



**Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
neurodegenerative Erkrankungen**

**Herzfrequenzvariabilität in einer Risikokohorte für das  
idiopathische Parkinsonsyndrom**

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

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

**vorgelegt von  
Sprengel, Johannes Ludwig**

**2019**

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1.Berichterstatter:	Professor Dr. W. Maetzler
2.Berichterstatter:	Privatdozent Dr. S. Greulich
Tag der Disputation:	20.02.2019

## **Widmung**

Von ganzem Herzen,  
meiner Mutter,  
Dr. Andrea Sprengel

# Inhalt

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) .....	2
1.1.1	Epidemiologie .....	4
1.1.2	Ätiologie und Pathophysiologie.....	5
1.1.3	Symptome .....	9
1.1.4	Risikofaktoren und Prodromalmarker .....	12
1.1.5	Krankheitsverlauf des IPS .....	12
1.2	Prodromalmarker .....	18
1.3	Herzfrequenzvariabilität .....	20
1.3.1	Grundlagen.....	20
1.3.2	HRV-Parameter .....	23
1.4	Fragestellung .....	27
<b>2</b>	<b>STUDIENKOLLEKTIV UND METHODEN.....</b>	<b>28</b>
2.1	Die <i>TREND</i> -Studie im Überblick .....	28
2.1.1	Ziel der Studie .....	28
2.1.2	Studienpopulation .....	29
2.1.3	Rekrutierung .....	29
2.1.4	Ausschlusskriterien .....	30
2.1.5	Einschlusskriterien.....	31
2.1.6	Untersuchungen im Rahmen von <i>TREND</i> .....	35
2.2	Methoden .....	38
2.2.1	Durchführung der autonomen Testung: .....	38
2.2.2	Datenerhebung .....	40
2.2.3	Datenauswertung.....	41
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>43</b>
3.1	Epidemiologische Daten .....	43
3.2	Autonome Daten .....	44

<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>50</b>
4.1	Fragestellung .....	50
4.2	Studienlage.....	51
4.3	Mögliche Erklärungen für das Verhalten der HRV-Parameter .....	52
4.3.1	Kohortendefinition.....	52
4.3.2	Pathophysiologische und pharmakologische Störfaktoren .....	53
4.3.3	Methodologische Einflüsse .....	54
4.3.4	U-förmiger Verlauf .....	55
4.4	Schlussfolgerung .....	57
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</b> .....	<b>78</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>80</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADS</b>	Allgemeine Depressionsskala
<b>ANS</b>	autonomes Nervensystem
<b>BDI</b>	Beck Depression Inventory
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>CERAD</b>	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
<b>CES-D</b>	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
<b>DemTect</b>	Demenz-Detektion
<b>DSM IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Auflage
<b>DZNE</b>	Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen
<b>E/I-Quotient (HF)</b>	Mittlere Differenz des Maximums und Minimums der Herzfrequenz während aller Atemzyklen
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm, Elektrokardiographie
<b>FD</b>	frequency domain methods (frequenzbezogene Methoden)
<b>GDS</b>	Geriatrische Depressionsskala
<b>HAAS</b>	Honolulu-Asia-Aging-Study
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>HIH</b>	Hertie Institut für klinische Hirnforschung
<b>HR</b>	Heart Rate (Herzfrequenz)
<b>HRV</b>	Heart Rate Variability (Herzfrequenzvariabilität)
<b>i.v.</b>	Intravenös
<b>ICD-10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Auflage
<b>IMD</b>	Intima-Media-Dicke
<b>IPS</b>	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>LF</b>	Low Frequency
<b>LF/HF-Ratio</b>	Low Frequency-High Frequency-Ratio, Verhältnis der Frequenzbänder als Quotient
<b>MIBG</b>	Metaiodobenzylguanidin

<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>MMSE (MMST)</b>	Mini-Mental State Examination (deutsch: Mini-Mental State Test)
<b>ms</b>	Millisekunde
<b>MSA</b>	Multisystematrophie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NMS</b>	Non-Motor Symptoms
<b>NN-Intervall</b>	Normal-to-Normal (Zeitintervall zwischen zwei normalen elektrischen Herzaktionen im EKG, vgl. RR-Intervall)
<b>PARS</b>	Parkinson's Associated Risk Study
<b>PD</b>	Parkinson's Disease
<b>PDSS</b>	Parkinson's Disease Sleep Scale
<b>PM</b>	Prodromalmarker
<b>pNN50 [%]</b>	Prozentsatz aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden
<b>PRIPS</b>	Prospective Validation of Risk Markers for the Development of Idiopathic Parkinson's Syndrome
<b>PS</b>	Parkinson-Syndrom
<b>RBD</b>	Rapid eye movement sleep behavior disorder (REM-Schlaf-Störung)
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>REM-Schlaf</b>	Schlafphase, in der schnelle Augenbewegungen beobachtet werden können
<b>RMSSD</b>	Root mean square of successive differences (Quadratischer Mittelwert der Summe aller Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle)
<b>RR-Intervall</b>	Zeitintervall (in ms) zwischen zwei R-Zacken im EKG
<b>RSA</b>	Respiratorische Sinusarrhythmie
<b>SDANN</b>	standard deviation of the average NN intervals (Standardabweichungen aller konsekutiven RR-Intervalle verschiedener Messzyklen)

<b>SDNN</b>	standard deviation (SD) of all NN intervals
<b>SNRI</b>	Selective Noradrenalin-Reuptake-Inhibitors (Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
<b>SSR</b>	sympathetic skin response (sympathische Hautantwort)
<b>SSRI</b>	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
<b>TD</b>	time domain methods (zeitbezogene Methoden)
<b>TMS</b>	transkranielle Magnetstimulation
<b>TMT-A / TMT-B</b>	Trail Making Test A bzw. B
<b>TP</b>	total power, Gesamtleistung, Gesamter Frequenzbereich, der während einer EKG-Aufzeichnung erfasst wird
<b>TREND</b>	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
<b>TZA</b>	Trizyklische Antidepressiva
<b>UKPDSBBCDC</b>	UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria
<b>ULF</b>	Ultra Very Low Frequency
<b>UPDRS</b>	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<b>VK</b>	Variationskoeffizient
<b>ZNS</b>	zentrales Nervensystem

## 1 Einleitung

Parkinsonsyndrome (PS) zählen zu den basalganglienassoziierten Syndromen. Dabei führt die Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra zu einem akinetisch-rigiden Syndrom (Mattle und Mumenthaler 2008).

Sie werden in vier Gruppen unterteilt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016; Diener 2012).

1. **das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS)**, welches in etwa 75 % aller PS vorliegt
2. **genetische PS**
3. **atypische PS** im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen, wie der Multisystematrophie, der Demenz vom Lewy-Körper-Typ, der progressiven supranukleären Blickparese oder der kortikobasalen Degeneration. Es gibt Bestrebungen der Movement Disorder Society, die Lewy-Körper-Demenz zum IPS zu zählen (Berg et al. 2015). Dies bedarf noch weiterer Diskussion im Rahmen der interessierten Wissenschaftler;
4. **symptomatische (auch: sekundäre) PS**: Diese können medikamenten-induziert (vor allem durch klassische Neuroleptika, Kalziumantagonisten oder Valproat) aber auch tumorbedingt, posttraumatisch oder aufgrund metabolischer oder entzündlicher Genese entstehen.

Die verschiedenen Parkinsonsyndrome unterscheiden sich in ihrer Genese, ihrem Erscheinungsbild und ihrer Prognose. Alle präsentieren aber die motorischen Kardinalsymptome (siehe Kapitel 1.1.3), wenn auch mit unterschiedlicher Ausprägung.

Die vorliegende Querschnittsarbeit behandelt ausschließlich das IPS. Sie untersucht die Herzfrequenzvariabilität (HRV) in einer Risikokohorte für IPS im Rahmen der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration), da HRV-Einschränkungen ein Symptom eines IPS darstellen können.

Im Zentrum der Arbeit steht dabei die Frage, ob sich Parameter der HRV als Frühmarker, sogenannte Prodromalmarker, für das IPS eignen könnten.

## 1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS)

„By some it [the term Shaking Palsy] has been used to designate ordinary cases of Palsy, in which some slight tremblings have occurred; whilst by others it has been applied to certain anomalous affections, not belonging to Palsy“<sup>1</sup>

, beklagt der Londoner Chirurg und Apotheker James Parkinson 1817 in seinem Aufsatz *An Essay on the Shaking Palsy* (Eine Abhandlung über die Schüttellähmung) (Parkinson 2002).

Parkinson grenzt darin erstmals eine bestimmte Symptomenkonstellation gegen eine sehr ungenau definierte Gruppe von Erkrankungen ab, die als *Paralysis agitans* oder *Shaking Palsy* („Schüttellähmung“) bezeichnet wurden. Krankheitsbilder, die mit einem Tremor, also mit rhythmischen Kontraktionen antagonistischer Muskelgruppen, einhergehen, sind schon von Erasistratos im dritten Jahrhundert vor Christus beschrieben worden (Thümler 2002). Parkinson erwähnt in seiner Abhandlung Ärzte wie Galen aus Pergamon und Franciscus Sylvius als Beschreiber einer Erkrankung, die mit zitternden Extremitäten einhergeht. Auch die Begriffe der *Shaking palsy* oder *Paralysis agitans* sind zu dieser Zeit bereits gebräuchlich. Gleichzeitig besteht jedoch unter den Medizinern keine Einigkeit über deren Definition. Erst durch die genaue Einordnung der Symptome schafft Parkinson somit die Grundlage zur Erforschung der Erkrankung (Thümler 2002).

Heute ist diese Erkrankung, die noch immer klinisch anhand der *Parkinson'schen Symptomentrias* (Rigor, Tremor, Akinese) diagnostiziert wird, als Morbus Parkinson (auch: *Parkinson's Disease*, PD oder Idiopathisches Parkinson Syndrom, IPS) bekannt. Und auch heute besteht noch Forschungsbedarf.

---

<sup>1</sup> Von manchen wurde er [der Begriff Schüttellähmung] benutzt, um gewöhnliche Fälle von Lähmungen zu benennen, bei denen ein leichtes Zittern auftrat, wohingegen er von anderen auf bestimmte abnorme Erkrankungen angewendet wurde, die nicht den Lähmungen angehören (Übersetzung d. Verf.).

Einerseits erfahren Patienten mit IPS nach wie vor einen großen Leidensdruck aufgrund motorischer Einschränkungen, in bedeutend höherem Ausmaß aber aufgrund der autonomen Symptome (Maetzler et al. 2015), wie beispielsweise Depression, übermäßiges Schwitzen oder sexuelle Dysfunktion (Gaenslen et al. 2011; Visser et al. 2008).

Zum anderen kann den Betroffenen bislang keine ursächliche Therapie angeboten werden. Für die symptomatische medikamentöse Behandlung des IPS stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung. Hierzu gehören Levodopa, Dopaminagonisten, Monoaminoxidasehemmer, Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren, NMDA-Antagonisten und Anticholinergika (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016). Die Pharmakotherapie des IPS wird jedoch durch die Nebenwirkungen der Pharmaka limitiert (Diener 2012).

Seit 1993 steht mit der Tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus ein weiterer Therapieansatz zur Verfügung (Umemura et al. 2016), wodurch sich Rigor, Tremor und Akinese verbessern lassen (Diener 2012). Auch durch die transkranielle Magnetstimulation (TMS) lassen sich die motorischen Funktionen beim IPS verbessern (Brys et al. 2016). Eine Heilung wird jedoch mit keinem der genannten Behandlungsverfahren erzielt.

Weiterhin wird die Basis der Diagnosestellung des IPS bisher ausschließlich durch die motorische Symptomatik gebildet, am häufigsten anhand der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria* (UKPDSBBCDC) (Litvan et al. 2003). Motorische Ausfälle werden allerdings erst feststellbar, wenn bereits etwa 50 % der Neurone der Substantia nigra sowie 80 % des striatalen Dopamins verloren gegangen sind (Fearnley und Lees 1991), sodass die Diagnose oftmals erst nach jahrelangem Fortschreiten des neurodegenerativen Prozesses, möglich wird (Maetzler 2011).

Noch dazu müssen wir annehmen, dass die Fallzahlen in den nächsten Jahren steigen werden (siehe Kapitel 1.1.1).

### 1.1.1 Epidemiologie

Das IPS ist die häufigste neurodegenerativ bedingte Bewegungsstörung des älteren Menschen (Maetzler 2011). Im Rahmen der *EUROPARKINSON collaborative study* wurden 17.205 Probanden in fünf europäischen Ländern untersucht. Dabei ergab sich eine Prävalenz von 1,6 % für die neue Euro-pastandardbevölkerung ab dem 65. Lebensjahr (De Rijk, M. C. de et al. 1997).

