterschied in der Armschwungsymmetrie zwischen beiden Gruppen (Lewek et al., 2010). Carpinella und Mitarbeiter zeigten auf diese Weise bei Parkinsonpatienten mit einem Hoehn und Yahr Stadium von maximal 2 eine reduzierte Laufgeschwindigkeit und einen vergrößerten Wenderadius im Gegensatz zu gesunden Kontrollen (Carpinella et al., 2007). Zu dem gleichen Ergebnis bezüglich der Laufgeschwindigkeit kam eine Arbeitsgruppe aus Israel. Sie benutzte ein computergestütztes System um wäh-

4 Diskussion

rend des Laufens den Druck unter Schuhsohlen von Kontroll- und Parkinsonprobanden zu ermitteln um diese Daten anschließend softwaregestützt auszuwerten (Baltadjieva et al., 2006).

Erneut bleibt zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines idiopathischen PD berücksichtigt wurden.

Quantitative Verfahren zur Detektion von Bewegungseinschränkungen wurden bisher nur in Personen mit genetischen Mutationen betrachtet. So untersuchten Mirelman und Kollegen (2011) mit Hilfe eines Accelerometers und klinischen Skalen Bewegungen von asymptomatischen LRRK2 (Leucine-rich-repeat-kinase 2) – Genträgern im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es ist bekannt, dass LRRK2 – Genträger ein bis zu 20-fach höheres Risiko besitzen an Morbus Parkinson zu erkranken als Nicht-Genträger (Thaler et al., 2009, Hulihan et al., 2008, Goldwurm et al., 2007). Das Ergebnis der Studie zeigte, dass sich *klinisch* keine motorischen Unterschiede zwischen den asymptomatischen LRRK2-Genträger und den Kontrollen präsentierten, während die Bewegungsanalyse hingegen sehr wohl Differenzen aufzeigte. Gerade bei komplexen Bewegungen wie schnellem Gehen und kombinierten Aufgaben wie Gehen mit zeitgleichem Lösen von Kopfrechenaufgaben wiesen LRRK2-Genträger signifikante Abweichungen in der Schrittfolge („stride time variability“) im Vergleich zu den Kontrollpersonen auf (Mirelman et al., 2011). Bezogen auf die Gruppe der Parkinsonpatienten beträgt der Anteil der Personen mit einem primär genetischen Risikofaktor lediglich ca. 5 bis 10% (Lesage and Brice, 2009). Somit repräsentiert diese Gruppe nur einen geringen Personenanteil innerhalb der Parkinsongruppe. Fraglich bleibt, inwieweit der Verlauf der Prodromalphase der Personen mit einer primär genetischen Disposition für einen PD repräsentativ für den Verlauf der Prodromalphase idiopathischer Parkinsonpatienten ist.

Jedoch belegen die Studienergebnisse von Mirelman und Mitarbeitern sowie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Schlussfolgerung, dass minimale Bewegungsauffälligkeiten sich nicht immer klinisch erfassen lassen. Dass die motorische Prüfung anhand des UPDRS zu subjektiv geprägt sei, wurde bereits von Haaxma und Kollegen (2008) kritisiert. Sie präferieren stattdessen den „ti-

med motor test“ (TMT) ergänzend zu den klinischen Skalen (Haaxma et al., 2008). Zum anderen zeigt sich an dieser Stelle die Notwendigkeit quantitative kinematische Verfahren einzusetzen, um die Motorik in der Prodromalphase des Morbus Parkinson zu charakterisieren. Wo etablierte klinische Verfahren „blind“ für subtile Veränderungen, in unserem Fall motorische, sind, kann die computergestützte Bewegungsanalyse als „missing link“ zur Erkennung des Übergangs von „gesund“ über „leicht betroffen“ zu „manifest erkrankt“ dienen.

4.2 Interpretation der Ergebnisse: Vergleich der Risikogruppe untereinander

Da bereits im Vorabschnitt die Güte des Klassifikators als valide beurteilt wurde, widmet sich dieser Abschnitt der phänotypischen Charakterisierung der in der Kinematik differenzierten Subgruppen der Risikokohorte.

Von den 21 teilnehmenden Risikoprobanden wurden 14 als „parkinsonassoziiert“ (RG_{mov+}) und sieben als „nicht-parkinsonassoziiert“ (RG_{mov-}) klassifiziert; ein heterogenes Ergebnis.

In der Gegenüberstellung der klinischen Merkmale zeigte sich lediglich in einem Test zum Aufgabenwechsel (Trail Making Test B) ein Leistungsunterschied zwischen den Subgruppen: Die als RG_{mov+} klassifizierten Probanden benötigten signifikant mehr Zeit zur Lösung des Tests als Personen der RG_{mov-} . Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die RG_{mov+} Gruppe mehr Schwierigkeiten hatte zwischen unterschiedlichen Aufgaben zu wechseln.

In den weiteren untersuchten Merkmalen und in der klinischen Prüfung der Motorik waren die beiden RG vergleichbar bzw. ließ sich kein statistischer Unterschied feststellen.

Entwickelt wurde der Trail Making Test um kognitive Funktionen, hier im Besonderen die Exekutivfunktion, zu beurteilen (Lezak, 1995). Testteil B unterscheidet sich von Testteil A dergestalt, dass er länger (mehr zu verbindende Elemente) und schwerer (alternierende Verbindung von Zahlen bzw. Buchstaben) ist. Im Testteil B muss der Proband somit länger die Konzentration aufrechterhalten und *parallel* Zahlen- und Buchstabenfolgen beurteilen und diese dann korrekt zu verbinden. Der Trail Making Test B ist demnach anspruchsvol-

4 Diskussion

ler und kann feinere Unterschiede in der Exekutivfunktion und zusätzlich der Psychomotorik aufzeigen (Arbuthnott and Frank, 2000). Die anderen verwendeten Untersuchungen zur Bewertung der Exekutivfunktion (Tower of London und Farb-Wechsel-Interferenz-Test) erfordern keine parallele Verarbeitung zweier gleichwertiger Aufgaben (Dual-tasking). Der Proband muss sich stets nur auf eine Problemstellung konzentrieren.

Daraus folgernd lässt sich ableiten, dass der Effekt der verminderten Exekutivfunktion zwischen der RG_{mov+} und der RG_{mov-} erst zu Tage tritt, sobald der Schwierigkeitsgrad der zu lösenden Aufgaben steigt bzw. wenn der Anspruch an die exekutiv-psychomotorische Fähigkeiten erhöht wird.

Unter Berücksichtigung des in der Einleitung genauer ausgeführten Modells nach Braak (siehe Seite 5 ▶ Das Braak Modell) wird nachfolgend die phänotypische Charakterisierung der Risikokohorte diskutiert.

Aufgrund der Vorselektion der teilnehmenden Personen, stets unter der Annahme man habe wirklich eine Risikokohorte für PD untersucht, würde man die Probanden der RG rein phänotypisch unterhalb des 3. Braak-Stadiums in der „Parkinsonentwicklung“ einordnen; unterhalb des 3. Braak-Stadiums deshalb, da erst ab diesem Stadium die krankheitsdefinierenden motorischen Symptome eines Morbus Parkinson klinisch sichtbar werden. Demnach kann man der Risikokohorte in das 2. Braak-Stadium gruppieren, was prinzipiell den Einschlusskriterien für die RG entspricht. Illustriert wird dies auf Seite 78 in ▶ Abbildung 16.

4 Diskussion

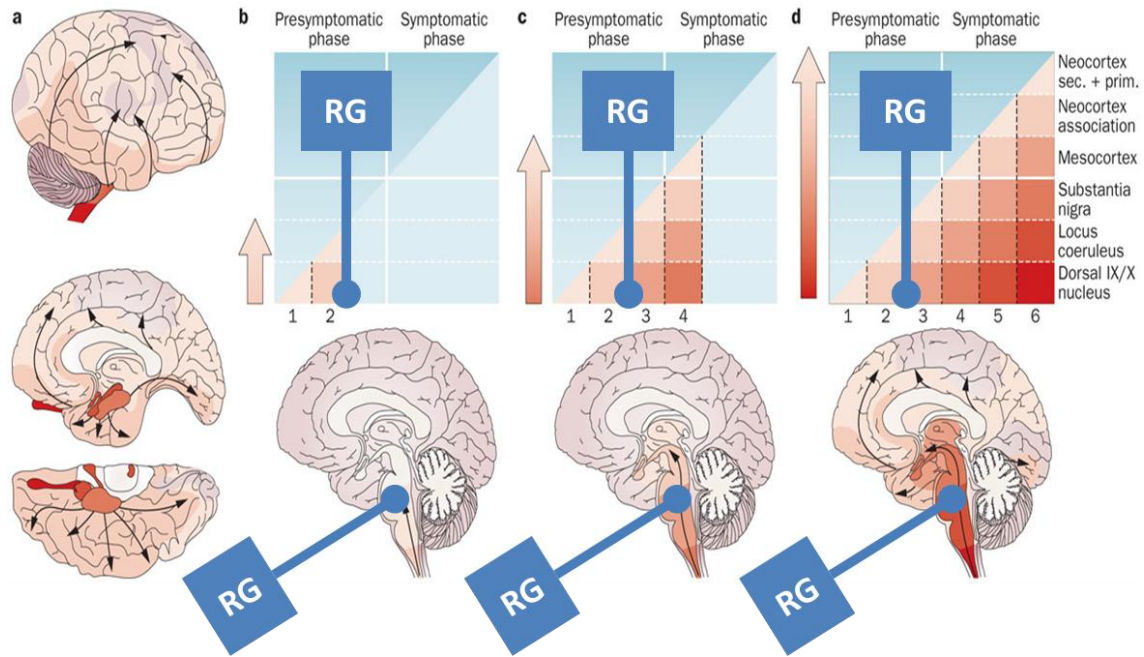


Abbildung 16: Schematische Einordnung der Risikogruppe im Braak-Modell

Legende: RG = Risikogruppe, prim. = primary, sec. = secondary

Dargestellt sind aufsteigende α -Synucleinablagerungen der unterschiedlichen Hirnregionen den 6 Braak-Stadien entsprechend, aufgeteilt in eine prämotorische und motorische Phase des Morbus Parkinson. Modifiziert wurde die von Goedert und Kollegen (Goedert et al., 2013) stammende Grafik durch die hellblauen „RG“-Markierungen, welche schematisch die allgemeine Einordnung der Risikogruppe (RG_{mov+} und RG_{mov-}) anhand der Braak-Stadien symbolisieren sollen. Zur weiteren Differenzierung der RG_{mov+} bzw. der RG_{mov-} sei auf Abbildung 17 auf Seite 80 verwiesen.