Insbesondere zeigte sich, dass die Prävalenz mit dem zunehmenden Lebensalter korreliert. So waren in der Altersgruppe der 65- bis 69-jährigen 0,6 % der Untersuchten, dagegen in der Gruppe der 80- bis 84-jährigen 3,6 % der Untersuchten erkrankt (De Rijk, M. C. de et al. 1997). Im Jahr 2006 lag in Deutschland die Prävalenz für das IPS bei über 65-jährigen bei 1.680/100.000 Einwohnern; dabei nimmt sie mit dem Alter zu und hat ihren höchsten Wert in der Gruppe der über 90-Jährigen mit 4.633/100.000 Einwohnern (Riedel et al. 2016). Die Inzidenz des IPS beträgt 16-19/100.000/Jahr (Twelves et al. 2003), wobei eine Untersuchung basierend auf dem *Rochester Epidemiology Project* einen Anstieg der Inzidenz zwischen 1976 und 2005 nahelegt (Savica et al. 2016).

In einer systematischen Übersichtsarbeit schätzten Gustavsson et al. die Gesamtkosten pro Parkinson-Patient in Deutschland im Jahr 2010 auf 12.726 €. Bei 219.579 Parkinson-Patienten in Deutschland, beliefen sich die Gesamtkosten in 2010 auf 2,8 Milliarden €. Für Europa (EU-27 mit Island, Norwegen und der Schweiz) wurden die Ausgaben für 2010 auf 13,9 Milliarden € (kaufkraftbereinigt) errechnet. Dabei wurden *direct health care costs*, u.a. Behandlungs- und Medikamentenkosten, *direct non-medical costs*, also andere Ausgaben mit Bezug zum IPS, beispielsweise durch Wohnungsumbauten oder pflegende Angehörige, und *indirect costs*, wie Produktivitätsverlust durch Krankentage oder vorzeitige Rentenansprüche, eingerechnet (Gustavsson et al. 2011). Die mit dem Lebensalter zunehmende Inzidenz bei gleichzeitig zunehmender Alterung der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland (Statistisches Bundesamt (Destatis)) legt die Vermutung nahe, dass auch die Fallzahlen des IPS in den

folgenden Jahren steigen werden. Diese Tendenz lässt sich am Verlauf der Sterbezahlen und der Arbeitsunfähigkeitsfälle beobachten (Statistisches Bundesamt (Destatis)), dargestellt in Abbildung 1-1: Sterbefälle für ICD-10: G20 (primäres Parkinsonsyndrom) aus der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt (Destatis)); ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10 und Abbildung 1-2.

### 1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Der französische Pathologe Edouard Brissaud vermutete als Erster eine Beteiligung der Substantia nigra an der Krankheitsentstehung der Parkinson-Krankheit. Diese Vermutung wurde 1919 von dem russischen Neuropathologen Konstantin Tretiakoff bestätigt (Goetz 2011; Thümler 2002).

Beim IPS findet, unter anderem in der Substantia nigra des Mittelhirns, eine Degeneration dopaminproduzierender Neurone statt. Diese Neurone degenerieren auch beim Gesunden im Alter, allerdings in geringerem Ausmaß und mit anderer anatomischer Verteilung. Laut Fearnley und Lees kommt es im physiologischen Alterungsprozess zu einem Verlust von 4,7 % der nigralen dopaminergen Neurone pro Dekade, ohne dass dadurch Bewegungsstörungen ausgelöst würden. Diese altersbedingte Degeneration findet hauptsächlich im dorsalen Anteil der Substantia nigra, pars compacta statt (Fearnley und Lees 1991).

Im Gegensatz dazu findet sich bei Patienten mit IPS ein Zelluntergang von 45 % innerhalb der ersten Dekade nach Beginn des degenerativen Prozesses, in diesen Fällen mit Betonung auf dem ventrolateralen Anteil der Substantia nigra, pars compacta (Fearnley und Lees 1991). Die Neurodegeneration beim IPS geht mit der Bildung von sogenannten Lewy-Körpern einher. Lewy-Körper sind Aggregate mit großen Anteilen von  $\alpha$ -Synuclein. Diese fehlgefalteten Pro-

teine lagern sich innerhalb der Perikarya und Axone ab und können im Hirn von IPS-Patienten histologisch nachgewiesen werden (Gibb und Lees 1988).

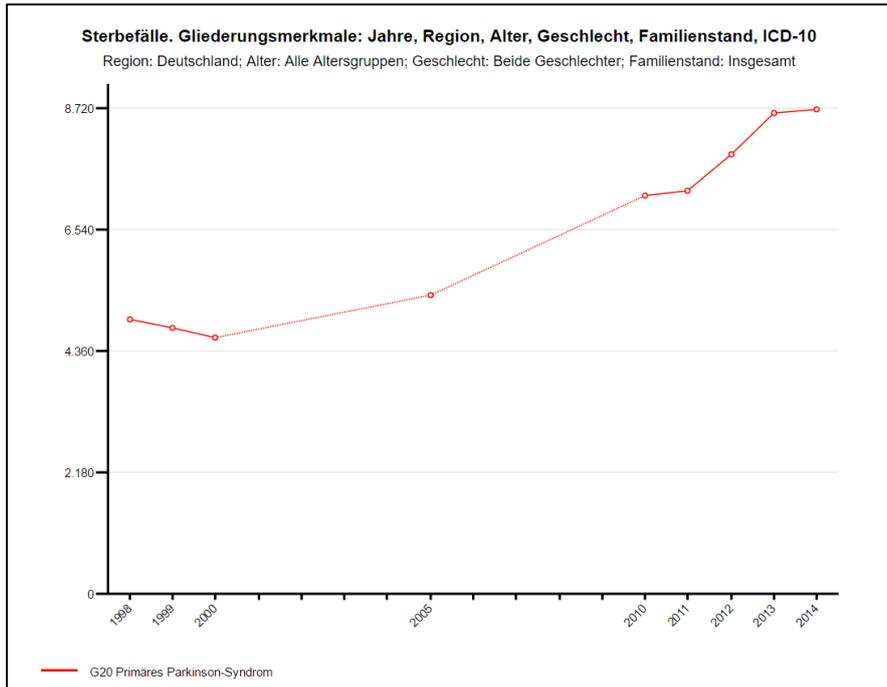


Abbildung 1-1: Sterbefälle für ICD-10: G20 (primäres Parkinsonsyndrom) aus der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt (Destatis)); ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10

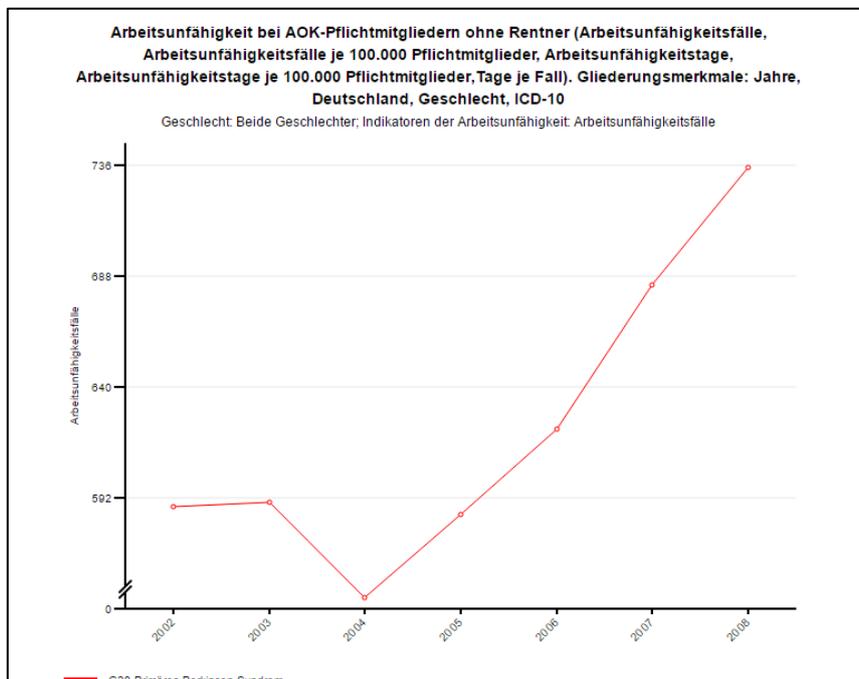


Abbildung 1-2: Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2016); ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10

Nachdem bereits Lewy-Körper im Bulbus olfactorius und im Meissner-Plexus des Gastrointestinaltraktes, aber auch im Plexus cardiacus, gefunden worden waren (Wakabayashi und Takahashi 1997), stellten Hawkes, Del Tredici und Braak 2007 die *dual-hit hypothesis* vor: sie schlagen einen, durch einen unbekanntem neuropathogenen Faktor (beispielsweise eine Virusinfektion) vermittelten, Beginn der Erkrankung simultan in Nase und Magen vor.

Vom Bulbus olfactorius ausgehend mit anschließend anterograder Ausbreitung in den Temporallappen; vom Magen ausgehend, beispielsweise durch verschlucktes Nasensekret, mit anschließend retrogradem Transport via Plexus submucosus über die präganglionären parasymphatischen Motoneurone des Nervus vagus, bis ins Mesencephalon und von dort, einem kaudorostralen Verlauf folgend, schließlich in die Substantia nigra und höhere Hirnzentren (Hawkes et al. 2007).

In Bauch- und Beckenlymphknoten, die im Zusammenhang mit ausgedehnten Bauchhöhleingriffen entfernt wurden, konnte  $\alpha$ -Synuclein nachgewiesen werden. Bei Patienten mit  $\alpha$ -Synuclein-positiven Lymphknoten zeigte sich im weiteren Verlauf auch die kardiale  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidin-Aufnahme signifikant erniedrigt (Minguez-Castellanos et al. 2007)<sup>2</sup>.

Die neurodegenerativen Prozesse des IPS sind also nicht auf die Substantia nigra begrenzt, sondern lassen sich im gesamten zentralen Nervensystem (ZNS) und im autonomen Nervensystem (ANS) nachweisen, wobei das Vorhandensein von Lewy-Körper als Voraussetzung für die Funktionsstörung des ANS wie auch des Basalganglienassoziierten Systems angesehen wird (Braak et al. 2003).

Es handelt sich beim IPS somit nicht um eine rein motorische Dysfunktion, sondern um eine multisystemische Erkrankung (Ziemssen et al. 2006).

---

<sup>2</sup> Mit dem Radionuklid  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidin ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) kann in der Photonenemissionscomputertomographie (SPECT, single photon emission computed tomography) eine verminderte Innervation des sympathischen Nervensystems dargestellt werden (Chirumamilla und Travin 2011), wie sie beim IPS typischerweise vorkommt (Lipp et al. 2009).

### 1.1.3 Symptome

#### 1.1.3.1 Motorische Symptome

Die folgende Übersicht ist angelehnt an die S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016).

Parkinson-Syndrome sind dort definiert durch das Vorliegen einer **Bradykinese** oder **Akinese und eines der folgenden**, in unterschiedlicher Gewichtung auftretenden, Kardinalsymptome:

- **Rigor**
- **Ruhetremor**
- **posturale Instabilität**

##### 1.1.3.1.1 Akinese, Bradykinese, Hypokinese

Die Bewegungsstörungen der Parkinsonsyndrome lassen sich in die drei Komponenten Hypo-, Brady- und Akinese unterteilen, wobei diese Begriffe im klinischen Sprachgebrauch oft synonym verwendet werden und ihre Definitionen nicht einheitlich abgegrenzt werden.

Unter **Akinese** versteht man hauptsächlich die Hemmung der Planung, Initiati-on und Ausführung von willkürmotorischen Bewegungsabläufen (Jankovic 2008). Dies erleben Menschen mit IPS beispielsweise als Schwierigkeit aus dem Sitzen aufzustehen. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016)

Die reduzierte Frequenz und Amplitude vornehmlich automatisierter Bewegungsabläufe wird zumeist als **Hypokinese** bezeichnet. Sie zeigt sich beispielsweise in einer verminderten Frequenz der Lidschläge, verminderter mimischer Ausdruckskraft, vermindertem Armschwung beim Gehen oder in verminderter Prosodie (Sprechmelodie). Auch die, für das IPS charakteristische, Mikrographie, die Verkleinerung der Handschrift, wird diesem Symptomenkomplex zugeordnet. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016)

Als **Bradykinese** wird meist die reduzierte Geschwindigkeit der Initiation und Ausführung einfacher, repetitiver Bewegungen bezeichnet (Rodriguez-Oroz et al. 2009). Dies zeigt sich beispielsweise im Tempo- oder Amplitudenabfall bei wiederholtem abwechselndem Faustöffnen und Faustschluss oder beim wie-

derholten Stampfen mit der Ferse auf den Fußboden (Ceballos-Baumann et al. 2006).

#### **1.1.3.1.2 Rigor**

Der gesteigerte Muskeltonus in Ruhe, der auch mit gesteigertem Widerstand gegenüber passiver Bewegung einhergeht, wird als **Rigor** bezeichnet.

Klinisch zeigt sich der Rigor vor allem bei passiver Extension der untersuchten Gelenke. Gelegentlich kann ein sogenanntes Zahnradphänomen beobachtet werden: Bei passiver Extension im Ellenbogengelenk kommt es zu sakkadenartigen Unterbrechungen des Bewegungsablaufes. Der Rigor betrifft Flexoren und Extensoren gleichermaßen, wobei er in frühen Krankheitsstadien ausgeprägter in den Flexoren der Extremitäten vorkommt (Rodriguez-Oroz et al. 2009).