Quelle: Goedert und Kollegen (Goedert et al., 2013)

Aufgrund der Analyse des Bewegungsprofils der Risikokohorte wurde eine weitere Subklassifikation vorgenommen. Diese teilt die Risikogruppe in Personen mit und ohne motorische Beteiligung ein. Dadurch erfährt die RG_{mov+} eine Aufwertung in den Braak-Stadien:

Sie könnte sich bereits in einem weiter fortgeschrittenen Übergangsstadium zwischen Stadium 2 und Stadium 3 befinden als die RG_{mov-}. Hinweis dafür ist zum einen die parkinsonassoziierte Einstufung in der Kinematik: Das Bewegungsmuster der RG_{mov+} ähnelt nach Auswertung durch den Klassifikator bereits denen eines Parkinsonkranken. Zum anderen zeigt der diffizilere Trail Making Test B eine Exekutivleistung und Psychomotorik, die sich ebenso wie das Bewegungsmuster von der RG_{mov-} zum Negativen hin unterscheidet und einen

4 Diskussion

kleinen, aber feinen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen unterstreicht. Beides ist mit den lokoregionären Beeinträchtigungen im Braak-Stadium 2 vereinbar: Minimale motorische Parkinsonsymptome (Kinematik!) und Minderung der Exekutivfunktion/Psychomotorik (Trail Making B). Dass sich die zwei Gruppen RG_{mov+} / RG_{mov-} ausschließlich in einem Test unterscheiden, der hohe Ansprüche an das kognitive exekutive Niveau stellt, also gut zur weiteren Differenzierung dient, könnte nach Braak so erklärt werden, dass *beide* Gruppen in der Entstehung des Morbus Parkinson bereits Stadium 1 und teilweise 2 gleichartig durchschritten haben, somit dieselben Ausfälle und konsequenter Weise *keine* Unterschiede in Untersuchungen wie Geruchsbeurteilung, Vegetativum und Bildgebung aufzeigen, sondern eben nur in den minimalen, subtilen Bewegungen und der höheren Anforderung an kognitive Prozesse Unterschiede aufweisen. Siehe hierzu Seite 80 ► Abbildung 17.

4 Diskussion

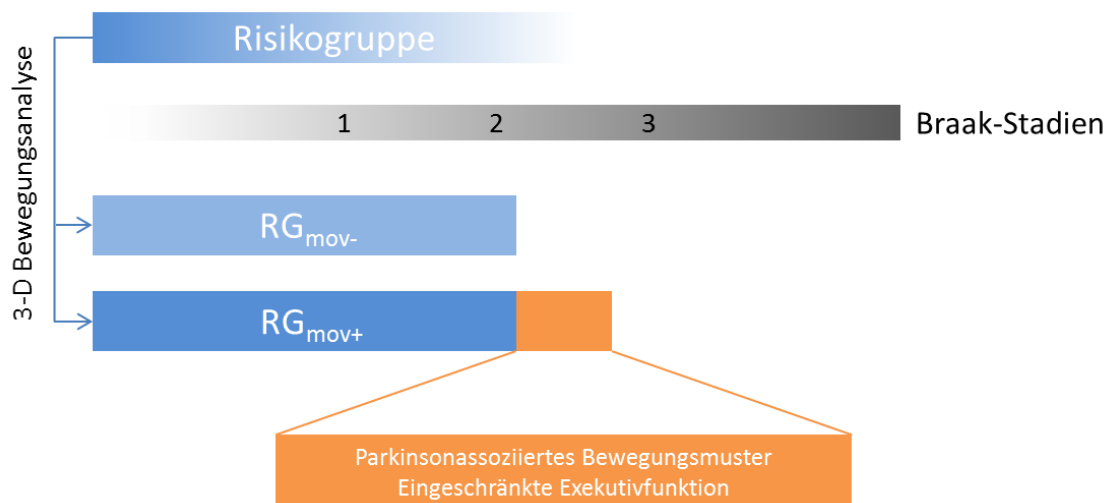


Abbildung 17: Unterschiede in der Krankheitsprogression beider Risikogruppen im Braak-Modell

Legende: 3-D = dreidimensional, RG = Risikogruppe, mov+ = parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster, mov- = nicht-parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster

Schematisch dargestellt ist der mögliche Unterschied zwischen RG_{mov+} und RG_{mov-} in der Krankheitsprogression eines Morbus Parkinson nach Braak. Die RG_{mov+} scheint sich auf Grund der Ergebnisse in der Bewegungsanalyse und des Trail Making Test B näher am klinisch manifesten Stadium 3 der Parkinson'schen Erkrankung zu befinden als die RG_{mov-} . Dieser Unterschied wird durch den orangenen Balken symbolisiert. Die gleichlangen blauen Balken der RG_{mov+} und RG_{mov-} sollen symbolisch die vergleichbaren Ergebnisse in den restlichen klinischen Untersuchungen und somit die Gemeinsamkeiten dieser beiden Gruppen darstellen.

Demnach kann tatsächlich davon ausgegangen werden, dass es durch die kinematische Analyse gelungen ist die ohnehin schon sehr selektionierte Risikogruppe für Morbus Parkinson weiter zu verfeinern. Die RG_{mov+} scheint der RG_{mov-} in der Krankheitsentwicklung voraus zu sein! Bzw. muss auch die Möglichkeit erwähnt werden, dass nicht jeder Proband mit einer Kumulation von Risikomerkmale letztendlich einen PD entwickelt – abzuwarten bleibt, ob die RG_{mov-} eben jene Kohorte darstellt, in denen ein Auftreten der Parkinson'schen Erkrankung unwahrscheinlicher ist. Den Beweis für diese Thesen kann allerdings nur die Zeit (oder eine Obduktion) liefern: Primär handelt es sich bei den erhobenen Daten um einen Querschnitt, also um einen punktuellen Einblick in die klinischen Leistungen verschiedener Probanden. Umso interessanter werden die Längsschnittergebnisse: Erkranken die Probanden der RG_{mov+} früher in einer definierten Zeiteinheit an PD als die Teilnehmer der RG_{mov-} ? Erkranken die Probanden der RG_{mov-} insgesamt seltener an PD als die Teilnehmer der

4 Diskussion

RG_{mov+}? Diese Umstände würden die kinematische Bewegungsanalyse als wichtiges Instrument in der Früherkennung der Parkinson'schen Erkrankung etablieren. Es stünde ein Verfahren zur Verfügung, welches eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist um deren Verlauf in der Krankheitsentwicklung bei Risikoprobanden zueinander in Relation zu setzen. Diese neuen Einsichten würden für den potentiellen Patienten und den (in Zukunft neuroprotektiv?) behandelnden Arzt wichtige Informationen darstellen und die bisherige Diagnostik zur Früherkennung sinnvoll ergänzen.

Stützende Hinweise, dass in der RG_{mov+} Gruppe möglicherweise ein weiter fortgeschrittener neurodegenerativer Prozess vorliegt, bietet eine Arbeit von Adler und Kollegen (2010). Seine Arbeitsgruppe autopsierte 277 Verstorbene in Hinblick auf zufällige zerebrale Lewykörperablagerungen (ILBD: Incidental Lewy Body Disease) und verglich deren Leistungen zu Lebzeiten (maximal 3 Jahre prämortem) in Motorik, Geruchssinn und Kognition mit denen von Personen, deren Gehirne frei von Lewy-Körperchen waren. Ausschlusskriterium für die ILBD-Kohorte waren unter anderem ein Morbus Parkinson und eine Demenz. Von den Lewy-Körperchen befallen waren nach der „Unified Staging System for Lewy Body Disorders“ Klassifikation zweimal isoliert der olfaktorische Bulbus, neunmal isoliert das Stammhirn (Medulla oblongata, Locus coeruleus, und Substantia nigra), einmal das limbische System und dreimal kombiniert das limbische System und das Stammhirn, nie jedoch der Neokortex. Die Motorik wurde klinisch u.a. anhand des UPDRS untersucht, der Geruchssinn durch den UPSIT geprüft, die Kognition u.a. mittels Zahlenspanne, Farb-Wort-Interferenztest und Trail Making Test getestet. Ergebnis dieser Studie war, dass sich die 15-köpfige ILBD- und Kontrollkohorte nur in Bezug auf die Geruchsleistung und kognitiv nur im Bereich des Trail Making Test B zu Ungunsten der ILBD-Gruppe unterschieden, während die klinische Beurteilung der Bewegungen keine Unterschiede ergab. ILBD-Patienten brauchten für den Trail Making Test B signifikant mehr Zeit als gesunde Kontrollen und konnten im UPSIT signifikant weniger Gerüche korrekt benennen (Adler et al., 2010).

Auch wir gehen davon aus (vitale) Probanden zu untersuchen, in deren Gehirnen sich u.a. nach Braaks Theorie zur Pathogenese des Morbus Parkinson

4 Diskussion

Lewy-Körperchen ablagern – der definitive Beweis für diese These kann nur histopathologisch und postmortal erfolgen. Dennoch ergänzen sich die Ergebnisse beider Studien derart, dass prinzipiell dasselbe Probandenkollektiv mit demselben Ergebnis untersucht wurde: Bei Probanden, die bereits Lewy-Körperchen bis maximal Braak-Stadium 3 aufweisen und (noch) keinen Morbus Parkinson entwickelt haben, gibt es *klinisch* keine Unterschiede bezüglich der Motorik im Vergleich zu Gesunden. Allerdings sind Geruchssinn und höhere Exekutivfunktionen, namentlich im Trail Making Test B, signifikant beeinträchtigt. Ob die ILBD-Probanden zu Lebzeiten die minimalen, durch die Kinematik erfassbaren parkinsonassoziierten Bewegungsmuster aufwiesen, wird zunächst ungeklärt bleiben. Adler selbst lässt die Frage offen, ob sich die auffälligen Probanden eventuell in einem Prodromalstadium des Morbus Parkinson befunden haben könnten. Aktuell laufende Studien versuchen derzeit mittels PET-Tracern intrazerebrale α -Synukleinablagerungen bei vitalen Probanden nachzuweisen und somit zumindest bildmorphologisch eine Verbindung zu klinisch Parkinson-erkrankten zu bilden (Eberling et al., 2013, Donaghy et al., 2013).

Widersprüchlich zu unseren Ergebnissen bezüglich einer möglichen kognitiven Einschränkung von potentiellen Risikoprobanden in der Prodromalphase des Morbus Parkinson, immer davon ausgehend, dass unsere Risikogruppe tatsächlich in Zukunft überproportional häufig an PD erkrankt, sind die Ergebnisse von Sánchez-Ferro und Kollegen. Sie untersuchten im Längsschnitt 5278 Studienteilnehmer im Hinblick auf die Entwicklung eines Morbus Parkinson und verglichen rückblickend die „globale kognitive Leistung“ der Neu-Erkrankten (23) mit demographisch gleichgestellten Kontrollen. Postuliertes Ergebnis dieser Arbeit war, dass sich keine Unterschiede zwischen Kontrollen und neuerkrankten Parkinsonpatienten im globalen kognitiven Status fanden (Sanchez-Ferro et al., 2011).

Demgegenüber finden sich Arbeiten, die kognitive Leistungseinschränkungen in einer Risikopopulation für PD aufzeigen (Ponsen et al., 2009, Liepelt et al., 2008). Sánchez-Ferro und Kollegen führten eine retrospektive Studie durch, bezogen jedoch nur den MMSE als Maß für die „globale kognitive Funktion“ mit ein. Der MMSE (Folstein et al., 1975) ist ein Maß in der Verlaufskontrolle von

Patienten, die bereits moderate bis schwere dementielle Veränderungen aufzeigen, ist er also ein Instrument der fortgeschrittenen Demenz-Diagnostik (Lomholt and Jurgensen, 1998). Ferner schreibt eine kanadische Studie dem MMSE als alleiniges Testinstrument ebenfalls Schwächen in der Bestimmung von komplexen kognitiven Einschränkungen zu (Dong et al., 2012, Pendlebury et al., 2010, Nasreddine et al., 2005). Darüber hinaus schildern Sánchez-Ferro und Mitarbeiter in ihrer Arbeit nicht, welche potentiellen Risikomerkmale die an PD-Erkrankten besaßen und wie sich die motorische Leistung vor Ausbruch der Erkrankung im Vergleich zu Kontrollen darstellte. Einen Bezug zwischen Veränderungen in der Motorik und Kognition wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt, kann somit nicht aus der Arbeit der Kollegen abgeleitet werden.