#### **1.1.3.1.3 Tremor**

Der **Tremor**, also das Zittern, resultiert aus periodischen Kontraktionen antagonistischer Muskeln. Er tritt oft einseitig betont und vor allem an den distalen Extremitäten auf. Es zeigt sich zumeist ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-7 Herz (Hz). Aber auch Halte- oder Aktionstremor können vorkommen (Bartels und Leenders 2009). Der Ruhetremor, der an den Händen, vor allem an den Fingern der Erkrankten beobachtet wird präsentiert sich in so charakteristischer Weise als Pronations-Supinations-Tremor, dass er auch als *Pillendreher-Phänomen* oder *Münzenzähler-Tremor* bezeichnet wurde (König et al. 2013). Der Tremor kann durch Stress, Kopfrechnen oder die willkürliche Bewegung anderer Körperteile provoziert oder in seiner Amplitude verstärkt werden (Rodriguez-Oroz et al. 2009).

#### **1.1.3.1.4 Posturale Instabilität**

Menschen, die an einem IPS leiden, verlieren die posturale Kontrolle (engl. posture, lat. Positur), also die Fähigkeit, eine aufrechte Körperhaltung beizubehalten. Dies äußert sich als Stand- und Gangunsicherheit mit daraus resultierender Fallneigung, die auch in frühen Krankheitsstadien auftreten kann (Bloem et al. 2001). Die pathologische Fallneigung wird als Pro- oder Retropulsion (Fallneigung nach vorne oder hinten) bezeichnet. Teilweise zeigt sich die Propulsion im Gang als Festination. Dabei werden beim Gehen mit vornüber gebeugter Kör-

perhaltung kleine Schritte gemacht, die immer schneller und hastiger werden, bis es zum Sturz kommt (Ceballos-Baumann et al. 2006).

Es soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass die *Movement Disorder Society* in einem neuen Klassifikationsvorschlag für das IPS, die posturale Instabilität nicht mehr als Kardinalsymptom aufführt (Berg et al. 2015).

### 1.1.3.2 Nicht-motorische Symptome (NMS)

Menschen mit IPS leiden unter starken Einschränkungen ihrer Lebensqualität durch die motorische, vor allem aber durch die psychische und vegetative Symptomatik der Erkrankung (Visser et al. 2008).

In einer Studie von Kwon et al. zeigten 98.1 % der Probanden mit IPS verschiedene nicht-motorische Symptome (NMS). Auch zeigten sich die NMS mit fortschreitendem Krankheitsverlauf in immer stärkerer Ausprägung (Kwon et al. 2016). Die vegetative Dysfunktion kann Ausdruck systemischer Neurodegeneration sein, differentialdiagnostisch können aber auch Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Pharmakotherapeutika (Antidepressiva, Anticholinergika, dopaminerge Medikation) als Auslöser autonomer Symptome in Betracht kommen (Ziemssen et al. 2006). Siehe hierzu auch Kapitel 4.3.2.

Fakultative nicht motorische Begleitsymptome des IPS sind:

1. **sensorische Symptome** wie Dysästhesien, Schmerzen, Hyposmie (verminderte Geruchswahrnehmung),
2. **vegetative Symptome** wie Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Blasen- und Darmfunktion, sexueller Funktionen sowie der HRV (Brisinda et al. 2014),
3. **psychische Symptome**, vor allem Depression, Schlafstörungen, kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz) (Diener 2012).

#### 1.1.4 Risikofaktoren und Prodromalmarker

**Risikofaktoren** sind Merkmale, die mit einem höheren Lebenszeitrisiko für die Entstehung eines IPS vergesellschaftet sind, ohne dass ihnen pathologische neurodegenerative Veränderungen zugrunde liegen müssen (Lerche et al. 2014). Beispiele hierfür sind Alter (De Rijk, M. C. de et al. 2000), positive Familien-anamnese (Noyce et al. 2012), und Hyperechogenität der Substantia nigra im transkraniellen Ultraschall (Berg et al. 2011)

**Prodromalmarker** sind pathologische Befunde, die Ausdruck der frühen, prä-motorischen Neurodegeneration im IPS sein können (Lerche et al. 2014). Sie könnten möglicherweise dazu dienen, Individuen zu identifizieren, die in Zukunft ein IPS entwickeln werden. Zu den wichtigsten Prodromalmarkern werden Depression, Hyposmie und REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) gezählt (Postuma und Berg 2016). Die Prodromalmarker werden im Folgenden genauer erläutert (siehe Kapitel 1.1.5.2).

#### 1.1.5 Krankheitsverlauf des IPS

Eine Arbeitsgruppe der *International Parkinson Disease and Movement Disorder Society* (MDS) schlägt für den Verlauf des IPS eine Einteilung in drei Phasen vor: eine präklinische, eine prodromale und eine klinische Phase (Stern et al. 2012). Zusätzlich wird hier die Zeit vor Beginn der Neurodegeneration als Risikophase bezeichnet.

Abbildung 1-3 Krankheitsverlauf in Phasen und entsprechende Marker für das IPS. Menschen mit Risikofaktoren für ein IPS durchlaufen eine präklinische Phase, danach eine prodromale Phase, in der NMS beobachtet werden können, und schließlich eine klinische Phase. Dargestellt sind die Marker, die in den jeweiligen Phasen Hinweise auf ein sich entwickelndes IPS liefern können sowie der prozentuale Verlust dopaminergener Neurone, aus Postuma und Berg 2016; NMS = nicht-motorische Symptome; RBD = Rapid eye movement sleep behavior disorder (REM-Schlaf-Störung) veranschaulicht dieses Phasenmodell

und ordnet den verschiedenen Phasen die zu erwartenden Frühmarker zu. Hier wird noch einmal skizziert, dass erst dann klassische motorische Symptome zu beobachten sind, wenn bereits mehr als die Hälfte der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra ihre Funktion eingestellt haben. Bis zum Zeitpunkt der Diagnose, anhand ebendieser motorischen Symptome, geben Prodromalmarker einen Hinweis auf den Prozess der Neurodegeneration (Heinzel et al. 2016a).

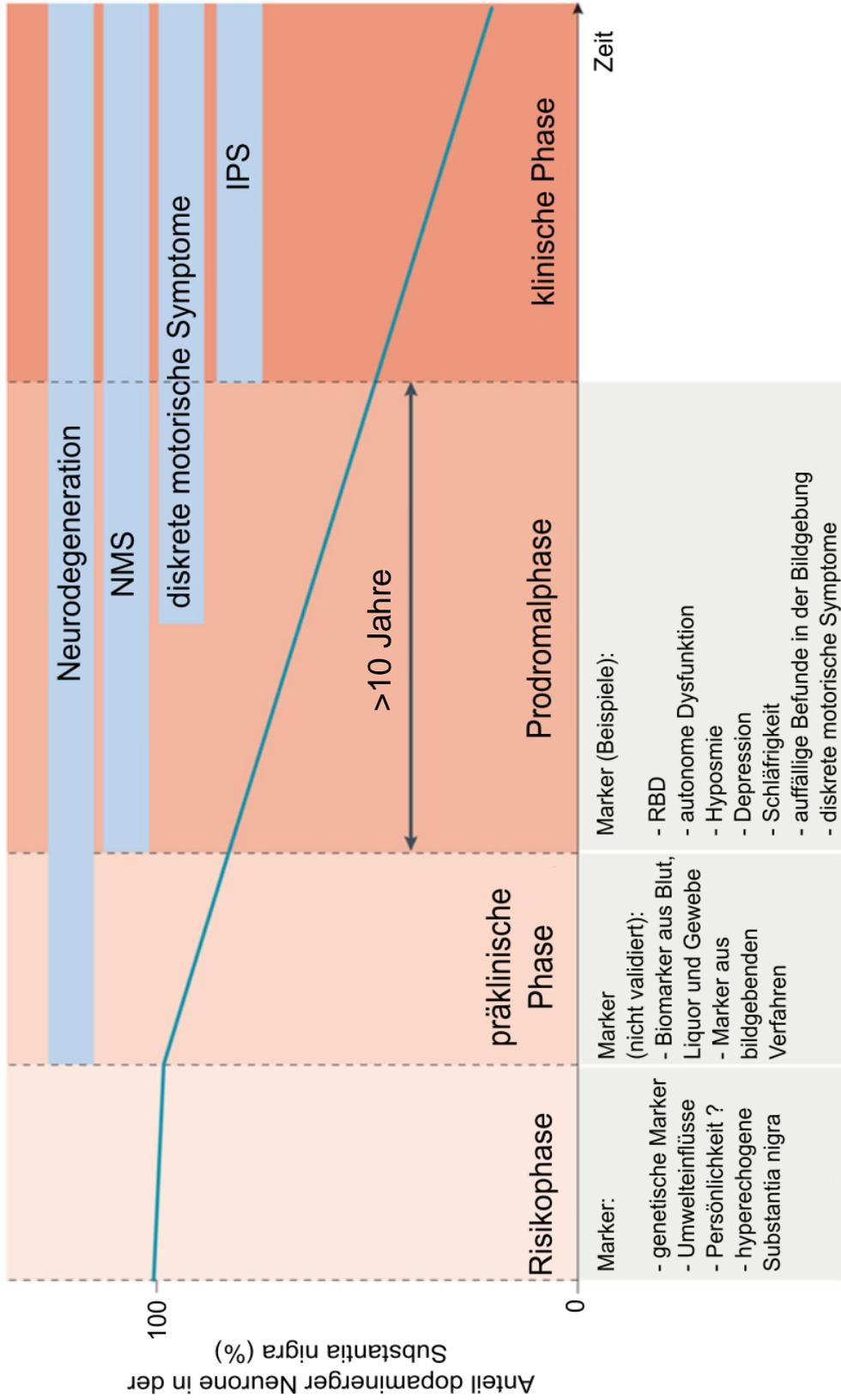


Abbildung 1-3 Krankheitsverlauf in Phasen und entsprechende Marker für das IPS. Menschen mit Risikofaktoren für ein IPS durchlaufen eine präklinische Phase, danach eine prodromale Phase, in der NMS beobachtet werden können, und schließlich eine klinische Phase. Dargestellt sind die Marker, die in den jeweiligen Phasen Hinweise auf ein sich entwickelndes IPS liefern können sowie der prozentuale Verlust dopaminergener Neurone, aus Postuma und Berg 2016; NMS = nicht-motorische Symptome; RBD = Rapid eye movement sleep behavior disorder (REM-Schlaf-Störung)

#### 1.1.5.1 Phase 1 (Präklinische Phase)

Mit Beginn der Neurodegeneration beginnt die präklinische Phase. In dieser Phase lassen sich keinerlei klinische Parkinsonsymptome nachweisen.

Eine parkinsontypische pathologische Veränderung wird aber angenommen, basierend auf molekularen Markern und bildgebenden Untersuchungsverfahren bei IPS-Patienten.

So wurde beispielsweise im Liquor cerebrospinalis von IPS-Patienten ein erniedrigter Spiegel an  $\alpha$ -Synuclein und dem Protein DJ-1, welches auf dem PARK7-Gen codiert wird, nachgewiesen (Hong et al. 2010). Momentan kann allerdings beim Nachweis molekularer Marker in Phase 1 nicht der Schluss gezogen werden, dass sich im weiteren Verlauf ein manifestes IPS entwickeln wird (Stern et al. 2012).

Bildgebende Methoden, wie die transkranielle Sonographie des Mittelhirns (Prestel et al. 2006) können in dieser Phase bereits einen Hinweis auf ein sich entwickelndes IPS geben. So beschreiben Berg et al. für über 50-jährige mit hyperechogener Substantia nigra im transkraniellen Ultraschallbild ein 17fach erhöhtes Risiko, an einem IPS zu erkranken (Berg et al. 2011).

#### 1.1.5.2 Phase 2: Prodromalphase

Als Ausdruck der (noch) extranigralen Neurodegeneration, ist diese Phase durch NMS gekennzeichnet (Stern et al. 2012) und wird als Prodromalphase bezeichnet. Betroffene stellen durchschnittlich 10,2 Jahre vor der Diagnose IPS erste Prodromalsymptome fest. Manche Symptome treten möglicherweise noch früher auf. So treten **Farbsehstörungen** im Mittel vermutlich etwa 20 Jahre vor der Diagnose auf (Gaenslen et al. 2011).

Häufig findet sich im Vorfeld der Diagnose IPS eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (**REM Sleep Behavior Disorder, RBD**)

Der Schlaf wird beim Menschen in Phasen von Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM-Schlaf) und Non-Rapid-Eye-Movement-Schlaf (NREM-Schlaf) eingeteilt.

Im REM-Schlaf zeigen sich typischerweise schnelle Augenbewegungen unter den geschlossenen Augenlidern und eine Muskelatonie (Mayer 1999).