Dass sich beim MMSE Test im Prodromalstadium der Parkinsonerkrankung bei Betroffenen im Vergleich zu Gesunden keine Unterschiede auftraten, erklärt unter anderem auch Braak mit seinem Modell, dass dementielle Erscheinung beim Morbus Parkinson erst im Endstadium auftreten. Auch der Vergleich mit den zwei oben genannten Studien mit dem Hinweis, es bestünden keine Unterschiede in der Kognition im Frühstadium der Krankheit, hinkt, da in den erwähnten Studien von Liepelt und Kollegen (2008) sowie von Ponsen und Mitarbeitern (2009) zusätzlich neuropsychologische Tests und nicht ausschließlich der MMSE zur Ermittlung der mentalen Fertigkeiten der Probanden herangezogen wurde. Auch in dieser Studie wurden eine ausführliche kognitive Untersuchungen zur diffizilen Bewertung des neuropsychologischen Profils angewandt. Somit stehen die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Berichten in der Literatur in Übereinstimmung.

4.3 Fehlerquellen und Limitationen der Studie

Jeder statistische Test unterliegt in der Qualität seines Ergebnisses der Teilnehmeranzahl. Kleine Studienkohorten erhöhen die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art bei nicht-signifikanten Ergebnissen; ein Fehler 2. Art ist gleichzusetzen mit einer falsch-negativen Entscheidung, also der Beibehaltung der Nullhypothese bei eigentlicher Gültigkeit der Alternativhypothese. Konkret auf die vorliegende Studie angewendet bedeutet dies, dass sich die Subgrup-

4 Diskussion

pen der Risikokohorte z.B. in noch weiteren klinischen Untersuchungen als dem Trail-Making-Test-B unterscheiden würden und uns dieser Effekt auf Grund der kleinen Teilnehmerzahl von 21 verborgen geblieben ist.

Auch ein Fehler 1. Art, also eine falsch-positive Entscheidung, respektive die unberechtigte Ablehnung der Nullhypothese, muss in Betracht gezogen werden. Gerade bei multiplen Testungen auf Signifikanzen besteht diese Gefahr (Strasak et al., 2007). In Anbetracht des ausführlichen Studiendesigns mit mehr als 20 verschiedenen Tests könnte z.B. der Unterschied im Trail-Making-Test-B zwischen der RG_{mov+} und der RG_{mov-} nur ein statistischer (signifikanter) Ausreißer sein, welcher nur auf Grund der zu geringen Teilnehmerzahl aber nicht in der Realität zustande kommt.

Dass in unserem Fall „nur“ 21 Risikoprobanden untersucht wurden, erscheint von der rein statistischen Seite auf den ersten Blick wenig. Dadurch aber, dass diese Kohorte aus ehemals über 1000 Probanden rekrutiert wurde und dass die Merkmalsrepräsentation der Risikokohorte nur bei maximal 4% der Personen in der Population zu finden ist (Liepelt et al., 2011), erscheint die Anzahl der Studienteilnehmer in einem positiven Licht. Wir haben es mit einem äußerst selektierten Probandenkollektiv zu tun, sodass die Anzahl von „21“ Personen als ausreichend angesehen werden kann. Ein Vergleich mit anderen Studien zeigt, dass sich die Zahl der Untersuchten Risikopopulationen in einem ähnlichen Bereich bewegt. Mirelman und Mitarbeiter (2011) beobachteten z.B. in ihrer bereits erwähnten Studie zum monogenetischen Parkinson 25 Probanden (Mirelman et al., 2011). Eine eingangs erwähnte Studie, die gezielt Träger eines Risikomerkmals (Rapid-Eye-Movement-Disorder) für IPS auf die Prävalenz eines zweiten (Hyperechogenität der Substantia nigra) hin untersuchte, zählt 19 Probanden (Stockner et al., 2009). Eine Dreierkombination von Risikomerkmalen von Rapid-Eye-Movement-Disorder, Hyperechogenität der Substantia nigra und Hyp- bzw. Anosmie führt zu noch kleineren Kohorten von neun bzw. vier Probanden (Iwanami et al., 2010).

Auch kann jede Studie bzw. die in ihr angewandten Untersuchungen durch externe Fehlerquellen, die ein bestimmtes Ergebnis ebenfalls hätten hervorrufen können, beeinflusst werden. In unserem Fall sollte man sich auf die neuropsy-

4 Diskussion

chologischen Testungen, speziell den Trail Making B konzentrieren. Im Trail Making B kann eine unterschiedlich gute/schlechte Schulbildung zwischen den Gruppen unterschiedliche Ergebnisse zu Tage bringen (Soukup et al., 1998), ebenso wie hohe Altersunterschiede (Elias et al., 1993, Elias et al., 1990). Diskutiert wird auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied (Elias et al., 1993) und der Konsum von Drogen, speziell Kokain (Strickland et al., 1993). In der vorliegenden Arbeit kann man diese Störfaktoren weitestgehend ausschließen, da die demographischen Daten bezüglich Alter, Geschlecht und Bildung zwischen den Subgruppen nach statistischer Auswertung vergleichbar sind. Ebenso wurde im Vorfeld möglicher Einflussfaktoren wie einen aktuellen oder vorbestehenden Drogenkonsum abgefragt, was einen Studienausschluss zur Folge gehabt hätte.

Dass auch das Ergebnis der Bewegungsanalyse durch vermeidbare Fehler beeinträchtigt werden kann, liegt auf der Hand. Aus diesem Grund wurden potentielle Umstände bereits im Voraus ausgeschlossen, die das Bewegungsbild der Probanden hätten negativ beeinflussen und somit die Auswertung verfälschen können: Operationen, die den Probanden in seiner Bewegung beeinträchtigen (z.B. Sprunggelenksarthrodese), periphere Neuropathien (validiert durch den Stimmgabeltest) oder Adipositas ab Grad II führten zum Ausschluss von der Bewegungsanalyse (siehe hierzu auch S.32 ▶ Spezifische Ausschlusskriterien für die Kinematik). Da sich die kinematische Analyse nur einem speziell eingerichteten und hoch frequentierten Bewegungslabor durchführen ließ, variierte der Untersuchungszeitpunkt während der Studie von Proband zu Proband, so dass diesbezüglich mögliche Fehlerquellen nicht ganz ausschließbar sind. Jedoch wurde jeder Proband vor der kinematischen Untersuchung nach seinem physischen Wohlbefinden gefragt, gegebenenfalls wurde vor allem nachmittags vor der Untersuchung noch eine kurze Erholungspause eingefügt, sodass auch diese potentielle Fehlerquelle möglichst vermieden wurde.

Neben rein formalen und für auf jede Studie zutreffende Fehlerquellen soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass das Braak-Modell selbst nicht völlig unumstritten ist. So zeigen Studien, dass es durchaus ältere Menschen gibt, bei denen postmortem Lewy-body Formationen im Sinne der Braak-Stadien 4 bis 6

entdeckt wurden *ohne* dass diese Personen zu Lebzeiten von motorischen/nicht-motorischen Symptomen betroffen waren (Burke et al., 2008). Weiter bemängeln Burke und Kollegen eine fehlende Korrelation von Braak-Stadium und Hoehn & Yahr Klassifikation. Parkkinen und Kollegen bekräftigen die Kritik der teilweise beobachteten Diskrepanz von klinischem und neuropathologischem Befund. Sie hinterfragen das Braak-Modell insofern, als dass sich Braak und Kollegen eventuell auf den falschen krankheitsauslösenden Faktor, nämlich das α -Synuklein, konzentrieren; einen konkreten Alternativvorschlag zur Ätiopathogenese des Morbus Parkinson wird von den Autoren allerdings nicht gegeben (Parkkinen et al., 2008). Der Kritik stehen allerdings die vielen, unter anderem auch in dieser Dissertation zitierten Studien von renommierten Wissenschaftlern gegenüber, die sich in ihrer Arbeit auf das Braak-Modell berufen.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Durch die dreidimensionale Bewegungsanalyse ist es gelungen die Risikokohorte weiter in RG_{mov+} und RG_{mov-} zu subklassifizieren. Nach anschließendem klinischem Vergleich beider Gruppen zeigten sich Defizite in der exekutiven und psychomotorischen Funktion der RG_{mov+} . Somit scheint es gelungen zu sein die Risikokohorte für Morbus Parkinson weiter zu verfeinern: Die RG_{mov+} könnte in ihrer Krankheitsentwicklung weiter fortgeschritten sein als die RG_{mov-} , bzw. könnte die RG_{mov-} insgesamt seltener als die RG_{mov+} an Morbus Parkinson erkranken. Grundlage für diese Einschätzung bildet das pathomechanistische Entstehungsmodell des idiopathischen Morbus Parkinson von Braak und Kollegen (Braak et al., 2003a), in dem die RG_{mov+} nach unseren Studienergebnissen näher am klinisch manifesten Stadium 3 der Krankheit einzuordnen ist als die RG_{mov-} . Da dies die erste Studie ihrer Art ist, fehlen vergleichende Arbeiten in der Literatur. Lediglich Adler und Mitarbeiter (2010) präsentieren bei verstorbenen Nicht-Parkinsonkranken mit Nachweis von zufällig entdeckten zerebralen Lewy-Körperchen ähnliche Ergebnisse. Auch hier zeigten sich in den Untersuchungen übereinstimmend mit unseren Ergebnissen keine Auffälligkeiten in der *klinisch* untersuchten Motorik, jedoch Schwächen in den exekutiven und

4 Diskussion

psychomotorischen Fähigkeiten (Adler et al., 2010). Die Ergebnisse unserer Studie schreiben der dreidimensionalen Bewegungsanalyse eine wichtige Rolle bei der Früherkennung bzw. bei der Einordnung der Krankheitsentwicklung des Morbus Parkinson zu. Durch ihre Anwendung bei Risikoprobanden könnte in Zukunft durch Detektion minimaler, klinisch nichtsichtbarer motorischer Merkmale eine genauere Aussage darüber gemacht werden, in welchem Stadium der Prodromalphase sich der Proband befindet. Beweisend dafür kann jedoch nur der Längsschnitt mit Beobachtung der Subgruppen über Jahre sein: Die Entwicklungen innerhalb dieser zwei Subgruppen sind von höchstem Interesse und Gegenstand aktueller Untersuchungen. Wünschenswert wäre zudem eine Vergrößerung des Risikoprobandenkollektivs.

5 Zusammenfassung

Die einstmals unflexible Krankheitsdefinition des Morbus Parkinson ausschließlich über klinisch sichtbare Bewegungsauffälligkeiten wie Rigor, Tremor oder Bradykinese ist mit besserem Verständnis der Pathogenese und Nachweis von Prodromalsymptomen und Risikofaktoren ins Wanken geraten. So widmet sich diese Arbeit als Erstuntersuchung einer Längsschnittstudie der Möglichkeit der Erkrankungsfrüherkennung. Neben einer Parkinsonkohorte und gesunden Kontrollen wurde auch eine Risikogruppe (RG) für das idiopathische Parkinson-Syndrom (PD) untersucht. Die 21-köpfige Risikokohorte setzt sich aus Probanden zusammen, die neben einer hyperechogenen Substantia nigra mindestens zwei weitere anerkannte Prodromalmarker wie z.B. eine Hyposmie oder eine positive Familienanamnese für die Parkinson'sche Erkrankung aufweisen.