Die RBD ist eine Parasomnie, die - aufgrund einer Störung der physiologischen Muskelatonie während des REM-Schlafs - durch das Ausagieren von Träumen gekennzeichnet ist und oft auto- oder fremdaggressive Verläufe zeigt (Högl und Stefani 2015). Die Prävalenz der RBD liegt bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen deutlich höher als in der Normalbevölkerung (Jiang et al. 2016; Hogl und Stefani 2017). In einer Longitudinalstudie von Schenck et al. wurde 1996 beschrieben, dass bei 38 % (11/29) der Patienten mit der Diagnose „idiopathische RBD“ im späteren Verlauf (12.7 +/- 7.3 Jahre nach Beginn der RBD) eine parkinsonartige Störung, meist ein IPS, diagnostiziert wurde (Schenck et al. 1996). 16 Jahre später hatten bereits 80 % der RBD-Patienten ein Parkinsonsyndrom entwickelt (Schenck et al. 2013).

**Gastrointestinale Symptome** wie Dysphagie oder Obstipation sind in der Prodromalphase weit verbreitet (Pfeiffer 2003) und wurden auch von James Parkinson schon beschrieben:

„The bowels, which had been all along torpid, now, in most cases, demand stimulating medicines of very considerable power. [...] the food is with difficulty retained in the month until masticated; and then as difficultly swallowed [...] the saliva fails of being directed to the back part of the fauces, and hence is continually draining from the mouth“<sup>3</sup> (Parkinson 2002).

Auch **sexuelle Funktionsstörungen** gehören zu den Prodromalsymptomen. Männer, die unter erektiler Dysfunktion leiden haben ein 3,8fach höheres Risiko ein IPS zu entwickeln als Kontrollen (Gao et al. 2007).

Ein weiterer Prodromalmarker des IPS ist die **Hyposmie** (Postuma et al. 2010). Darunter versteht man eine Einschränkung des Geruchssinnes, die nicht durch

---

<sup>3</sup> Die Gedärme, die die ganze Zeit über träge waren, benötigten nun, in den meisten Fällen, stimulierende Medikamente von beachtlicher Stärke.[...]die Nahrung wird mühevoll im Mund behalten bis sie zerkaut ist und dann genauso mühevoll heruntergeschluckt [...] der Speichel kann nicht in den hinteren Teil des Schlundes geleitet werden und rinnt, infolgedessen, kontinuierlich aus dem Mund (Übersetzung: d. Verf.)

vorausgegangene Infektionen oder Traumata erklärbar ist. Sie scheint mit einem 10 % höheren Risiko für ein IPS einherzugehen (Ponsen et al. 2004). Unter Menschen mit IPS liegt die Prävalenz für Hyposmie bei 80 % (Postuma und Berg 2016).

Oka et al. konnten einerseits zeigen, dass Probanden mit IPS signifikant schlechter in Riechtests abschnitten, aber auch, dass ein Zusammenhang zwischen olfaktorischer Dysfunktion und anderen autonomen Dysfunktionen, wie gestörter Blutdruckregulation und verminderter HRV sowie mit einer reduzierten kardialen <sup>123</sup>I-MIBG-Aufnahme (siehe Kapitel 1.1.2) besteht (Oka et al. 2010).

Neben *TREND* befassen sich einige Studien mit der Untersuchung von Prodromalmarkern für das IPS. In einer Übersichtsarbeit betrachteten Heinzel et al. 35 verschiedene prospektive Longitudinalstudien (Heinzel et al. 2016b). Untersucht wurden: RBD (in 5 Studien), Tagesmüdigkeit (2), Hyposmie (3), Obstipation (3), Kardiale Funktionsdiagnostik (3), Herzerkrankungen (1), Kognitive Defizite (1), Schmerz (1), Ängstlichkeit und Depression (10) sowie erektile Dysfunktion (1). Beispielhaft soll hier auf drei große prospektive Untersuchungen zu diesem Thema verwiesen werden:

1965 wurde das ***Honolulu Heart Programm*** gegründet, aus dem 1991 die ***Honolulu-Asia Aging Study (HAAS)*** hervorging. Unter den Kohortenstudien, die nach Prodromalmarkern für das IPS suchen, hat die HAAS das bisher längste Follow-Up-Intervall. In der prospektiven Studie mit 8006 Teilnehmern wurden Hyposmie, Obstipation, Tagesmüdigkeit und verlangsamte Reaktionsfähigkeit als Prodromalmarker für das IPS untersucht (Gelber et al. 2012).

In der ***Prospective Validation of Risk Markers for the Development of Idiopathic Parkinson's Syndrome (PRIPS)*** wurden subtile motorische Einschränkungen (SMI, *subtle motor impairment*), wie reduzierter Armschwung, Rigor, Verlangsamung der Feinmotorik der Hand, aber auch RBD, Hyposmie und hyperechogene Substantia nigra untersucht (Berg et al. 2013).

Die **Parkinson's Associated Risk Syndrome Study (PARS)** suchte in einer Initialphase unter etwa 5000 Teilnehmern nach Probanden mit Hyposmie, um in einer anschließenden Phase diese Probanden auf RBD, autonome Dysfunktion und Auffälligkeiten im Dopamin-Transport zu untersuchen (Chahine et al. 2016).

### **1.1.5.3 Phase 3: Klinische Phase**

In dieser Phase ist die Neurodegeneration in der Substantia nigra so weit vorgeschritten, dass es zum nigrostriatalen Dopamindefizit und in der Folge zu den klassischen motorischen Kardinalsymptomen der Parkinsonkrankheit kommt (Stern et al. 2012).

## **1.2 Prodromalmarker**

Valide Prodromalmarker könnten einen Ansatz darstellen, um das IPS bereits früher im Verlauf des neurodegenerativen Prozesses zu diagnostizieren und zu therapieren beziehungsweise eine neuroprotektive Wirkung zu erzielen (Maetzler 2011), die das IPS in seiner Progression verlangsamt oder sogar aufhält.

Zwischen 1989 und 2009 wurden 15 randomisierte Untersuchungen, mit insgesamt 4087 Teilnehmern, zu neuroprotektiven Medikamenten beim IPS abgeschlossen und veröffentlicht (Hart et al. 2009). Bei unterschiedlichen Ergebnissen, der einzelnen Studien, wurde teilweise ein neuroprotektiver Effekt unter anderem für die Monoaminoxidasehemmer Rasagilin (Olanow 2006) und Selegilin (Palhagen et al. 1998) beschrieben.

Die Möglichkeit, frühzeitig eine neuroprotektive Therapie zu beginnen, gewinnt zusätzlich an Bedeutung, nachdem gezeigt wurde, dass eine Verzögerung des Therapiebeginns mit L-DOPA beim IPS die Lebenserwartung signifikant reduziert (Rajput 2001).

Die korrekte klinische Diagnose des IPS ist immer noch eine grosse Herausforderung, was die Suche nach weiteren Parametern für die Verbesserung rechtfertigt. So überprüften Schrag, Ben-Shlomo und Quinn in London die Diagnosen von 202 Patienten aus 15 allgemeinmedizinischen Arztpraxen, in deren Krankengeschichte jemals ein Parkinson-Syndrom erwähnt wurde, denen parkinsonstypische Medikamente verschrieben worden waren oder bei denen ein Tremor mit erstmaligem Auftreten nach dem 50. Lebensjahr beschrieben war.

Sie kamen zu dem Schluss, dass wenigstens 15 % der Patienten, bei denen ein IPS diagnostiziert worden war, nicht die Kriterien der *UKPD Society* erfüllten. Gleichzeitig waren offenbar 20 % der Patienten mit einem IPS nicht entsprechend diagnostiziert worden (Schrag et al. 2002).

Autonome Parameter wie die HRV könnten folglich, neben ihrer Funktion als Prodromalmarker, auch zur Diagnosesicherung des IPS herangezogen werden.

Nachdem in einigen Studien gezeigt wurde, dass die vegetativen Symptome des IPS den motorischen Symptomen um Jahre vorausziehen können (siehe Kapitel 0), liegt die Überlegung nahe, Frühmarker für das IPS im Bereich vegetativer Funktionen zu suchen.

Als Ausdruck der autonomen Dysfunktion lässt sich bei Menschen mit IPS eine veränderte Herzfrequenzvariabilität (HRV) zeigen (Maetzler et al. 2015; Brisinda et al. 2014). Möglicherweise ist hierfür eine direkte Schädigung sympathischer, das Myokard versorgender, Neurone ursächlich. Auch konnten Lewy-Körper und  $\alpha$ -Synuclein histologisch in Neuronen des Plexus cardiacus nachgewiesen werden (Iwanaga et al. 1999). Mittels Darstellung der myokardialen  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Aufnahme (siehe Kapitel 1.1.2), konnte die sympathische Denervation des Myokards bei IPS-Patienten bereits in frühen Krankheitsstadien und auch in Patienten ohne klinisch relevante autonome Dysfunktion gezeigt werden (Takatsu et al. 2000).

Daher untersucht die vorliegende Arbeit verschiedene HRV-Parameter auf ihre Tauglichkeit als Prodromalmarker.

## 1.3 Herzfrequenzvariabilität

### 1.3.1 Grundlagen

Vereinfacht dargestellt, wird als HRV die kurzfristige Variation der Herzfrequenz bezeichnet, die sich in der Elektrokardiographie (EKG) als zeitliche Differenz zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervallen zeigt. Ein RR-Intervall ist dabei die Zeit in Millisekunden (ms), die zwischen zwei R-Zacken im Elektrokardiogramm (EKG) vergeht (Abbildung 1-4).

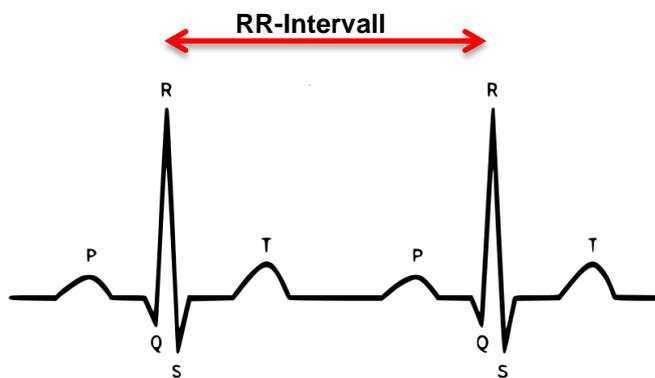


Abbildung 1-4: RR-Intervall im EKG, P = P-Welle, Q = Q-Zacke, R = R-Zacke, S = S-Zacke, T = T-Welle, aus (Page et al. 2015)

Die HRV hat sich in den vergangenen vierzig Jahren als quantitatives Messinstrument für die Aktivität des autonomen Nervensystems etabliert. Sie kann unter anderem als klinischer Marker verwendet werden, um die Mortalität für Patienten nach einem Myokardinfarkt zu beurteilen (Wolf et al. 1978; Cygankiewicz und Zareba 2013), um die diabetische autonome Neuropathie zu untersuchen (Ewing et al. 1985; Arroyo-Carmona et al. 2016), aber auch, um im Rahmen sportmedizinischer Untersuchungen Aussagen über Beanspruchung und Belastungsintensität zu erlangen (Hottenrott et al. 2006).

Physiologisch zeigt sich die Herzfrequenzvariabilität als respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), also als Zunahme der Herzfrequenz (HF) während der Inspiration, gefolgt von einer Abnahme der HF während der Expiration (Cornforth et al. 2014).

Diese kurzfristige Variation der Herzfrequenz ist Ausdruck der Wirkung des autonomen Nervensystems auf den Herzmuskel und dient der Anpassung der Blutversorgung des Organismus an sich ständig verändernde Einflüsse und Anforderungen. Sympathikus und Parasympathikus beeinflussen dazu im Wechselspiel die Herzfrequenz.

Sympathische Fasern aus dem zervikalen und thorakalen Rückenmark versorgen die autonomen Schrittmacherzellen des Herzen und das Ventrikelmyokard und bewirken eine Steigerung der Herzfrequenz.

Parasympathische Fasern aus dem Nervus Vagus versorgen vornehmlich den Sinusknoten und den AV-Knoten und haben eine herzfrequenzsenkende Wirkung.

Dabei vermittelt das parasympathische System überwiegend reflektorische Veränderungen der Herzfrequenz auf entsprechende afferente Signale der arteriellen Barorezeptoren und des respiratorischen Systems, während das sympathische System vor allem für Veränderungen der Herzfrequenz auf physischen und mentalen Stress hin verantwortlich ist (Ziemssen, Süß, Reichmann 2002).

Eine schematische Übersicht der vegetativen kardialen Innervation ist in Abbildung 1-5 vegetative Innervation des Herzen aus (Schünke et al. 2012), Zeichnung: J. Sprengel; Ncl. = Nucleus, N./Nn. = Nervus/Nervi, R./Rr. = Ramus/Rami, C = cervicales Rückenmarkssegment, dargestellt.

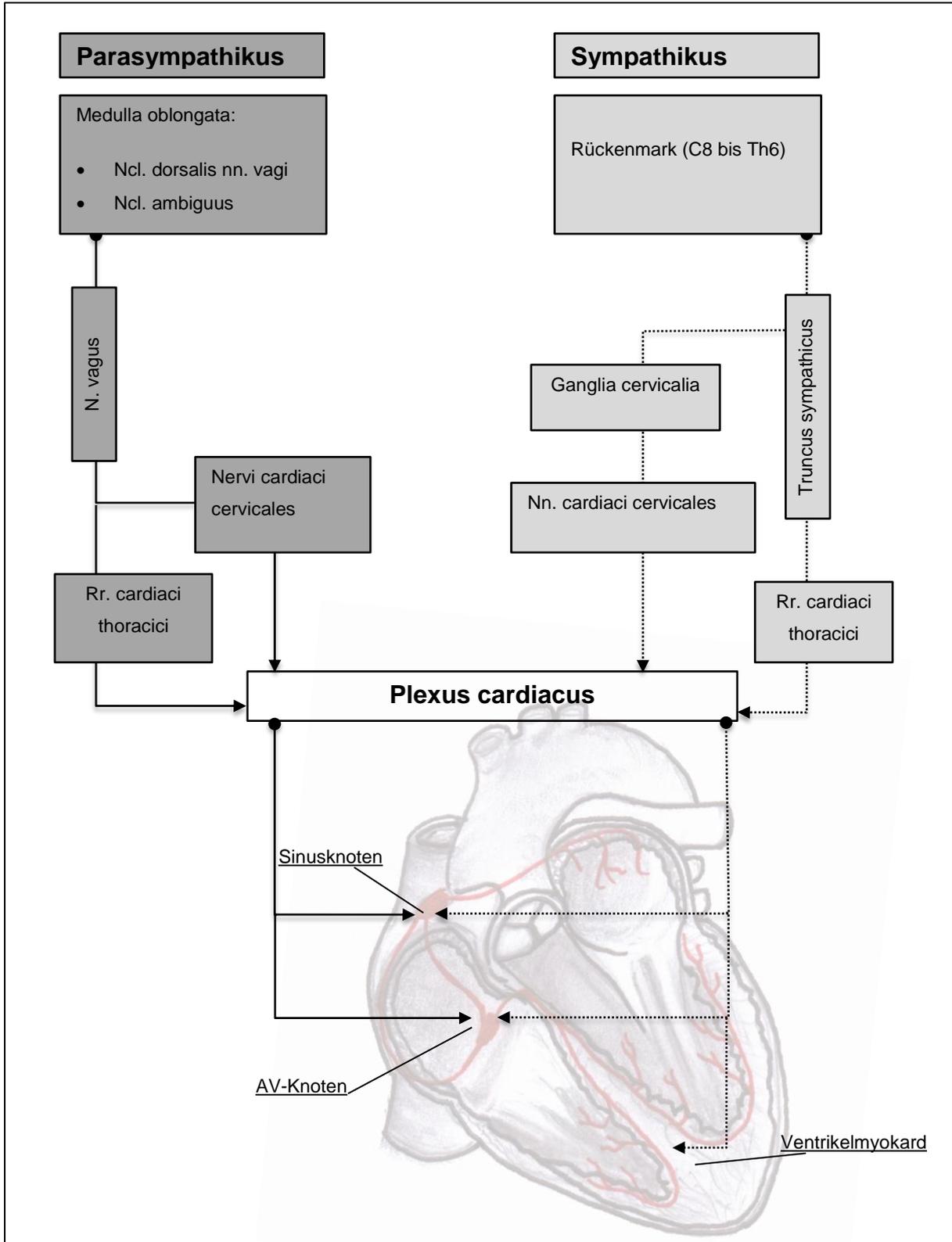


Abbildung 1-5 vegetative Innervation des Herzen aus (Schünke et al. 2012), Zeichnung: J. Sprengel; Ncl. = Nucleus, N./Nn. = Nervus/Nervi, R./Rr. = Ramus/Rami, C = cervicales Rückenmarkssegment, Th = thorakales Rückenmarkssegment

### 1.3.2 HRV-Parameter

Tatsächlich lassen sich weitaus mehr Parameter der HRV aus dem EKG ableiten als lediglich die Varianz der RR-Intervalle. Um der Komplexität dieses Verfahrens Rechnung zu tragen, wurde 1994 die *Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology* gegründet, um standardisierte Nomenklaturen und Untersuchungsmethoden festzulegen. Zudem wurden Normwerte für die HRV-Parameter ermittelt. Diese sind im Anhang in Tabelle 6-3 dargestellt.

Die HRV-Parameter werden in lineare und nicht-lineare Parameter eingeteilt.

#### 1.3.2.1 Lineare Daten

Die linearen Parameter werden ihrerseits in zeitbezogene und frequenzbezogene Parameter eingeteilt. Eine Übersicht geben Tabelle 1-1 und Tabelle 1-2 im Anhang.

##### 1.3.2.1.1 Zeitbezogene Daten

Zeitbezogene Daten (*time domain methods*, TD) bilden den zeitlichen Verlauf der HRV ab. Sie beziehen sich entweder auf die Herzfrequenz zu einem bestimmten Zeitpunkt oder auf die Intervalle zwischen zwei R-Zacken im EKG. Diese Intervalle werden als RR-Intervalle, gelegentlich auch als NN-Intervalle bezeichnet. NN steht für *normal-to-normal* und bezeichnet die Zeitintervalle zwischen zwei normalen elektrischen Herzaktionen, also zwischen zwei QRS-Komplexen, denen jeweils eine Sinusknotendepolarisation vorausgegangen ist (Malik et al. 1996).

Aus zeitbezogenen HRV-Daten können folgende Parameter berechnet werden:

- **RMSSD** (*Root mean square of successive differences*, Quadratischer Mittelwert der Summe aller Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle). Dieser Parameter gibt Auskunft über kurzfristige Veränderungen der RR-Intervalle (Hottenrott 2002).
- **pNN50**, als der Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden.

- **E/I-Quotient.** Dieser beschreibt das Verhältnis der längsten Herzfrequenzintervalle (entsprechend der Abnahme der Herzfrequenz) während der Expiration zu den kürzesten Intervallen während der Inspiration (entsprechend der Zunahme der Herzfrequenz (Ziemssen, Süss, Reichmann 2002). Das zugrunde liegende Phänomen wird als *Respiratorische Sinusarrhythmie* bezeichnet und wurde im Kapitel 1.3.1 beschrieben. Die Messung wird unter metronomischer Atmung durchgeführt (siehe Kapitel 2.2.2).
- **SDNN** (*standard deviation of NN intervals*), die Standardabweichung der NN-Intervalle im Messzeitbereich. Dieser Parameter gilt als Indikator für die Höhe der Gesamtvariabilität. Mit höheren Werten geht eine höhere HRV einher (Sammito und Bockelmann 2015).
- **SDANN** (*standard deviation of the average NN intervals*), dabei werden die Standardabweichungen aller konsekutiven RR-Intervalle verschiedener Messzyklen (meist über fünf Minuten) miteinander verglichen. Dieser Parameter dient der Abschätzung der HRV bei Langzeitmessungen.

**RMSSD** und **pNN50** werden der parasympathischen Aktivität des autonomen Nervensystems zugeschrieben, für die anderen zeitbezogenen Parameter wird sowohl eine sympathische als auch eine parasympathische Aktivität diskutiert (Sammito und Bockelmann 2015).

#### 1.3.2.1.2 Frequenzbezogene Daten

Um frequenzbezogene Daten (*frequency domain methods*, FD) zu erheben, wird aus einer Reihe von RR-Intervallen ein Leistungsspektrum berechnet, zu- meist durch Spektralanalyse mittels nichtparametrischer „Fast-Fourier“-Transformation. Hierbei werden die Zeitreihen aus RR-Intervallen additiv in ihren Mittelwert sowie in eine Summe von Sinusfunktionen zerlegt (Sammito und Bockelmann 2015).

Den verschiedenen Parametern können physiologische Korrelate zugeordnet werden. So spiegelt der hohe Frequenzbereich zwischen 0,15 und 0,4 Hz (*High*

*Frequency-Band*, **HF**) vorwiegend die parasympathische Aktivität des autonomen Nervensystems wider, wohingegen der niedrige Frequenzbereich zwischen 0,04 und 0,15 Hz (*Low Frequency-Band*, **LF**) auf parasympathische und sympathische Aktivität zurückgeführt werden kann. Bei Langzeitaufzeichnungen gibt dieser Bereich jedoch näheren Aufschluss über die sympathische Aktivität (Hottenrott 2002).

Der Frequenzbereich von 0,003 bis 0,04 Hz (*Very Low Frequency-Band*, **VLF**) ist ein Parameter der sympathischen Aktivität (Malik et al. 1996).

Oszillationen in niedrigen und sehr niedrigen Frequenzbereichen (**VLF**, *Very Low Frequency-Band* und **ULF**, *Ultra Very Low Frequency-Band*) repräsentieren vasomotorische Einflüsse der Thermoregulation und möglicherweise auch die des Renin-Angiotensin-Systems (Karas et al. 2005).

Die **LF/HF-Ratio** ist ein Parameter des sympathovagalen Gleichgewichtes. Aus dem Verhältnis der Frequenzbereiche, die sympathischer oder parasympathischer Aktivität zugeordnet werden, lassen sich sympathische und parasympathische Einflüsse auf die Herzaktivität abschätzen (Hottenrott 2002). Je größer der Quotient, umso dominanter sind die sympathischen Stimuli auf das Herz, je kleiner der Quotient, umso größer sind die parasympathischen Einflüsse (Brisinda et al. 2014).

Die **Gesamtpower** (Total Power, **TP**), auch Gesamtleistung oder Gesamtspektrum, beschreibt die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz, also den Frequenzbereich, der über die gesamte entsprechende Aufzeichnung abgedeckt wird (Sammito et al. 2014).

### 1.3.2.2 Nicht-lineare Daten

Während die zeit- und frequenzbasierten HRV-Analysen die HRV quantitativ über die Zeit erfasst, versuchen nicht-lineare Messungen die Struktur oder Komplexität des HRV-Verlaufes abzubilden (Stein et al. 2005). Nicht-lineare HRV-Untersuchungen werden in dieser Arbeit nicht weiter behandelt.

Tabelle 1-1 Zeitbezogene HRV-Parameter („time domain“) aus Sammito und Bockelmann 2015; BpM = beats per minute, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, ms = Millisekunden

Parameter	Einheit	Definition
MW HR	BpM	Mittelwert der Herzfrequenz
HR VK	%	Variationskoeffizient der Herzfrequenz
MW Sys	mmHg	Mittelwert des systolischen Blutdrucks
Sys VK	%	Variationskoeffizient des systolischen Blutdrucks
MW Dia	mmHg	Mittelwert des diastolischen Blutdrucks
Dia VK	%	Variationskoeffizient des diastolischen Blutdrucks
HR RMSSD	ms	<i>Root mean square of successive differences</i> = quadratischer Mittelwert der Summe aller Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle
pNN50	%	Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden
E/I-Quotient	ms	Verhältnis der höchsten und niedrigsten Herzfrequenz eines Atemzyklus

Tabelle 1-2 frequenzbezogene HRV-Parameter aus Sammito und Bockelmann 2015, ms = Millisekunde, Hz = Herz (Vorgänge pro Sekunde)

Parameter	Einheit	Definition
TP (total power)	ms <sup>2</sup>	Gesamtleistung oder gesamtes Spektrum; „total power“ entspricht Energiedichte im Spektrum von 0,00001 bis 0,4 Hz; Parameter der Gesamtvariabilität
VLF	Hz	„Very low frequency-Band“; Leistungsdichtespektrum von 0,003 bis 0,04 Hz, Periodendauer von 25 s bis 5:30 min
LF	Hz	„Low frequency -Band“; Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,04 bis 0,15 Hz, Periodendauer von 7 bis 25 s
HF	Hz	„High frequency -Band“; Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,15 bis 0,40 Hz, Periodendauer 2,5 bis 7 s
LF/HF-Ratio		Quotient der sympathovagalen Balance; als Wert des Zusammenspiels von Parasympathikus (HF) und Sympathikus (LF)

## 1.4 Fragestellung

Aus dem zuvor beschriebenen Phasenmodell des Krankheitsverlaufes, leitet sich die Vermutung ab, durch die Erforschung von Phänomenen aus der präklinischen Phase des IPS, möglicherweise aussagekräftige Frühmarker ableiten zu können.

Konkret wurde in der vorliegenden Arbeit das Verhalten der HRV-Daten in Gruppen mit Risikofaktoren für ein IPS untersucht; mit der spezifischen Fragestellung:

Sind lineare Parameter der Herzfrequenzvariabilität in IPS-Hochrisikogruppen verändert?

## **2 Studienkollektiv und Methoden**

### **2.1 Die *TREND*-Studie im Überblick**

Die *TREND*-Studie ist eine prospektive Longitudinalstudie zur Untersuchung von Risikofaktoren und potentiellen Prodromalmarkern für das idiopathische Parkinson-Syndrom und die Alzheimer-Demenz. Teilnehmende Probanden werden im Zweijahresrhythmus untersucht, wobei die Nachuntersuchungsperiode für einen Zeitraum von 20 Jahren geplant ist. Die Studie wird unter Beteiligung des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung (HIH) an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit basiert auf Daten aus dem ersten Follow-up der Gesamtstudie. Die Daten entsprechen also einer Querschnittserfassung aus der *TREND*-Studie.