Gestützt durch eine dreidimensionale Bewegungsanalyse und dem klinischen Ergebnis eines Geruchstests (Sniffin' Sticks), beurteilte ein Klassifikator in einem ersten Schritt selbstständig das Bewegungsmuster der Probanden und teilte ihnen entweder das Gütesiegel „parkinsonassoziiert“ (mov+) oder „nicht-parkinsonassoziiert“ (mov-) zu. Während alle Kontrollprobanden als mov- und 14 der 15 Parkinsonpatienten als mov+ gewertet wurden (Sensitivität 93%, Spezifität 100%), zeigte sich in der Risikogruppe eine Aufspaltung: 14 Probanden (66.6%) entsprachen dem parkinsonassoziierten (RG_{mov+}), sieben (33.3%) dem nicht-parkinsonassoziierten Bewegungsmuster (RG_{mov-}).

Der Vergleich der beiden Subgruppen (RG_{mov+} und RG_{mov-}) bezüglich ihrer klinischen Charakteristika ergab, dass die RG_{mov+} zusätzlich zu dem parkinsonassoziierten Bewegungsbild eine Störung der höheren Exekutivfunktionen und Psychomotorik aufwies (Trail Making Test B, $p=0.046$).

Die beiden Subgruppen der Risikokohorte unterschieden sich jedoch nicht hinsichtlich ihrer hyperechogenen Substantia nigra im transkraniellen Ultraschall, der klinischen Bewertung der Motorik, der Geruchsleistung, dem Vorliegen vegetativer Funktionsstörungen, dem Auftreten und Schweregrad depressiver Symptome oder Schlafstörungen.

Die Ergebnisse belegen, dass die quantitative Bewegungsanalyse einen wertvollen Beitrag zur Früherkennung des PD leisten kann. In dieser Arbeit konnte

5 Zusammenfassung

die Validität des angewandten methodischen Ansatzes verifiziert werden, PD Patienten konnten von Kontrollen mit einer hohen diagnostischen Trennschärfe unterschieden werden. Darüber hinaus ist es gelungen eine heterogene Risikokohorte für PD weiter einzugrenzen. Die vorliegende Arbeit stützt die Annahmen des Braak-Modells, indem eine aufsteigende Pathologie im Hirnstamm mit dem Schweregrad der klinischen Ausprägung postuliert wird. Wir stellen die Hypothese auf, dass Personen der RG_{mov+} im Vergleich zur RG_{mov-} eine raschere Progression parkinsonspezifischer Symptome aufweisen und somit in einem kürzeren Zeitraum einen PD ausbilden. Zudem ist es denkbar, dass die RG_{mov-} trotz vorhandener Risikomerkmale für PD im Vergleich zur RG_{mov+} über die Zeit seltener an PD erkranken wird. Diese Annahmen können jedoch nur in der geplanten Längsschnittuntersuchung bewiesen werden.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der aufsteigenden Synukleinablagerungen nach Braak beim idiopathischen Morbus Parkinson.....	6
Abbildung 2: Morbus Parkinson als Eisberg.....	10
Abbildung 3: Beispielhaftes Schema zur Schnittmengenfindung.....	23
Abbildung 4: Fragestellung i.....	26
Abbildung 5: Fragestellung ii.....	26
Abbildung 6: Fragestellung iii.....	27
Abbildung 7: Fragestellung iiiii.....	27
Abbildung 8: Rekrutierung der drei Studiengruppen.....	29
Abbildung 9: Einschlusslogarithmus der Kontroll- und Risikogruppe.....	31
Abbildung 10: TCS: Schnittebene und Beispielbilder.....	33
Abbildung 11: Markerpositionierung.....	46
Abbildung 12: Polygonmännchen.....	47
Abbildung 13: Schematischer Ablauf der Studientage.....	52
Abbildung 14: Klassifikation der Studiengruppen in der Bewegungsanalyse ...	59
Abbildung 15: Vergleich der Risikogruppe im Trail Making Test B.....	70
Abbildung 16: Schematische Einordnung der Risikogruppe im Braak-Modell..	78
Abbildung 17: Unterschiede in der Krankheitsprogression beider Risikogruppen im Braak-Modell.....	80

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Braak-Stadien mit anatomischem Korrelat und Klinik (siehe nächste Seite).....	7
Tabelle 2: Cut-off Kriterien für orthostatische Dysregulation.....	37
Tabelle 3: Merkmalsverteilung der Einschlusskriterien.....	56
Tabelle 4: Deskriptive Beschreibung der Kohorten: Demographische Daten ...	58
Tabelle 5: Klassifizierung der Kohorten anhand der Bewegungsanalyse.....	60
Tabelle 6: Vierfeldertafel des Klassifikators.....	61

Tabelle 7: Vergleich der Substantia nigra-Echogenität innerhalb der Risikogruppe.....	62
Tabelle 8: Leistungsprofil der Risikogruppe im UPDRS III	63
Tabelle 9: Beurteilung des Armschwungs in der Risikogruppe.....	64
Tabelle 10: Leistungsprofil der Risikogruppe in den Geruchsprüfungen	65
Tabelle 11: Prävalenz von Depressionen innerhalb der Risikogruppe	66
Tabelle 12: Autonome Funktionen innerhalb der Risikogruppe	67
Tabelle 13: Schlafstörungen innerhalb der Risikogruppe	68
Tabelle 14: Neuropsychologische Testung innerhalb der Risikogruppe	71

6.3 Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des Gesamtscores für die Neuropsychologie.....	44
Formel 2: Berechnung des Lateralisierungsquotienten (LQ)	50

6.4 Literaturverzeichnis

- AARSLAND, D., BRONNICK, K., WILLIAMS-GRAY, C., WEINTRAUB, D., MARDER, K., KULISEVSKY, J., BURN, D., BARONE, P., PAGONABARRAGA, J., ALLCOCK, L., SANTANGELO, G., FOLTYNIE, T., JANVIN, C., LARSEN, J. P., BARKER, R. A. & EMRE, M. 2010. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75, 1062-9.
- ABBOTT, R. D., PETROVITCH, H., WHITE, L. R., MASAKI, K. H., TANNER, C. M., CURB, J. D., GRANDINETTI, A., BLANCHETTE, P. L., POPPER, J. S. & ROSS, G. W. 2001. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 57, 456-62.
- ABBOTT, R. D., ROSS, G. W., WHITE, L. R., TANNER, C. M., MASAKI, K. H., NELSON, J. S., CURB, J. D. & PETROVITCH, H. 2005. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1442-6.
- ADLER, C. H., CONNOR, D. J., HENTZ, J. G., SABBAGH, M. N., CAVINESS, J. N., SHILL, H. A., NOBLE, B. & BEACH, T. G. 2010. Incidental Lewy body disease: clinical comparison to a control cohort. *Mov Disord*, 25, 642-6.
- AGOSTINO, R., DINAPOLI, L., MODUGNO, N., IEZZI, E., GREGORI, B., ESPOSITO, V., ROMANELLI, P. & BERARDELLI, A. 2008. Ipsilateral sequential arm movements after unilateral subthalamic deep-brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 1718-24.
- AKERLUND, A., BENDE, M. & MURPHY, C. 1995. Olfactory threshold and nasal mucosal changes in experimentally induced common cold. *Acta Otolaryngol*, 115, 88-92.
- ALLCOCK, L. M., ULLYART, K., KENNY, R. A. & BURN, D. J. 2004. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1470-1.
- ALOBID, I., BENITEZ, P., PUJOLS, L., MALDONADO, M., BERNAL-SPREKELSEN, M., MORELLO, A., PICADO, C. & MULLOL, J. 2006. Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology*, 44, 8-13.
- ALONSO, A. & SOVELL, K. A. 2010. Gout, hyperuricemia, and Parkinson's disease: a protective effect? *Curr Rheumatol Rep*, 12, 149-55.
- ARBUTHNOTT, K. & FRANK, J. 2000. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22, 518-28.
- BAEUMLER, G. 1985. *Farb-Wort-Interferenztest nach J.R. Stroop (FWIT)*. Göttingen, Hogrefe.

- BALDERESCHI, M., DI CARLO, A., ROCCA, W. A., VANNI, P., MAGGI, S., PERISSINOTTO, E., GRIGOLETTO, F., AMADUCCI, L. & INZITARI, D. 2000. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*, 55, 1358-63.
- BALTADJIEVA, R., GILADI, N., GRUENDLINGER, L., PERETZ, C. & HAUSDORFF, J. M. 2006. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 24, 1815-20.
- BECK, A. T., STEER, R. A., BALL, R. & RANIERI, W. 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 67, 588-97.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- BEHNKE, S., DOUBLE, K. L., DUMA, S., BROE, G. A., GUENTHER, V., BECKER, G. & HALLIDAY, G. M. 2007. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *Neuroimage*, 34, 1054-9.
- BEISKE, A. G., LOGE, J. H., RONNINGEN, A. & SVENSSON, E. 2009. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*, 141, 173-7.
- BERENDSE, H. W. & PONSEN, M. M. 2009. Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 3, S26-30.
- BERG, D. 2008. Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*, 5, 133-6.
- BERG, D. 2009. Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24 Suppl 2, S677-83.
- BERG, D. 2010. Hyperechogenicity of the substantia nigra: pitfalls in assessment and specificity for Parkinson's disease. *J Neural Transm*.
- BERG, D. 2011. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes. *J Neural Transm*, 118, 613-9.
- BERG, D., BECKER, G., ZEILER, B., TUCHA, O., HOFMANN, E., PREIER, M., BENZ, P., JOST, W., REINERS, K. & LANGE, K. W. 1999a. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*, 53, 1026-31.
- BERG, D., GODAU, J., SEPPI, K., BEHNKE, S., LIEPELT-SCARFONE, I., LERCHE, S., STOCKNER, H., GAENSLEN, A., MAHLKNECHT, P., HUBER, H., SRULIJES, K., KLENK, J., FASSBENDER, K., MAETZLER, W. & POEWE, W. 2013. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 20, 102-8.
- BERG, D., GROTE, C., RAUSCH, W. D., MAURER, M., WESEMANN, W., RIEDERER, P. & BECKER, G. 1999b. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 25, 901-4.