#### **2.1.1 Ziel der Studie**

Ziel der *TREND*-Studie ist es, Prodromalmarker für das IPS und die Alzheimer-Demenz zu erforschen, um einerseits die Diagnose und damit die Therapie früher im Krankheitsverlauf zu ermöglichen und andererseits einen weiteren Schritt in Richtung der ursächlichen Behandlung zu machen. Vor allem Daten von Probanden, bei denen erst im Verlauf der Untersuchungsreihen die Diagnose IPS oder Alzheimer-Demenz gestellt wird, sind für die Suche nach solchen Frühmarkern interessant. Hier lassen sich retrospektiv die Daten der Voruntersuchungen betrachten, um daraus gegebenenfalls auf Prodromalmarker schließen zu können.

Diese Arbeit untersucht allerdings kein longitudinales Kollektiv, sondern vergleicht Art und Anzahl von Risikomarkern für das IPS mit HRV-Parametern im Querschnitt aus der ersten Follow-Up-Studie (siehe auch unten).

### 2.1.2 Studienpopulation

Die Baseline-Untersuchung begann im Zeitraum von April 2009 bis September 2010 mit 715 Probanden im Alter von 50-85 Jahren. Von diesen wurden insgesamt 17 Probanden ausgeschlossen. Bei fünf Probanden wurde anhand der UKPDSBB-Kriterien die Diagnose IPS gestellt. Zwölf weitere Probanden wurden wegen fehlender Daten ausgeschlossen. In die Untersuchung wurden also 698 Teilnehmer eingeschlossen. Das mediane Alter in der Kohorte lag bei 64 Jahren. Der Anteil an Frauen betrug 54 % (380 Teilnehmerinnen).

Die vorliegende Arbeit analysiert Daten aus der ersten Follow-Up-Untersuchung von 2011 bis 2012. Hier wurden 1102 Probanden untersucht. Die Fluktuation der Teilnehmerzahlen, insbesondere zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung, erklärt sich durch den Einschluss von 427 Probanden aus der *PRIPS-Studie (Prospective evaluation of Risk factors for Idiopathic Parkinson's Syndrome)* (Berg et al. 2013) in die zweite Untersuchung der *TREND-Studie*.

### 2.1.3 Rekrutierung

Probanden wurden aus der Ambulanz der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen und über niedergelassene Neurologen und Hals-Nasen-Ohren-Ärzte im Raum Tübingen rekrutiert. Zudem wurden Zeitungsannoncen geschaltet, Informationsveranstaltungen abgehalten und Informationsbroschüren verteilt, um auf die *TREND-Studie* aufmerksam zu machen. Auch in Kooperation mit der Robert-Bosch-Stiftung in Stuttgart konnten Probanden für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden.

Die Teilnehmer wurden ausführlich über die Untersuchungsmethoden, einschließlich deren Risiken, und die Verwendung der gewonnenen Daten aufgeklärt und gaben vor der Teilnahme eine Einverständniserklärung zur Durchführung der Studie sowie zur Sammlung, Speicherung, Auswertung und Veröffentlichung der erhobenen Daten ab.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen geprüft und genehmigt (Ethikvotum Nr.90/2009BO2) und entsprechend den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki (1964) durchgeführt.

#### 2.1.4 Ausschlusskriterien

Probanden, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen:

- jede Beeinträchtigung, die den Probanden davon abhielt, eine selbstständige **Einverständniserklärung** zu geben
- signifikante **Seh- oder Hörbeeinträchtigung**
- **andere Erkrankungen**, welche es dem Studienteilnehmer unmöglich machten, den erforderlichen Aufgaben im Rahmen der Studie nachzukommen oder mit dem Studienarzt zu kommunizieren
- Einnahme von **klassischen Neuroleptika** oder **Valproat** in den vergangenen drei Monaten vor der Untersuchung oder eine Einnahmedauer von mehr als drei Monaten in der Anamnese
- **Abhängigkeitserkrankung** in der Vorgeschichte
- Einnahme von **Benzodiazepinen** von mehr als der Äquivalenzdosis zu 1,5 mg Lorazepam pro Tag
- Einnahme von **Antidepressiva**, wie SSRI, SSNRI, TZA
- **Kognitive Defizite**, welche nicht durch Vorerkrankungen (z.B. Depression) erklärbar waren
- bekannte **Polyneuropathie**
- bekannte **Demenz**
- **Immobilität** (Pfleigestufe >1)
- konkrete **Umzugspläne** in eine Region außerhalb von Baden-Württemberg
- diagnostiziertes **IPS**

### 2.1.5 Einschlusskriterien

Bei Fehlen von Ausschlusskriterien und Erfüllung prinzipieller Einschlusskriterien (Alter der Probanden 50 bis 80 Jahre, Einwilligungsfähigkeit und Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung) wurden die Probanden untersucht und verschiedenen Kohorten zugeordnet.

#### 2.1.5.1 Depressionskohorte

Dieser Kohorte wurden Probanden zugeordnet, die in der Vorgeschichte oder aktuell eine depressive Episode oder Dysthymie, entsprechend den Diagnosen F32.x oder F33.x der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) und dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV) aufwiesen. Die Diagnosekriterien wurden anhand folgender Fragebögen geprüft:

- Becks Depressionsinventar (BDI), ein Fragebogen, der helfen soll den Schweregrad einer Depression zu erfassen (Rogers et al. 2005)
- Geriatrische Depressionsskala (GDS), ein Fragebogen, der Hinweise auf eine Altersdepression geben kann (Korner et al. 2006)
- Allgemeine Depressionsskala (ADS), die deutsche Version der international eingesetzten *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D) (Lehr et al. 2008)

Nur wenn die verschiedenen Fragebögen Übereinstimmungen erbrachten, wurde angenommen, dass der Proband an einer Depression litt.

### **2.1.5.2 RBD-Kohorte (RBD = REM Sleep Behavior Disorder)**

Probanden wurden zu dieser Kohorte gezählt, wenn sie die Mindestanforderungen für die Diagnose RBD erfüllten. Die Diagnose RBD darf gestellt werden, wenn eine Bewegung der Beine oder des Körpers assoziiert mit Traumaktivität besteht und zusätzlich eines der folgenden drei Kriterien berichtet wird:

1. (potentiell) gefährdendes Schlafverhalten
2. Ausleben von Träumen
3. Unterbrechung der Schlafkontinuität nach der International Classification of Sleep Disorders

Die Einteilung wurde anamnestisch anhand des *REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire* (RBDSQ) vorgenommen (Stiasny-Kolster et al. 2007).

### **2.1.5.3 Hyposmiekohorte**

Dieser Kohorte wurden Probanden zugeordnet, die anamnestisch eine verminderte Geruchswahrnehmung in den letzten Jahren aufwiesen. Eine somatische Ursache für die Hyposmie musste durch HNO-ärztliche Abklärung ausgeschlossen sein. Weiterhin gingen Probanden in diese Kohorte ein, die in den Untersuchungen der *TREND*-Studie pathologische Ergebnisse im Riechtest hatten. Getestet wurde mit *Sniffin' sticks* der Firma *Burghardt Medizintechnik*, Wedel, Deutschland.

### **2.1.5.4 Kohorte von symptomfreien Probanden**

Wenn Depression, REM-Schlafstörung und eine Störung der Geruchswahrnehmung sowohl durch die Anamneseerhebung als auch durch die oben genannten Testungen ausgeschlossen werden konnte, wurden Probanden in diese Kohorte eingeteilt.

### 2.1.5.5 Gruppeneinteilung

Aus den verschiedenen Kohorten wurden anschließend zur Datenauswertung drei Gruppen gebildet:

- **0PM: Probanden ohne Prodromalmarker für das IPS (Kontrollgruppe)**  
Probanden, bei denen keine Prodromalmarker für ein IPS zu finden waren, wurden dieser Gruppe zugeteilt. Diese Gruppe entspricht der Kohorte von symptomfreien Probanden.
- **1PM: Probanden mit einem Prodromalmarker**  
Probanden aus dieser Gruppe erfüllten die Kriterien entweder für die Depressionskohorte oder REM-Schlafstörungen-Kohorte oder für die Kohorte mit Hyposmie.
- **2+PM: Probanden mit zwei oder mehr Prodromalmarkern**  
Probanden aus dieser Gruppe erfüllten die Kriterien für zwei oder für alle drei Kohorten (Depressionskohorte, REM-Schlafstörungen-Kohorte, Kohorte mit Hyposmie).

Die Gesamtkohorte der ersten Follow-Up-Untersuchung in der *TREND*-Studie umfasste 1102 Probanden. Für die Auswertung der HRV-Daten wurden aus dieser Kohorte 198 Probanden ausgeschlossen (Vorhofflimmern: 41; Messung nicht verwertbar: 7; depressive Episode: 49; Medikation mit Antidepressiva: 101).

628 Probanden wurden der Gruppe 0PM (Probanden ohne Prodromalmarker für ein IPS; Kontrollgruppe) zugeteilt. Weitere 230 Probanden wurden der Gruppe 1PM (Probanden mit einem Prodromalmarker für ein IPS) zugeteilt sowie 46 Probanden der Gruppe 2+PM (Probanden mit zwei oder mehr Prodromalmarkern für ein IPS).

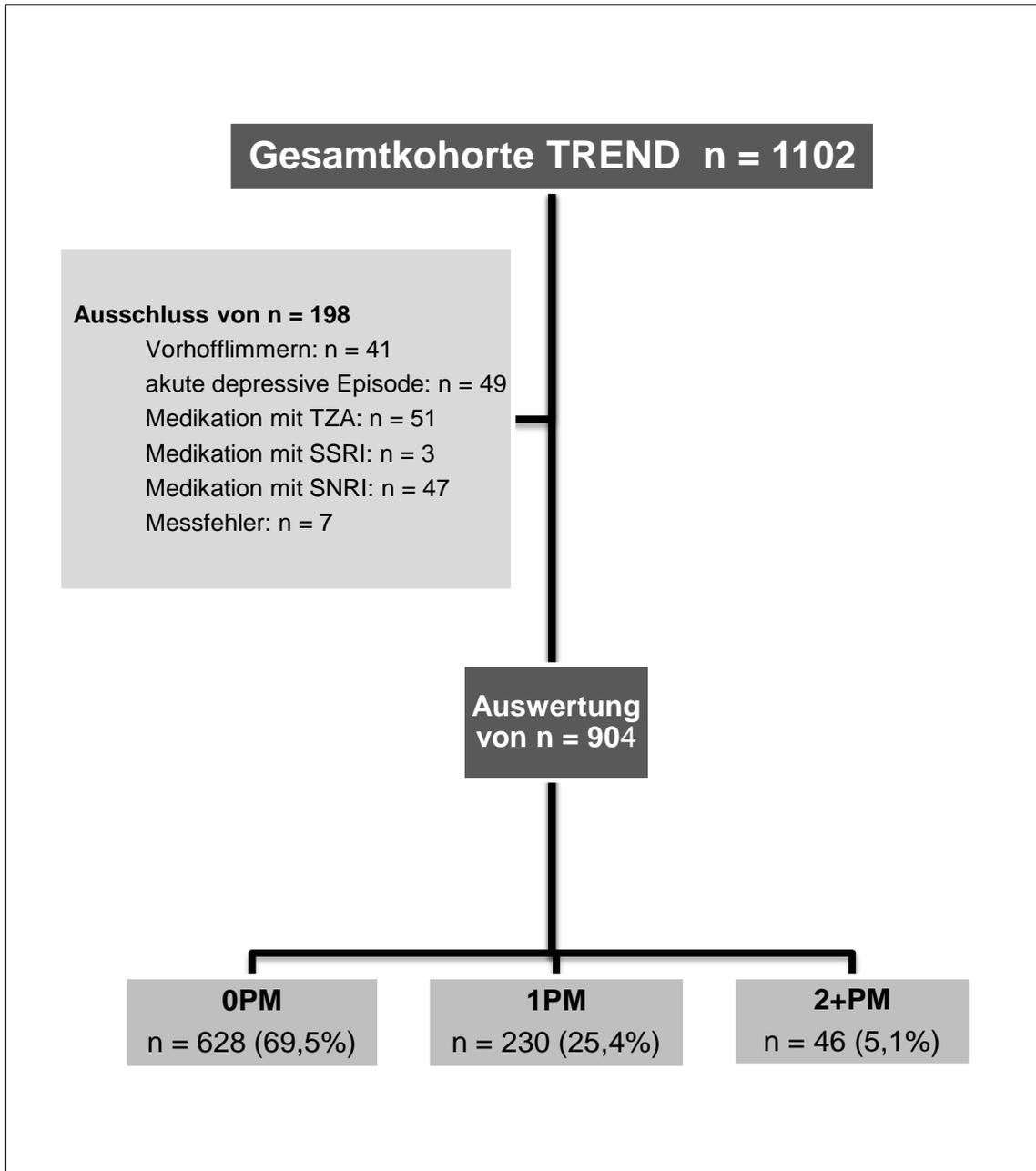


Abbildung 2-1: Gesamtkohorte zur Auswertung der HRV-Daten aus TREND, 1. Follow Up; PM = Prodromalmarker, SNR = Selective Noradrenalin Reuptake-Inhibitors, SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, TZA = Trizyklische Antidepressiva

### **2.1.6 Untersuchungen im Rahmen von TREND**

Die Untersuchungen fanden in Räumen der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen statt.

Die Stationen wurden durchnummeriert und mit jeweils einem Untersucher besetzt. Jedem Probanden wurde zu Beginn eine Anfangsstation zugeteilt.

Für jede Station wurden 25 Minuten als Untersuchungszeitrahmen festgelegt. Nach Abschluss der Untersuchung, rotierten alle Probanden zur jeweils nächsten Station weiter. Jeder Proband durchlief so nacheinander alle Untersuchungsstationen.

Um Verzerrungseffekte zu vermeiden, hatten die Untersucher keine Information über die Kohortenzugehörigkeit und die vorherigen Untersuchungsergebnisse der Probanden. Im Sinne einer Doppelverblindung wurden auch die Probanden nicht über die Untersuchungsergebnisse informiert, außer wenn abklärungsbedürftige Pathologien festgestellt wurden. In diesen Fällen wurde der Proband in einem ärztlichen Gespräch informiert und zur weiteren Diagnostik an den Hausarzt verwiesen. Dem Hausarzt wurde ein Arztbrief mit den pathologischen Befunden zugestellt.

In einzelnen Fällen wurden Probanden direkt an Ambulanzen der Universitätsklinik überwiesen. Dies geschah beispielsweise wegen akut abklärungsbedürftiger EKG-Befunde oder wegen akuter Suizidalität.

Folgende Untersuchungen wurden im Rahmen des ersten Follow-Up der *TREND*-Studie durchgeführt:

### **I. Anamnese**

Von jedem Probanden wurden Krankheitsdaten, aktuelle Medikation, sowie Familien- und Sozialanamnese erhoben. Zusätzlich wurden folgende Fragebögen von den Probanden ausgefüllt:

- Beck Depressions-Inventar (BDI)
- Geriatrische Depressionsskala (GDS)
- Allgemeine Depressionsskala (ADS)
- Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)
- Fragebogen zur REM-Schlafstörung

### **II. Neurologische Untersuchung:**

Bei jedem Probanden wurde ein neurologischer Untersuchungsbefund erhoben. Neben der Erhebung des Hirnnervenstatus und des Reflexstatus, wurden Motorik, Sensibilität und Koordination untersucht. Die Motorik wurde mittels UPDRS III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) getestet. Die Diagnose eines iPS wurde nach den klinischen Kriterien der UKPDBB gestellt (Hughes et al. 1992).

### **III. Neuropsychologische Testung:**

Hier wurden der CERAD-Plus (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), einschließlich Mini-Mental State Examination (MMSE), der Demenz-Detektions-Test (*DemTect*), der Uhrentest, der *Trail Making Test-A* und -*B* (TMT-A und -B) sowie der Archimedes-Spiral-Test zur Differenzierung verschiedener Tremortypen und der *California verbal learning test* durchgeführt.

- IV. Sonographische Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis communis dextra**
- V. Testung des Riechvermögens mittels Riechstiften (sog. *Sniffin' Sticks*)**
- VI. Blut- und Speichelprobenentnahme**
- VII. autonome Testung** kontinuierliche Blutdruckmessung
  - Herzfrequenzvariabilität (HRV)
  - Sympathische Hautantwort (SSR)
- VIII. quantitative Messung der axialen Motorik**
  - Untersuchung der Feinmotorik mittels Q-Motor-Technik
  - Bewegungsanalyse (Gait and Balance)
- IX. Vagus evozierte Potentiale**
- X. Nahinfrarot-Spektroskopie**

Dabei hat der Verfasser der vorliegenden Arbeit während des zweiten Follow-Up der *TREND*-Studie bei 678 Probanden mindestens eine der folgenden Untersuchungen selbstständig durchgeführt:

1. Neuropsychologische Testung mittels CERAD Plus
2. Testung des Riechvermögens mittels Riechstiften (sog. *Sniffin' Sticks*)
3. Blutabnahme und Speichelproben-Gewinnung
4. Sonographische Messung der Intima Media Dicke der rechten Arteria Carotis Communis
5. Autonome Testung (Erhebung der Daten der Herzvariabilität, und der Sympathischen Hautantwort)

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Durchführung der autonomen Testung:

Die bevorstehende Untersuchung wurde durch den Untersucher ausführlich erklärt. Die Probanden wurden gebeten, den Oberkörper bis auf die Unterwäsche frei zu machen und sich rücklings auf eine Untersuchungsfläche zu legen. Mittels Klebeelektroden wurde ein EKG, in Extremitätenableitung nach Einthoven, abgeleitet (Elektroden unterhalb des rechten und linken Schlüsselbeins in der Medioclavicularlinie sowie an der lateralen linken Brustwand, Abbildung 2-2). Mithilfe eines elastischen Gurtes wurde ein Atemsensor mit dem Respirationsverstärker (Model *HRV2000*, *Colin*, Abbildung 2-4) etwa zwei bis drei Zentimeter subxyphoidal, median am Oberbauch des Probanden befestigt (Abbildung 2-3), um die Inspirationstiefe sowie den zeitlichen Verlauf der Inspiration darstellen zu können.

Am linken Handgelenk der Probanden wurde ein Drucksensor zur kontinuierlichen Blutdruckmessung über der Arteria radialis angebracht und mittels Tonogramm auf die Arteria radialis ausgerichtet. Am gleichseitigen Oberarm wurde eine Blutdruckmanschette zur Kalibrierung des peripheren Sensors angebracht. Beide Blutdrucksensoren wurden mit dem Blutdruckmessgerät BP306 der Firma Colin verbunden.

Weiterhin wurden Klebeelektroden nach einem festen Muster an beiden Handflächen der Probanden aufgebracht, mit denen später die sympathische Hautreaktion (SSR) erfasst wurde: an beiden Händen je eine Elektrode in der Handfläche, je eine Elektrode über der Mittelphalanx des Zeigefingers und eine weitere Elektrode zur Erdung am linken Unterarm. Schließlich wurde dem Probanden ein Kopfhörer aufgesetzt, mit der Bitte, für die Dauer der Untersuchung ruhig und mit geschlossenen Augen liegen zu bleiben.

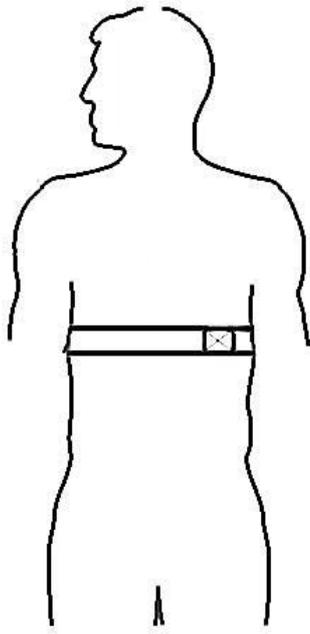


Abbildung 2-3 Anlage des Atemsensors,  
Quelle: „Handbuch SUEmpathy100“ Ka-  
pitel II.2.2: RESP-Verstärker

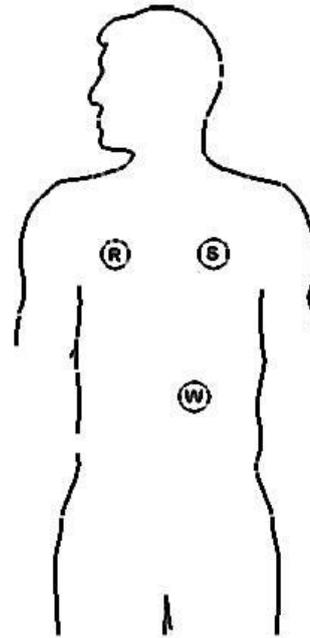


Abbildung 2-2 Anlage der EKG-  
Elektroden, R=rot; S=Schwarz; W=weiß.  
Quelle: „Handbuch SUEmpathy100“ Kapi-  
tel II.2.1: EKG Elektroden



Abbildung 2-4: 3-Kanal-EKG-Kabel mit Elektroden, Atemsensor und  
Respirationsverstärker HRV2000, Quelle: „Handbuch SUEmpathy100“  
Kapitel II.2.2: RESP-Verstärker

Um psychischen Stress als Einflussfaktor auf das autonome Nervensystem zu verringern, wurde viel Wert darauf gelegt, den Probanden eine möglichst angenehme Untersuchungsatmosphäre zu bieten. So wurden Blutentnahmen erst nach der autonomen Testung durchgeführt, der Untersuchungsraum war angenehm temperiert und etwas abgedunkelt. Außerdem wurde, nachdem alle Sensoren platziert waren, zunächst die olfaktorische Testung durchgeführt, sodass der Proband zu Beginn der autonomen Testung bereits einige Minuten liegend verbracht hatte und im weiteren Untersuchungsablauf keine Manipulationen durch den Untersucher mehr nötig waren.

### **2.2.2 Datenerhebung**

Der Erhebung der autonomen Daten gestaltete sich folgendermaßen: zuerst wurde ein EKG in Entspannung abgeleitet. Nachdem der Proband eine bequeme Position gefunden hatte, wurde er gebeten, bei geschlossenen Augen ruhig im eigenen Rhythmus zu atmen.

Anschließend wurde ein EKG unter metronomischer Atmung abgeleitet, da während der metronomischen Atmung maximale Werte der respiratorisch bedingten HRV erreicht werden, die mit etablierten Normwerten verglichen werden können (Ziemssen, Süss, Reichmann 2002). Hierfür wurden den Probanden Atemkommandos über den Kopfhörer vorgespielt, mit dem Ziel, eine regelmäßige tiefe In- und Expiration zu forcieren. Diese mit jeweils fünf Sekunden Inspirations- und Expirationsdauer, entsprechend sechs Atemzyklen pro Minute. Die Ableitung der Atemexkursionen wurde vom Untersucher am Monitor mitverfolgt. Bei erkennbar regelmäßiger metronomischer Atmung wurde die Aufzeichnung von EKG-, Blutdruck- und Atemexkursions-Messung gestartet und über zwei Minuten fortgeführt. Eine Verlängerung dieses Tests über zwei Minuten hinaus wurde vermieden, weil die sich einstellende Hypokapnie zu einem Herzfrequenzanstieg und einer reduzierten HRV führt (Ziemssen, Süss, Reichmann 2002; Claus et al. 1994).

Im Anschluss an die HRV-Messung wurde die sympathische Hautreaktion (sympathetic skin response, SSR) gemessen. Diese ist die einzige Untersuchung, über die der Proband nicht vollständig aufgeklärt wurde, da hierbei überraschend ein akustischer Reiz über den Kopfhörer eingespielt wurde; in unserem Versuchsaufbau ein Geräusch, das viele Probanden mit einem bellenden Hund verglichen. Dieser Reiz sollte dazu genutzt werden, das Vegetativum zu stimulieren. Als Reizantwort wurde die Änderung des Hautwiderstandes über den Handinnenflächen mittels Klebeelektroden aufgezeichnet. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Lautstärke immer gleich eingestellt war.

Zur Datenerfassung wurde ein Monitor der Firma *Colin, Model BP306* verwendet. Die *Cardio-Respiratory Junction-Box* („*VitalBox*“) der Firma *SUESS Medizin-Technik GmbH* (Aue, Deutschland) bildete die Schnittstelle zu einem Laptop, auf dem EKG-Ableitungen, Herzfrequenz, Atemexkursionen, Blutdruckwerte sowie sympathische Hautreaktion mit der Software *SUEmpathy100* (*SUESS Medizin-Technik GmbH*) erfasst wurden.

### **2.2.3 Datenauswertung**

Mit *SUEmpathy100* wurden die Daten auch ausgewertet. Dazu wurden die aufgezeichneten EKG-Ableitungen und die von der Software generierten Tachogramme zunächst inspiziert und auf ihre Verwertbarkeit geprüft.

Arrhythmische Elektrokardiogramme aufgrund von Vorhofflimmern oder Aufzeichnungen von schlechter Qualität, beispielsweise aufgrund Artefaktüberlagerungen, wurden ausgeschlossen.

In den übrigen Aufzeichnungen wurde genauer untersucht, ob alle R-Zacken von der Software korrekt markiert worden waren. Markierungen wurden korrigiert, wenn sie nicht exakt auf den R-Zacken platziert waren oder wenn Extrasystolen fälschlicherweise als R-Zacken markiert worden waren. Artefakte wurden eliminiert, wenn dabei eine ausreichend lange Zeitreihe erhalten werden konnte oder ersetzt, wenn eine sinnvolle Interpolation möglich war.