- BERG, D., JABS, B., MERSCHDORF, U., BECKMANN, H. & BECKER, G. 2001a. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry*, 50, 463-7.
- BERG, D., MAREK, K., ROSS, G. W. & POEWE, W. 2012. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov Disord*, 27, 656-65.
- BERG, D., MERZ, B., REINERS, K., NAUMANN, M. & BECKER, G. 2005. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 20, 383-5.
- BERG, D., ROGGENDORF, W., SCHRODER, U., KLEIN, R., TATSCHNER, T., BENZ, P., TUCHA, O., PREIER, M., LANGE, K. W., REINERS, K., GERLACH, M. & BECKER, G. 2002. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol*, 59, 999-1005.
- BERG, D., SEPPI, K., LIEPELT, I., SCHWEITZER, K., WOLLENWEBER, F., WOLF, B., DILLMANN, U., STOCKNER, H., GODAU, J., KIECHL, S., GAENSLER, A., WILLEIT, J., DI SANTO, A., MAETZLER, W., GASSER, T., POEWE, W. & BEHNKE, S. 2010. Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov Disord*, 25, 1464-9.
- BERG, D., SIEFKER, C. & BECKER, G. 2001b. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol*, 248, 684-9.
- BIGLAN, K. M. & RAVINA, B. 2007. Neuroprotection in Parkinson's disease: an elusive goal. *Semin Neurol*, 27, 106-12.
- BOYLE, P. A., WILSON, R. S., AGGARWAL, N. T., ARVANITAKIS, Z., KELLY, J., BIENIAS, J. L. & BENNETT, D. A. 2005. Parkinsonian signs in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 65, 1901-6.
- BRAAK, H. & DEL TREDICI, K. 2009. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 201, 1-119.
- BRAAK, H. & DEL TREDICI, K. 2010. [Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 78 Suppl 1, S2-4.
- BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RUB, U., DE VOS, R. A., JANSEN STEUR, E. N. & BRAAK, E. 2003a. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197-211.
- BRAAK, H., RUB, U. & DEL TREDICI, K. 2006. Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 248, 255-8.
- BRAAK, H., RUB, U., GAI, W. P. & DEL TREDICI, K. 2003b. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*, 110, 517-36.
- BREWER, B. R., PRADHAN, S., CARVELL, G. & DELITTO, A. 2009. Feature selection for classification based on fine motor signs of Parkinson's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009, 214-7.
- BREYDO, L., WU, J. W. & UVERSKY, V. N. 2012. Alpha-synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*, 1822, 261-85.

- BURKE, R. E., DAUER, W. T. & VONSATTEL, J. P. 2008. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 64, 485-91.
- CALNE, D. B., SNOW, B. J. & LEE, C. 1992. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 32 Suppl, S125-7.
- CAMPOS-SOUSA, I. S., CAMPOS-SOUSA, R. N., ATAIDE JR, L., SOARES, M. M. & ALMEIDA, K. J. 2010. Executive dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 68, 246-51.
- CARPINELLA, I., CRENNNA, P., CALABRESE, E., RABUFFETTI, M., MAZZOLENI, P., NEMNI, R. & FERRARIN, M. 2007. Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 15, 543-51.
- CHANDRA, S., GALLARDO, G., FERNANDEZ-CHACON, R., SCHLUTER, O. M. & SUDHOF, T. C. 2005. Alpha-synuclein cooperates with CSPalpha in preventing neurodegeneration. *Cell*, 123, 383-96.
- CHARCOT, J.-M. 1872. De la paralysie agitante. In *Oeuvres Complètes (t 1) Leçons sur les maladies du système nerveux*, pp. 155-188. A Delahaye, Paris. [In English: Charcot J.-M. 1877. On Parkinson's disease. In *Lectures on diseases of the nervous system delivered at the Salpêtrière* (transl. Sigerson G), pp. 129-156. New Sydenham Society, London.].
- CHAUDHURI, K. R., HEALY, D. G. & SCHAPIRA, A. H. 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5, 235-45.
- CHAUDHURI, K. R. & NAIDU, Y. 2008. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol*, 255 Suppl 5, 33-8.
- CHAUDHURI, K. R., PAL, S., DIMARCO, A., WHATELY-SMITH, C., BRIDGMAN, K., MATHEW, R., PEZZELA, F. R., FORBES, A., HOGL, B. & TRENKWALDER, C. 2002. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 629-35.
- CLINIC-NPZ, M. (ed.) 2005. *The consortium to establish a registry of Alzheimer's Disease CERAD-Plus.*, Basel: Memory Clinic-NPZ.
- COLOSIMO, C., GORI, M. C. & INGHILLERI, M. 1999. Post-encephalitic tremor and delayed-onset parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*, 5, 123-4.
- COPPEDE, F. 2012. Genetics and epigenetics of Parkinson's disease. *ScientificWorldJournal*, 2012, 489830.
- CRENNNA, P., CARPINELLA, I., LOPIANO, L., MARZEGAN, A., RABUFFETTI, M., RIZZONE, M., LANOTTE, M. & FERRARIN, M. 2008. Influence of basal ganglia on upper limb locomotor synergies. Evidence from deep brain stimulation and L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Brain*, 131, 3410-20.
- DAFOTAKIS, M., FINK, G. R., ALLERT, N. & NOWAK, D. A. 2008. The impact of subthalamic deep brain stimulation on bradykinesia of proximal and distal upper limb muscles in Parkinson's disease. *J Neurol*, 255, 429-37.
- DAHODWALA, N., SIDEROWF, A., XIE, M., NOLL, E., STERN, M. & MANDELL, D. S. 2009. Racial differences in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24, 1200-5.

- DAS, S., TRUTOIU, L., MURAI, A., ALCINDOR, D., OH, M., DE LA TORRE, F. & HODGINS, J. 2011. Quantitative measurement of motor symptoms in Parkinson's disease: a study with full-body motion capture data. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 6789-92.
- DE LAU, L. M., KOUDSTAAL, P. J., HOFMAN, A. & BRETELER, M. M. 2006. Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study. *Arch Neurol*, 63, 362-5.
- DE RIJK, M. C., LAUNER, L. J., BERGER, K., BRETELER, M. M., DARTIGUES, J. F., BALDERESCHI, M., FRATIGLIONI, L., LOBO, A., MARTINEZ-LAGE, J., TRENKWALDER, C. & HOFMAN, A. 2000. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54, S21-3.
- DE RIJK, M. C., ROCCA, W. A., ANDERSON, D. W., MELCON, M. O., BRETELER, M. M. & MARAGANORE, D. M. 1997. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology*, 48, 1277-81.
- DELIS DC, K. J., KAPLAN E, OBER BA 1987. The California verbal learning test: research edition. *The psychological corporation*. San Antonio.
- DICK, S., SEMPLE, S., DICK, F. & SEATON, A. 2007. Occupational titles as risk factors for Parkinson's disease. *Occup Med (Lond)*, 57, 50-6.
- DICKMAN, M. S. 2001. von Economo encephalitis. *Arch Neurol*, 58, 1696-8.
- DICKSON, D. W. 2012. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2.
- DIMDI. 2006. <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamt12006/fr-icd.htm> [Online]. [Accessed].
- DOEPP, F., PLOTKIN, M., SIEGEL, L., KIVI, A., GRUBER, D., LOBSIEN, E., KUPSCH, A. & SCHREIBER, S. J. 2008. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord*, 23, 405-10.
- DONAGHY, P., THOMAS, A. J. & O'BRIEN, J. T. 2013. Amyloid PET Imaging in Lewy Body Disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*.
- DONG, Y., LEE, W. Y., BASRI, N. A., COLLINSON, S. L., MERCHANT, R. A., VENKETASUBRAMANIAN, N. & CHEN, C. L. 2012. The Montreal Cognitive Assessment is superior to the Mini-Mental State Examination in detecting patients at higher risk of dementia. *Int Psychogeriatr*, 1-7.
- DOTY, R. 1995. *The smell identification test TM administration manual, 3rd edition*, Haddon HTS NJ: Sensonics, Inc.
- DOTY, R. L., SHAMAN, P., KIMMELMAN, C. P. & DANN, M. S. 1984. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*, 94, 176-8.
- DUNNING, C. J., REYES, J. F., STEINER, J. A. & BRUNDIN, P. 2012. Can Parkinson's disease pathology be propagated from one neuron to another? *Prog Neurobiol*, 97, 205-19.
- EBERLING, J. L., DAVE, K. D. & FRASIER, M. A. 2013. alpha-synuclein imaging: a critical need for Parkinson's disease research. *J Parkinsons Dis*, 3, 565-7.

- ELGH, E., DOMELLOF, M., LINDER, J., EDSTROM, M., STENLUND, H. & FORSGREN, L. 2009. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol*, 16, 1278-84.
- ELIAS, M. F., PODRAZA, A. M., PIERCE, T. W. & ROBBINS, M. A. 1990. Determining neuropsychological cut scores for older, healthy adults. *Exp Aging Res*, 16, 209-20.
- ELIAS, M. F., ROBBINS, M. A., WALTER, L. J. & SCHULTZ, N. R., JR. 1993. The influence of gender and age on Halstead-Reitan neuropsychological test performance. *J Gerontol*, 48, P278-81.
- FEDOROW, H., TRIBL, F., HALLIDAY, G., GERLACH, M., RIEDERER, P. & DOUBLE, K. L. 2005. Neuromelanin in human dopamine neurons: comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 75, 109-24.
- FERRER, I., LOPEZ-GONZALEZ, I., CARMONA, M., DALFO, E., PUJOL, A. & MARTINEZ, A. 2012. Neurochemistry and the non-motor aspects of PD. *Neurobiol Dis*, 46, 508-26.
- FETTSTOFFWECHSEL-LEITLINIEN 2009. Leitlinien Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen
- FIRESTONE, J. A., LUNDIN, J. I., POWERS, K. M., SMITH-WELLER, T., FRANKLIN, G. M., SWANSON, P. D., LONGSTRETH, W. T., JR. & CHECKOWAY, H. 2010. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med*, 53, 217-23.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FRAUSCHER, B., IRANZO, A., GAIG, C., GSCHLIESSER, V., GUAITA, M., RAFFELSEDER, V., EHRMANN, L., SOLA, N., SALAMERO, M., TOLOSA, E., POEWE, W., SANTAMARIA, J. & HOGL, B. 2012. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 35, 835-47.
- FRENETTE, E. 2010. REM sleep behavior disorder. *Med Clin North Am*, 94, 593-614.
- FRIGERIO, R., ELBAZ, A., SANFT, K. R., PETERSON, B. J., BOWER, J. H., AHLISKOG, J. E., GROSSARDT, B. R., DE ANDRADE, M., MARAGANORE, D. M. & ROCCA, W. A. 2005. Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology*, 65, 1575-83.
- FUGL-MEYER, A. R., JAASKO, L., LEYMAN, I., OLSSON, S. & STEGLIND, S. 1975. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*, 7, 13-31.
- GAENSLER, A., SWID, I., LIEPELT-SCARFONE, I., GODAU, J. & BERG, D. 2011. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26, 653-8.
- GAGNON, J. F., BEDARD, M. A., FANTINI, M. L., PETIT, D., PANISSET, M., ROMPRE, S., CARRIER, J. & MONTPLAISIR, J. 2002. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59, 585-9.

- GAIG, C. & TOLOSA, E. 2009. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord*, 24 Suppl 2, S656-64.
- GAO, X., CHEN, H., SCHWARZSCHILD, M. A., LOGROSCINO, G. & ASCHERIO, A. 2008. Perceived imbalance and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 613-6.
- GIORDANO, S. 2010. The 2008 Declaration of Helsinki: some reflections. *J Med Ethics*.
- GOEDERT, M., SPILLANTINI, M. G., DEL TREDICI, K. & BRAAK, H. 2012. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*, 9, 13-24.
- GOEDERT, M., SPILLANTINI, M. G., DEL TREDICI, K. & BRAAK, H. 2013. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*, 9, 13-24.
- GOETZ, C. G., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., STERN, M. B., TILLEY, B. C., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J. & LAPELLE, N. 2007. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 22, 41-7.
- GOETZ, C. G., POEWE, W., RASCOL, O., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., COUNSELL, C., GILADI, N., HOLLOWAY, R. G., MOORE, C. G., WENNING, G. K., YAHR, M. D. & SEIDL, L. 2004. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 19, 1020-8.
- GOLDWURM, S., ZINI, M., MARIANI, L., TESEI, S., MICELI, R., SIRONI, F., CLEMENTI, M., BONIFATI, V. & PEZZOLI, G. 2007. Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance: relevance for genetic counseling in Parkinson disease. *Neurology*, 68, 1141-3.
- GONERA, E. G., VAN'T HOF, M., BERGER, H. J., VAN WEEL, C. & HORSTINK, M. W. 1997. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 12, 871-6.
- GREENE, T. & CAMICOLI, R. 2007. *Depressive symptoms and cognitive status affect health-related quality of life in older patients with Parkinson's disease*, J Am Geriatr Soc. 2007 Nov;55(11):1888-90.
- GUNZLER, S. A., PAVEL, M., KOUDELKA, C., CARLSON, N. E. & NUTT, J. G. 2009. Foot-tapping rate as an objective outcome measure for Parkinson disease clinical trials. *Clin Neuropharmacol*, 32, 97-102.
- HAAXMA, C. A., BLOEM, B. R., BORM, G. F. & HORSTINK, M. W. 2008. Comparison of a timed motor test battery to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 1707-17.
- HAAXMA, C. A., BLOEM, B. R., OVEREEM, S., BORM, G. F. & HORSTINK, M. W. 2010. Timed motor tests can detect subtle motor dysfunction in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25, 1150-6.

- HAEHNER, A., BOESVELDT, S., BERENDSE, H. W., MACKAY-SIM, A., FLEISCHMANN, J., SILBURN, P. A., JOHNSTON, A. N., MELLICK, G. D., HERTING, B., REICHMANN, H. & HUMMEL, T. 2009. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 15, 490-4.
- HAERTING C, M. H., NEUFELD H, CALABRESE P, DEISINGER K, KESSLER J 2000. *Wechsler Gedächtnistest- Revidierte Fassung Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale.*, Bern, Huber.
- HAUTKREBSSCREENING-LEITLINIE 2008. Hautkrebsscreening: Zusammenfassende Dokumentation des Unterausschusses „Prävention“ des Gemeinsamen Bundesausschusses.
- HAWKES, C. H. 2008. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord*, 23, 1799-807.
- HILKER, R., BROTHIE, J. M. & CHAPMAN, J. 2011. Pros and cons of a prion-like pathogenesis in Parkinson's disease. *BMC Neurol*, 11, 74.
- HINDLE, J. V. 2010. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing*, 39, 156-61.
- HOEHN, M. M. & YAHR, M. D. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-42.
- HU, G. 2010. Total cholesterol and the risk of Parkinson's disease: a review for some new findings. *Parkinsons Dis*, 2010, 836962.
- HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., BEN-SHLOMO, Y. & LEES, A. J. 2002. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, 125, 861-70.
- HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., KILFORD, L. & LEES, A. J. 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 181-4.
- HULIHAN, M. M., ISHIHARA-PAUL, L., KACHERGUS, J., WARREN, L., AMOURI, R., ELANGO, R., PRINJHA, R. K., UPMANYU, R., KEFI, M., ZOUARI, M., SASSI, S. B., YAHMED, S. B., EL EUCH-FAYECHE, G., MATTHEWS, P. M., MIDDLETON, L. T., GIBSON, R. A., HENTATI, F. & FARRER, M. J. 2008. LRRK2 Gly2019Ser penetrance in Arab-Berber patients from Tunisia: a case-control genetic study. *Lancet Neurol*, 7, 591-4.
- HUMMEL, T., KOBAL, G., GUDZIOL, H. & MACKAY-SIM, A. 2007. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264, 237-43.
- ILG W, L.-S. I., URBAN C, RÖHRICH N, BORMANN C, WURSTER, GAENSLEN A, GODAU J, GIESE M.A, BERG D 2011. Multivariate kinematic analysis for the characterization of subjects at risk for Parkinson's disease.
- INZELBERG, R., SCHECTHMAN, E., PALEACU, D., ZACH, L., BONWITT, R., CARASSO, R. L. & NISIPEANU, P. 2004. Onset and progression of disease in familial and sporadic Parkinson's disease. *Am J Med Genet A*, 124A, 255-8.

- IRANZO, A., LOMENA, F., STOCKNER, H., VALLDEORIOLA, F., VILASECA, I., SALAMERO, M., MOLINUEVO, J. L., SERRADELL, M., DUCH, J., PAVIA, J., GALLEGO, J., SEPPI, K., HOGL, B., TOLOSA, E., POEWE, W. & SANTAMARIA, J. 2010. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*, 9, 1070-7.
- IRANZO, A., MOLINUEVO, J. L., SANTAMARIA, J., SERRADELL, M., MARTI, M. J., VALLDEORIOLA, F. & TOLOSA, E. 2006. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*, 5, 572-7.
- IRANZO, A., SANTAMARIA, J., RYE, D. B., VALLDEORIOLA, F., MARTI, M. J., MUNOZ, E., VILASECA, I. & TOLOSA, E. 2005. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*, 65, 247-52.
- IWANAMI, M., MIYAMOTO, T., MIYAMOTO, M., HIRATA, K. & TAKADA, E. 2010. Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 11, 361-5.
- JANKOVIC, J. 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 368-76.
- KATZENSCHLAGER, R. & LEES, A. J. 2004. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol*, 17, 417-23.
- KHANDWALA, V. J., BURACK, M. A., MINK, J. W., GDOWSKI, G. T. & GDOWSKI, M. J. 2009. Measurement of upper limb kinematics and joint angle patterns during deep brain stimulation for parkinson's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009, 1553-6.
- KINGSBURY, A. E., BANDOPADHYAY, R., SILVEIRA-MORIYAMA, L., AYLING, H., KALLIS, C., STERLACCI, W., MAEIR, H., POEWE, W. & LEES, A. J. 2010. Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Mov Disord*, 25, 2508-15.
- KLEIN, C. 2001. [The genetics of Parkinson syndrome]. *Praxis (Bern 1994)*, 90, 1015-23.
- KOOP, M. M., SHIVITZ, N. & BRONTE-STEWART, H. 2008. Quantitative measures of fine motor, limb, and postural bradykinesia in very early stage, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 1262-8.
- KOOZEKANANI, S. H., BALMASEDA, M. T., JR., FATEHI, M. T. & LOWNY, E. D. 1987. Ground reaction forces during ambulation in parkinsonism: pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*, 68, 28-30.
- LAUTERBACH, E. C. 2005. The neuropsychiatry of Parkinson's disease. *Minerva Med*, 96, 155-73.
- LEE, C. S., RONAN, L., O'MORAIN, C. & MCNAMARA, D. 2012. Screening for colorectal cancer: what fits best? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 6, 301-12.

- LEENTJENS, A. F., VAN DEN AKKER, M., METSEMAKERS, J. F., LOUSBERG, R. & VERHEY, F. R. 2003. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord*, 18, 414-8.
- LEES, A. J., HARDY, J. & REVESZ, T. 2009. Parkinson's disease. *Lancet*, 373, 2055-66.
- LERCHE, S., SEPPI, K., BEHNKE, S., LIEPELT-SCARFONE, I., GODAU, J., MAHLKNECHT, P., GAENSLEN, A., BROCKMANN, K., SRULIJES, K., HUBER, H., WURSTER, I., STOCKNER, H., KIECHL, S., WILLEIT, J., GASPERI, A., FASSBENDER, K., POEWE, W. & BERG, D. 2013. Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol*.
- LESAGE, S. & BRICE, A. 2009. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet*, 18, R48-59.
- LEVERENZ, J. B., QUINN, J. F., ZABETIAN, C., ZHANG, J., MONTINE, K. S. & MONTINE, T. J. 2009. Cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson disease. *Curr Top Med Chem*, 9, 903-12.
- LEWEK, M. D., POOLE, R., JOHNSON, J., HALAWA, O. & HUANG, X. 2010. Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. *Gait Posture*, 31, 256-60.
- LEWIS, S. J., DOVE, A., ROBBINS, T. W., BARKER, R. A. & OWEN, A. M. 2003. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci*, 23, 6351-6.
- LEWY, F. 1912. *Lewy, F. Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. In Handbuch der Neurologie Vol. 3 (eds Lewandowsky, M. & Abelsdorff, G.) 920-933 (Springer-Verlag, Berlin, 1912).*
- LEZAK, M. 1995. *Neuropsychological Assessment (3rd edition)*. Oxford: Oxford University Press.
- LIEPELT-SCARFONE, I., GAUSS, K., MAETZLER, W., MULLER, K., BORMANN, C., FRUHMANN BERGER, M., TIMMERS, M., STREFFER, J. & BERG, D. 2013. Evaluation of Progression Markers in the Premotor Phase of Parkinson's Disease: The Progression Markers in the Premotor Phase Study. *Neuroepidemiology*, 41, 174-182.
- LIEPELT, I., BEHNKE, S., SCHWEITZER, K., WOLF, B., GODAU, J., WOLLENWEBER, F., DILLMANN, U., GAENSLEN, A., DI SANTO, A., MAETZLER, W. & BERG, D. 2009. Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol Aging*.
- LIEPELT, I., BEHNKE, S., SCHWEITZER, K., WOLF, B., GODAU, J., WOLLENWEBER, F., DILLMANN, U., GAENSLEN, A., DI SANTO, A., MAETZLER, W. & BERG, D. 2011. Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol Aging*, 32, 1599-606.

- LIEPELT, I., WENDT, A., SCHWEITZER, K. J., WOLF, B., GODAU, J., GAENSLEN, A., BRUESSEL, T. & BERG, D. 2008. Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *J Neural Transm*, 115, 993-9.
- LIMA, M. M., MARTINS, E. F., DELATTRE, A. M., PROENCA, M. B., MORI, M. A., CARABELLI, B. & FERRAZ, A. C. 2012. Motor and non-motor features of Parkinson's disease - a review of clinical and experimental studies. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 11, 439-49.
- LOLEKHA, P., PHANTHUMCHINDA, K. & BHIDAYASIRI, R. 2010. Prevalence and risk factors of Parkinson's disease in retired Thai traditional boxers. *Mov Disord*, 25, 1895-901.
- LOMHOLT, R. K. & JURGENSEN, K. S. 1998. [The mini-mental state examination in screening of cognitive dysfunction and dementia]. *Ugeskr Laeger*, 160, 7251-4.
- LOUIS, E. D. & BENNETT, D. A. 2007. Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. *Mov Disord*, 22, 1681-8.
- MAETZLER, W. & HAUSDORFF, J. M. 2012. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27, 627-33.
- MAETZLER, W., MANCINI, M., LIEPELT-SCARFONE, I., MULLER, K., BECKER, C., VAN LUMMEL, R. C., AINSWORTH, E., HOBERT, M., STREFFER, J., BERG, D. & CHIARI, L. 2012. Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. *PLoS One*, 7, e32240.
- MAGERKURTH, C., SCHNITZER, R. & BRAUNE, S. 2005. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res*, 15, 76-82.
- MANCINI, M., HORAK, F. B., ZAMPIERI, C., CARLSON-KUHTA, P., NUTT, J. G. & CHIARI, L. 2011. Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 17, 557-62.
- MARDER, K., TANG, M. X., MEJIA, H., ALFARO, B., COTE, L., LOUIS, E., GROVES, J. & MAYEUX, R. 1996. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology*, 47, 155-60.
- MARQUES, O. & OUTEIRO, T. F. 2012. Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. *Cell Death Dis*, 3, e350.
- MARRAS, C., GOLDMAN, S., SMITH, A., BARNEY, P., ASTON, D., COMYNS, K., KORELL, M., LANGSTON, J. W., ROSS, G. W. & TANNER, C. M. 2005. Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 20, 687-93.
- MARSDEN, C. D. 1983. Neuromelanin and Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 19, 121-41.
- MATINOLLI, M., KORPELAINEN, J. T., KORPELAINEN, R., SOTANIEMI, K. A. & MYLLYLA, V. V. 2009. Orthostatic hypotension, balance and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24, 745-51.
- MAYEUX, R., MARDER, K., COTE, L. J., DENARO, J., HEMENEGILDO, N., MEJIA, H., TANG, M. X., LANTIGUA, R., WILDER, D., GURLAND, B. & ET AL. 1995. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol*, 142, 820-7.

- MIAN, O. S., SCHNEIDER, S. A., SCHWINGENSCHUH, P., BHATIA, K. P. & DAY, B. L. 2011. Gait in SWEDDs patients: comparison with Parkinson's disease patients and healthy controls. *Mov Disord*, 26, 1266-73.
- MIRELMAN, A., GUREVICH, T., GILADI, N., BAR-SHIRA, A., ORR-URTREGER, A. & HAUSDORFF, J. M. 2011. Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Ann Neurol*, 69, 193-7.
- NAGAO, N. & SAWADA, Y. 1973. A kinematic analysis in golf swing concerning driver shot and No. 9 iron shot. *J Sports Med Phys Fitness*, 13, 4-16.
- NASREDDINE, Z. S., PHILLIPS, N. A., BEDIRIAN, V., CHARBONNEAU, S., WHITEHEAD, V., COLLIN, I., CUMMINGS, J. L. & CHERTKOW, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-9.
- NEGROTTI, A., SECCHI, C. & GENTILUCCI, M. 2005. Effects of disease progression and L-dopa therapy on the control of reaching-grasping in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43, 450-9.
- NGUYEN, N., PRADEL, V., MICALLEF, J., MONTASTRUC, J. L. & BLIN, O. 2004. [Drug-induced parkinson syndromes]. *Therapie*, 59, 105-12.
- NIEUWBOER, A., DE WEERDT, W., DOM, R. & LESAFFRE, E. 1998. A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients. *Disabil Rehabil*, 20, 142-50.
- NUTT, J. G., LEA, E. S., VAN HOUTEN, L., SCHUFF, R. A. & SEXTON, G. J. 2000. Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: differing effects of brief and continued practice. *Mov Disord*, 15, 843-9.
- OKAWA, M., MIWA, H., KAJIMOTO, Y., HAMA, K., MORITA, S., NAKANISHI, I. & KONDO, T. 2007. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern Med*, 46, 1527-31.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- PADDISON, R. M. & GRIFFITH, R. P. 1974. Occurrence of Parkinson's disease in black patients at Charity Hospital in New Orleans. *Neurology*, 24, 688-90.
- PALMERINI, L., ROCCHI, L., MELLONE, S., VALZANIA, F. & CHIARI, L. 2011. Feature selection for accelerometer-based posture analysis in Parkinson's disease. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 15, 481-90.
- PANKRATZ, N. D., WOJCIESZEK, J. & FOROUD, T. 1993. Parkinson Disease Overview.
- PARK, A. & STACY, M. 2009. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*, 256 Suppl 3, 293-8.
- PARK, M., ROSS, G. W., PETROVITCH, H., WHITE, L. R., MASAKI, K. H., NELSON, J. S., TANNER, C. M., CURB, J. D., BLANCHETTE, P. L. & ABBOTT, R. D. 2005. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology*, 64, 1047-51.
- PARKINSON, J. 1817. *An Essay on the Shaking Palsy* [Online]. London. Available: <http://www.gutenberg.org/files/23777/23777-h/23777-h.htm> [Accessed].

- PARKKINEN, L., PIRTTILA, T. & ALAFUZOFF, I. 2008. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*, 115, 399-407.
- PAVESE, N., KIFERLE, L. & PICCINI, P. 2009. Neuroprotection and imaging studies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 4, S33-7.
- PENDLEBURY, S. T., CUTHBERTSON, F. C., WELCH, S. J., MEHTA, Z. & ROTHWELL, P. M. 2010. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke*, 41, 1290-3.
- PEREIRA, D. & GARRETT, C. 2010. [Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study]. *Acta Med Port*, 23, 15-24.
- PILLON, B., CZERNECKI, V. & DUBOIS, B. 2003. Dopamine and cognitive function. *Curr Opin Neurol*, 16 Suppl 2, S17-22.
- POEWE, W. 2008. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1, 14-20.
- POEWE, W. & MAHLKNECHT, P. 2009. The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 4, S28-32.
- POLITIS, M., WU, K., MOLLOY, S., P, G. B., CHAUDHURI, K. R. & PICCINI, P. 2010. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*, 25, 1646-51.
- PONSEN, M. M., DAFFERTSHOFER, A., VAN DEN HEUVEL, E., WOLTERS, E., BEEK, P. J. & BERENDSE, H. W. 2006. Bimanual coordination dysfunction in early, untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 12, 246-52.
- PONSEN, M. M., STOFFERS, D., TWISK, J. W., WOLTERS, E. & BERENDSE, H. W. 2009. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*, 24, 1060-5.
- PONSEN, M. M., STOFFERS, D., WOLTERS, E., BOOIJ, J. & BERENDSE, H. W. 2010. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 396-9.
- POSTUMA, R. B. & MONTPLAISIR, J. 2009. Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 3, S105-9.
- RASCOL, O., FITZER-ATTAS, C. J., HAUSER, R., JANKOVIC, J., LANG, A., LANGSTON, J. W., MELAMED, E., POEWE, W., STOCCHI, F., TOLOSA, E., EYAL, E., WEISS, Y. M. & OLANOW, C. W. 2011. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol*, 10, 415-23.
- RAVINA, B., CAMICOLI, R., COMO, P. G., MARSH, L., JANKOVIC, J., WEINTRAUB, D. & ELM, J. 2007. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 69, 342-7.
- REBER, D. 1999. Sinbad Brings Motion Capture Feature Animation into New Terrain. *Animation World Magazine*. AWN. .

- REN, Z. & ZHANG, Y. 2009. Cells therapy for Parkinson's disease--so close and so far away. *Sci China C Life Sci*, 52, 610-4.
- RICKHAM, P. P. 1964. HUMAN EXPERIMENTATION. CODE OF ETHICS OF THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION. DECLARATION OF HELSINKI. *Br Med J*, 2, 177.
- RITZ, B., ASCHERIO, A., CHECKOWAY, H., MARDER, K. S., NELSON, L. M., ROCCA, W. A., ROSS, G. W., STRICKLAND, D., VAN DEN EEDEN, S. K. & GORELL, J. 2007. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*, 64, 990-7.
- RODRIGUEZ-FERREIRO, J., CUETOS, F., HERRERA, E., MENENDEZ, M. & RIBACOBA, R. 2010. Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*, 25, 2136-41.
- RODRIGUEZ-OROZ, M. C., JAHANSHAHI, M., KRACK, P., LITVAN, I., MACIAS, R., BEZARD, E. & OBESO, J. A. 2009. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*, 8, 1128-39.
- ROLKE, R., MAGERL, W., CAMPBELL, K. A., SCHALBER, C., CASPARI, S., BIRKLEIN, F. & TREEDE, R. D. 2006. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, 10, 77-88.
- ROSS, G. W., PETROVITCH, H., ABBOTT, R. D., TANNER, C. M., POPPER, J., MASAKI, K., LAUNER, L. & WHITE, L. R. 2008. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 63, 167-73.
- ROZANSKA-KUDELSKA, M., SIESKIEWICZ, A., ROGOWSKI, M. & GODLEWSKA-ZOLADKOWSKA, K. 2010. [Assessment of olfactory disturbances in the patients with rhinosinusitis and polypi nasi treated by endoscopic sinus surgery]. *Pol Merkur Lekarski*, 28, 273-6.
- RUIPEREZ, V., DARIOS, F. & DAVLETOV, B. 2010. Alpha-synuclein, lipids and Parkinson's disease. *Prog Lipid Res*, 49, 420-8.
- RUPRECHT-DORFLER, P., KLOTZ, P., BECKER, G. & BERG, D. 2007. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with subtle motor dysfunction in tap dancers. *Parkinsonism Relat Disord*, 13, 362-4.
- SAKAKIBARA, R., SHINOTOH, H., UCHIYAMA, T., SAKUMA, M., KASHIWADO, M., YOSHIYAMA, M. & HATTORI, T. 2001. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci*, 92, 76-85.
- SANCHEZ-FERRO, A., BENITO-LEON, J., MITCHELL, A. J., LOUIS, E. D., POSADA, I. J., TRINCADO, R., VILLAREJO, A. & BERMEJO-PAREJA, F. 2011. Premotor cognitive status in a cohort of incident Parkinson disease patients (NEDICES). *J Neurol Sci*, 310, 211-5.
- SAVICA, R., ROCCA, W. A. & AHLSSKOG, J. E. 2010. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol*, 67, 798-801.
- SCHAPIRA, A. H. 2009. Neuroprotection in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15, S41-3.
- SCHLESINGER, I. & SCHLESINGER, N. 2008. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 1653-7.

- SCHNEEBERGER, A., MANDLER, M., MATTNER, F. & SCHMIDT, W. 2012. Vaccination for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1, S11-3.
- SCHOELKOPF B, B. C., SMOLA AJ 1999. *Advances in Kernel Methods: Support Vector Learning* Cambridge. MA MIT Press.
- SCHUURMAN, A. G., VAN DEN AKKER, M., ENSINCK, K. T., METSEMAKERS, J. F., KNOTTNERUS, J. A., LEENTJENS, A. F. & BUNTINX, F. 2002. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*, 58, 1501-4.
- SHIBA, M., BOWER, J. H., MARAGANORE, D. M., MCDONNELL, S. K., PETERSON, B. J., AHLKOG, J. E., SCHAID, D. J. & ROCCA, W. A. 2000. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord*, 15, 669-77.
- SIDEROWF, A. & STERN, M. B. 2008. Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann Neurol*, 64 Suppl 2, S139-47.
- SOUKUP, V. M., INGRAM, F., GRADY, J. J. & SCHIESS, M. C. 1998. Trail Making Test: issues in normative data selection. *Appl Neuropsychol*, 5, 65-73.
- SPOTTKE, A. E., REUTER, M., MACHAT, O., BORNSCHEIN, B., VON CAMPENHAUSEN, S., BERGER, K., KOEHNE-VOLLAND, R., RIEKE, J., SIMONOW, A., BRANDSTAEDTER, D., SIEBERT, U., OERTEL, W. H., ULM, G. & DODEL, R. 2005. Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. *Pharmacoeconomics*, 23, 817-36.
- STERN, M. B. & SIDEROWF, A. 2010. Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov Disord*, 25 Suppl 1, S89-93.
- STIASNY-KOLSTER, K., MAYER, G., SCHAFFER, S., MOLLER, J. C., HEINZEL-GUTENBRUNNER, M. & OERTEL, W. H. 2007. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*, 22, 2386-93.
- STOCKNER, H., IRANZO, A., SEPPI, K., SERRADELL, M., GSCHLIESSER, V., SOJER, M., VALLDEORIOLA, F., MOLINUEVO, J. L., FRAUSCHER, B., SCHMIDAUER, C., SANTAMARIA, J., HOGL, B., TOLOSA, E. & POEWE, W. 2009. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 24, 1906-9.
- STRASAK, A. M., ZAMAN, Q., PFEIFFER, K. P., GOBEL, G. & ULMER, H. 2007. Statistical errors in medical research--a review of common pitfalls. *Swiss Med Wkly*, 137, 44-9.
- STRICKLAND, T. L., MENA, I., VILLANUEVA-MEYER, J., MILLER, B. L., CUMMINGS, J., MEHRINGER, C. M., SATZ, P. & MYERS, H. 1993. Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 5, 419-27.
- STURM W, W. K., HORN W 1993. *Leistungspruefsystem fuer 50-90jaehrige (LPS 50+)*, Göttingen, Hogrefe.
- TAKEDA, A., BABA, T., KIKUCHI, A., SUGENO, N., HASEGAWA, T., ITOYAMA, Y., ISHIOKA, T., HIRAYAMA, K. & MORI, E. 2009. [Pathophysiological process underlying Parkinson's disease: motor & non-motor symptoms]. *Rinsho Shinkeigaku*, 49, 888-9.

- TEWES, U. 1991. *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest fuer Erwachsene, revision 1991.*, Bern, Huber.
- THALER, A., ASH, E., GAN-OR, Z., ORR-URTREGER, A. & GILADI, N. 2009. The LRRK2 G2019S mutation as the cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *J Neural Transm*, 116, 1473-82.
- TUCHA O, L. K. 2004. The tower of London—German version. *Hogrefe, Göttingen*.
- TUCHA, O., MECKLINGER, L., THOME, J., REITER, A., ALDERS, G. L., SARTOR, H., NAUMANN, M. & LANGE, K. W. 2006. Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 113, 609-23.
- UEKI, A. & OTSUKA, M. 2004. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol*, 251 Suppl 7, vii18-23.
- UVERSKY, V. N. & ELIEZER, D. 2009. Biophysics of Parkinson's disease: structure and aggregation of alpha-synuclein. *Curr Protein Pept Sci*, 10, 483-99.
- VAN DEN EEDEN, S. K., TANNER, C. M., BERNSTEIN, A. L., FROSS, R. D., LEIMPETER, A., BLOCH, D. A. & NELSON, L. M. 2003. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*, 157, 1015-22.
- VAN ROODEN, S. M., VISSER, M., VERBAAN, D., MARINUS, J. & VAN HILTEN, J. J. 2009. Patterns of motor and non-motor features in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 846-50.
- VAPNIK, V. 1995. The Nature of Statistical Learning Theory. *Springer*.
- VEKRELLIS, K., XILOURI, M., EMMANOUILIDOU, E., RIDEOUT, H. J. & STEFANIS, L. 2011. Pathological roles of alpha-synuclein in neurological disorders. *Lancet Neurol*, 10, 1015-25.
- VLAJINAC, H. D., SIPETIC, S. B., MAKSIMOVIC, J. M., MARINKOVIC, J. M., DZOLJIC, E. D., RATKOV, I. S. & KOSTIC, V. S. 2010. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in Belgrade, Serbia. *Int J Neurosci*, 120, 361-7.
- VON CAMPENHAUSEN, S., BORNSCHEIN, B., WICK, R., BOTZEL, K., SAMPAIO, C., POEWE, W., OERTEL, W., SIEBERT, U., BERGER, K. & DODEL, R. 2005. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15, 473-90.
- VON REICHMANN, H., DEUSCHL, G., RIEDEL, O., SPOTTKE, A., FORSTL, H., HENN, F., HEUSER, I., OERTEL, W., RIEDERER, P., TRENKWALDER, C., DODEL, R. & WITTCHEN, H. U. 2010. [The German Study on the Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD): more than Parkinson]. *MMW Fortschr Med*, 152 Suppl 1, 1-6.
- WALTER, U., BEHNKE, S., EYDING, J., NIEHAUS, L., POSTERT, T., SEIDEL, G. & BERG, D. 2007. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol*, 33, 15-25.

- WEISE, D., LORENZ, R., SCHLIESSER, M., SCHIRBEL, A., REINERS, K. & CLASSEN, J. 2009. Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24, 1669-75.
- WENNING, G. K., TISON, F., SEPPI, K., SAMPAIO, C., DIEM, A., YEKHLEF, F., GHORAYEB, I., ORY, F., GALITZKY, M., SCARAVILLI, T., BOZI, M., COLOSIMO, C., GILMAN, S., SHULTS, C. W., QUINN, N. P., RASCOL, O. & POEWE, W. 2004. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*, 19, 1391-402.
- WILLIAMS-GRAY, C. H., FOLTYNIE, T., BRAYNE, C. E., ROBBINS, T. W. & BARKER, R. A. 2007. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130, 1787-98.
- WINGE, K. & FOWLER, C. J. 2006. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord*, 21, 737-45.
- WINTER, Y., BALZER-GELDSETZER, M., VON CAMPENHAUSEN, S., SPOTTKE, A., EGGERT, K., OERTEL, W. H. & DODEL, R. 2010. Trends in resource utilization for Parkinson's disease in Germany. *J Neurol Sci*, 294, 18-22.
- WOLTERS, E. & BRAAK, H. 2006. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm Suppl*, 309-19.
- WOOTEN, G. F., CURRIE, L. J., BOVBJERG, V. E., LEE, J. K. & PATRIE, J. 2004. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 637-9.
- [WWW.IMDB.COM](http://www.imdb.com/title/tt0499549/). 2009. Available: <http://www.imdb.com/title/tt0499549/> [Accessed].
- [WWW.XBOX.COM](http://www.xbox.com/de-de/kinect). 2010. *Xbox kinect* [Online]. Available: <http://www.xbox.com/de-de/kinect> [Accessed].
- YANG, Y. R., LEE, Y. Y., CHENG, S. J., LIN, P. Y. & WANG, R. Y. 2008. Relationships between gait and dynamic balance in early Parkinson's disease. *Gait Posture*, 27, 611-5.
- ZIMMERMANN P, F. B. 2002. *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version 1.7)*. Herzogenrath, Psytests.
- ZORZON, M., CAPUS, L., PELLEGRINO, A., CAZZATO, G. & ZIVADINOV, R. 2002. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand*, 105, 77-82.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Neben der Vorbereitung und Erstellung der studienrelevanten Unterlagen rekrutierte der Autor in Kooperation mit der Promovendin Katharina Müller insgesamt 51 Probanden. Anhand von Altdatenbanken suchten sie passende Personen heraus, riefen diese an und führten im Falle von Studieninteresse erste, ca. halbstündige Telefoninterviews und den Versand der Studienunterlagen und die Terminvergabe durch. Sie standen den Probanden für Rückfragen und Probleme der Probanden zur Verfügung.

Die Promovenden wurden ebenfalls mit der Planung der Untersuchungstage, der Organisation der Untersuchungsräumlichkeiten sowie etwaigen Hotelunterkünften für die Teilnehmer betraut. Dabei bestand die Herausforderung in der Organisation des Tagesablaufes in der Berücksichtigung der Verfügbarkeiten der Mitarbeiter sowie der Materialien bzw. Geräte unterschiedlich beteiligter Abteilungen. Die Reservierung der benötigten Studienmaterialien und die Anmeldung zur Blutaufbereitung wurden ebenfalls von den Promovenden übernommen.

Folgende Untersuchungen wurden vom Doktorandenteam selbstständig durchgeführt:

- Blutentnahme
- Klinische Skalen z.B. MMSE, UMSARS und BDI
- Geruchstestungen (Sniffin' Sticks und UPSIT)
- dreidimensionale Bewegungsanalyse inklusive EDHI, Fugl-Meyer-Test und Untersuchung des Vibrationsempfindens
- Verabreichung des Schilddrüsenschutzes für die Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)
- Anlage des Schlaf-EEGs (teilweise im häuslichen Umfeld oder Hotelzimmer)
- neuropsychologische Untersuchung
- Accelerometer - Messung

Bei der Auswertung der erhobenen Daten lag Herr Bormanns Schwerpunkt auf der Nachbearbeitung der Rohdaten der dreidimensionalen Bewegungsanalyse, welche pro Proband zwei bis drei Arbeitsstunden in Anspruch nahm. Die Eingangs-

7 Erklärung zum Eigenanteil

be der Ergebnisse der klinischen Untersuchungen in die Datenbank war ebenfalls Aufgabe der beiden Doktoranden. Die Berechnung und Auswertung der in dieser Arbeit präsentierten Studienergebnisse erfolgte nach kurzer Einarbeitung durch Frau Dr. Liepelt-Scarfone selbstständig durch den Promovenden.

8 Danksagung

Größter Dank und Respekt gebührt den Probanden. Ohne Ihre Geduld und Bereitschaft zur Teilnahme wäre diese Arbeit nie entstanden!

An zweiter Stelle möchte ich Katharina Müller von ganzem Herzen für die unterhaltsame Zusammenarbeit vor, während und nach der Studie danken.

Ein großer Dank gebührt Frau Dr. Inga Liepelt-Scarfone, die jederzeit eine tolle Ansprechpartnerin für Probleme aller Art war und weit mehr als die fachliche Betreuung dieser Arbeit übernommen hat!

Gleiches gilt für die „Doktormutter“ dieser Arbeit, Frau Prof. Dr. Daniela Berg, die dem Begriff der „Doktormutter“ Leben einhaucht und mir ein großes Vorbild in fachlichen und zwischenmenschlichen Aspekten ist.

In den Reigen der zu Bedankenden reiht sich nahtlos Frau Katharina Gauss, die durch ihr grundfröhliches Naturell und ihre tatkräftige Unterstützung sehr zum Gelingen beigetragen hat.

Auch den Ärzten der Neurologischen Abteilung der Universität gebührt ein großes Dankeschön: Frau Dr. Brockmann, Frau Dr. Godau, Frau Dr. Srulijes, Herrn Dr. Huber und ganz besonders Herrn Dr. Mätzler.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. Ilg von der Sektion „Theoretische Sensomotorik“ Abteilung für kognitive Neurologie und seinem nachnamenlosen HIWI Tobi.

Vielen Dank auch an die MRT-Abteilung um Frau Dr. Groeger, an das Team der Nuklearmedizin und der EEG-Abteilung für viel Flexibilität.

Ferner möchte ich mich bei den beiden Menschen bedanken, die sich die Mühe gemacht haben diese Arbeit auf Fehler jedweder Art gegenzulesen: Marius Belz und Carsey Smörlund Holgersson Antonio Bormann, der mich auch in der ein oder anderen statistischen Fachfrage kompetent beraten hat.

Auch Stefan Bormann gebührt ein „Danke“ für das freie Verfügen über seine MRT-Aufnahmen.

Abschließender Dank gebührt meinen Eltern sowie meiner Freundin Juliane – tausend Dank für alles.