Beim Expirations/Inspirations-Koeffizienten wurden Werte über 1,99 ausgeschlossen, um das Risiko des Einschusses von Artefakten zu vermindern. Dasselbe galt für die Parameter pNN50, RMSSD, LF/HF-Ratio, VLF, LF, HF und Gesamtpower; hier wurden jeweils Werte ausgeschlossen, die mehr als drei Standardabweichungen aufwiesen. Anschließend wurden alle gewonnenen HRV-Parameter mit den für diese Arbeit relevanten Daten der Probanden zusammengeführt und in einer Gesamttabelle dokumentiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 20.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Daten waren normalverteilt, sodass die Werte jeweils als Mittelwert mit Standardabweichung untersucht werden konnten. Es wurden drei Gruppen definiert, die statistisch untersucht wurden:

**0PM** Probanden ohne Prodromalmarker für IPS (Kontrollgruppe)

**1PM** Probanden mit einem Prodromalmarker

**2+PM** Probanden mit zwei oder mehr Prodromalmarkern

(siehe dazu auch Kapitel 2.1.5.5)

Für die statistischen Analysen wurden die Varianzanalyse (ANOVA), sowie post-hoc Student's T Test mit Bonferroni-Korrektur (3 Gruppen) durchgeführt. P-Werte mit einem  $\alpha$ -Level  $<0,05$  wurden als signifikant angesehen.

Die statistische Datenauswertung wurde von Frau Dr. Isabel Wurster (Neurologische Universitätsklinik Tübingen) durchgeführt, begleitet und unterstützt vom Promovenden.

### **3 Ergebnisse**

Insgesamt wurden aus der ersten Follow-Up-Untersuchung der *TREND*-Studie Daten von 904 Probanden ausgewertet (siehe Abbildung 2-1: Gesamtkohorte zur Auswertung der HRV-Daten aus *TREND*, 1. Follow Up;).

#### **3.1 Epidemiologische Daten**

##### **Alter und Geschlecht:**

Das Alter der Probanden betrug im Mittel 64,75 Jahre. Frauen waren mit einem Anteil von 46,8 % (n = 411) an der Gesamtkohorte vertreten. Der Altersdurchschnitt und die Geschlechterverteilung wiesen keine signifikanten Abweichungen im Vergleich der Gruppen auf.

##### **Hypertonus und Medikation mit $\beta$ -Blockern:**

Insgesamt bestand bei 39,7 % der Probanden (n=359) ein Hypertonus.

15,6 % der Probanden (n= 141) wurden mit  $\beta$ -Blockern behandelt.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, auch wenn es tendenziell mehr Fälle von Hypertonus in der Gruppe 0PM gab (41,5 %), im Vergleich zu den Gruppen 1PM (37,7 %) und 2+PM (29,6 %).

##### **Dyslipidämie, Body-Mass-Index (BMI) und Diabetes mellitus:**

In der Anamnese für, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und im Body-Mass-Index (BMI) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

##### **Schilddrüsenerkrankungen:**

Schilddrüsenerkrankungen waren in allen Gruppen zu vergleichbaren Anteilen (24,1 - 30,0 %) vertreten.

##### **Anamnese kardialer Vorerkrankungen:**

In der Gruppe 1PM ergab die Anamnese signifikant häufiger Koronare Herzerkrankungen und Herzinfarkte im Vergleich zu beiden anderen Gruppen. Nach multivariater Varianzanalyse zeigte sich jedoch, dass dies keinen signifikanten Einfluss auf die HRV-Daten hat.

### 3.2 Autonome Daten

Die **Mittlere Herzfrequenz** lag in allen Gruppen zwischen 65 und 67 Schlägen pro Minute, ohne signifikanten Gruppenunterschied.

#### **Blutdruck systolisch und diastolisch**

Wie oben beschrieben, konnte zwar eine Häufung der Fälle von arteriellem Hypertonus in der Gruppe 0PM festgestellt werden, signifikante Abweichungen der gemessenen Blutdruckwerte zwischen den Gruppen fanden sich jedoch nicht. Der systolische Blutdruck betrug im Mittel 137 mmHg, der diastolische Blutdruck 78 mmHg.

#### **E/I-Quotient**

Der E/I-Quotient, also das Verhältnis der längsten Herzfrequenzintervalle während der Ausatmung zu den kürzesten Intervallen während der Einatmung, zeigte keine signifikante Abweichung unter den Gruppen.

Er zeigte jedoch die Tendenz, mit steigender Anzahl an Prodromalmarkern erniedrigt zu sein.

#### **pNN50 und RMSSD**

In den zeitbasierten Daten zeigte die RMSSD der Gruppe 2+PM einen signifikanten Unterschied sowohl im Vergleich mit der Gruppe 0PM als auch zur Gruppe 1PM ( $p = 0,034$  bzw.  $p = 0,007$ ).

Sowohl die RMSSD, als auch der pNN50 waren in der Gruppe 1PM niedriger als in der Gruppe 0PM, in der Gruppe 2+PM jedoch deutlich erhöht gegenüber den Gruppen 0PM und 1PM. Gleichzeitig fanden sich in der Gruppe 2+PM in beiden Parametern deutlich größere Streubreiten.

Nur die Abweichung der RMSSD erreichte dabei statistische Signifikanz.

Außerdem zeigte sich, dass die Werte der RMSSD und des pNN50 deutlich höher lagen, als die von der *Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology* ermittelten Normwerte für die frequenzbasierten HRV-Parameter (Malik et al. 1996).

Siehe Tabelle 6-3 im Anhang.

### **VLF, LF, HF, LF/HF-Ratio**

In den frequenzbasierten Daten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Aber auch hier lagen die Wertebereiche für alle gemessenen Parameter (VLF, LF, HF, LF/HF-Ratio und Gesamtpower) deutlich höher als in den Normwerten der *Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology* angegeben.

### **Gesamtpower**

Auch in der Gesamtpower, also im gesamten erfassten Frequenzspektrum der Gruppen zeigten sich niedrigere Mittelwerte in der Gruppe 1PM als in der Gruppe 0PM und wiederum deutlich höhere Werte in der Gruppe 2+PM als in beiden anderen Gruppen. Diese Abweichungen sind dabei nicht signifikant.

Im Einzelnen sind die Ergebnisse den Tabelle 3-1 bis Tabelle 3-4- zu entnehmen.

Tabelle 3-1: epidemiologische Daten: Alter angeben als Mittelwert (SD), ansonsten absolute Werte, prozentualer Anteil in Klammern; 0 PM = Kontrollen, 1 PM = ein Prodromalmarker, 2+ PM = zwei oder mehr Prodromalmarker, KHK = koronare Herzkrankheit, AP = Angina pectoris

<b>Epidemiologische Daten</b>	<b>Gesamtkohorte</b>	<b>0 PM</b>	<b>1 PM</b>	<b>2+ PM</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	64,54 (6,62)	64,51 (6,63)	64,69 (6,25)	64,28 (6,58)
<b>weibliches Geschlecht (%)</b>	423 (46,8)	274 (44,4)	120 (52,2)	29 (50,9)
<b>arterieller Hypertonus (%)</b>	362 (40,0)	250 (40,5)	90 (39,1)	22 (38,6)
<b>Medikation β-Blocker (%)</b>	139 (15,4)	96 (15,6)	36 (15,7)	7 (12,3)
<b>Dyslipidämie (%)</b>	367 (40,6)	236 (38,2)	105 (45,7)	25 (45,6)
<b>Body-Mass-Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	25,95 (3,9)	25,96 (3,82)	25,80 (4,07)	26,30 (4,11)
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	70 (7,7)	48 (7,8)	18 (7,8)	4 (7,0)
<b>Schilddrüsenerkrankung (%)</b>	229 (25,3)	149 (24,1)	69 (30,0)	11 (19,3)
<b>anamnestisch Myokardinfarkt (%)</b>	23 (2,5)	14 (2,3)	6 (2,6)	3 (5,3)
<b>anamnestisch KHK / AP (%)</b>	36 (4,0)	22 (3,6)	16 (6,5)	5 (8,8)
<b>Herzinsuffizienz (%)</b>	22 (2,4)	13 (2,1)	6 (2,6)	3 (5,3)

Tabelle 3-2: p-Werte zu den epidemiologischen Daten; 0 PM = Kontrollen, 1 PM = ein Prodromalmarker, 2+ PM = zwei oder mehr Prodromalmarker; ° = p-Wert aus t-Test, \* = p-Wert aus  $\chi^2$ -Test, § = p-Wert nach ANOVA, & = p-Wert nach ANOVA und Bonferroni-Korrektur; KHK = koronare Herzkrankheit, AP = Angina pectoris

p-Werte	0 PM vs 1 PM	0 PM vs 2+ PM	1 PM vs 2+ PM	0 PM vs 1 PM vs 2+ PM
Alter	0.293° / 0.880&	0.208° / 0.609&	0.474° / 1.000&	0.300§
Geschlecht	0.489* / 0.352&	0.389* / 0.614&	0.229* / 0.155&	0.096§
arterieller Hypertonus	0.311* / 1.000&	0.110* / 1.000&	0.170* / 1.000&	0.848§
Medikation β-Blocker	0.526* / 1.000&	0.696* / 1.000&	1.000* / 1.000&	0.987§
Dyslipidämie	0.101* / 0.306&	0.562* / 0.723&	0.765* / 1.000&	0.166§
Body-Mass- Index	0.779° / 1.000&	0.864° / 1.000&	0.772° / 1.000&	0.940&
Diabetes mellitus	0.888* / 1.000&	1.000& / 1.000&	1.000& / 1.000&	0.939§
Schilddrüsen- erkrankung	0.092* / 0.311&	1.000& / 0.588&	0.402* / 0.137&	0.083§
anamnestisch Myokardinfarkt	<b>0.001*</b> / 1.000&	0.224* / <b>0.030</b> &	0.746* / 0.098&	<b>0.034</b> §
anamnestisch KHK / AP	<b>0.030*</b> / 1.000&	0.239* / <b>0.041</b> &	1.000& / 0.081&	<b>0.048</b> §
Herzinsuffizienz	0.463* / 1.000&	1.000* / 0.176&	1.000* / 1.000&	0.164§

Tabelle 3-3: autonome Daten, Angeben als Mittelwert (SD); 0 PM = Kontrollen, 1 PM = ein Prodromalmarker, 2+ PM = zwei oder mehr Prodromalmarker; E/I = Expirations-Inspirations-Quotient; pNN50 = Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden; RMSSD = Root mean square of successive differences; VLF = Very Low Frequency-Band; LF = Low Frequency-Band; HF = High Frequency-Band, BpM = beats per minute, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, ms = Millisekunden

autonome Daten	Gesamtkohorte	0 PM	1 PM	2+ PM
mittlere Herzfrequenz [bpm]	65,27 (9,60)	65,25 (9,39)	64,96 (9,56)	67,17 (12,35)
Blutdruck systolisch [mmHg]	137,28 (15,92)	137,54 (15,88)	137,27 (16,22)	131,33 (14,41)
Blutdruck diastolisch [mmHg]	77,65 (10,90)	77,63 (11,07)	78,13 (10,15)	74,89 (12,29)
E/I	1,26 (0,15)	1,26 (0,15)	1,24 (0,15)	1,22 (0,12)
pNN50 [ %]	15,95 (15,03)	16,43 (14,69)	14,31 (15,49)	17,57 (17,22)
RMSSD [ms]	34,57 (23,95)	34,71 (23,85)	32,01 (21,67)	44,61 (32,26)
LF/HF-Ratio	13,12 (8,70)	13,41 (8,77)	12,57 (8,52)	11,69 (8,58)
relative VLF [ %]	4,25 (0,91)	4,27 (0,93)	4,22 (0,82)	4,12 (1,07)
relative LF [ %]	79,72 (10,41)	79,94 (10,40)	79,02 (10,78)	79,95 (8,59)
relative HF [ %]	11,99 (8,45)	11,53 (8,04)	13,00 (9,20)	13,58 (9,83)
Gesamtpower	57316 (93632)	58065 (85758)	54582 (113625)	60446 (90531)

Tabelle 3-4: p-Werte zu den autonomen Daten; 0 PM=Kontrollen, 1 PM=ein Prodromalmarker, 2+ PM=zwei oder mehr Prodromalmarker; ° = p-Wert aus t-Test, \* = p-Wert aus  $\chi^2$ -Test, § = p-Wert nach ANOVA, & = p-Wert nach ANOVA und Bonferroni-Korrektur; autonome Daten, Angeben als Mittelwert (SD); 0 PM=Kontrollen, 1 PM=ein Prodromalmarker, 2+ PM=zwei oder mehr Prodromalmarker; E/I = Expirations-Inspirations-Quotient; pNN50 = Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden; RMSSD = Root mean square of successive differences; VLF = Very Low Frequency-Band; LF = Low Frequency-Band; HF = High Frequency-Band, fett gedruckt = signifikante Daten

p-Wert	0 PM vs 1 PM	0 PM vs 2+ PM	1 PM vs 2+ PM	0 PM vs 1 PM vs 2+ PM
mittlere Herzfrequenz	0.698° / 1.000&	0.196° / 0.585&	0.180° / 0.477&	1.000§
Blutdruck systolisch	0.871° / 1.000&	0.104° / 0.318&	0.143° / 0.416&	0.270§
Blutdruck diastolisch	0.650° / 1.000&	0.306° / 0.891&	0.220° / 0.717&	0.498§
E/I-Quotient	0.089° / 0.256&	0.088° / 0.272&	0.436° / 1.000&	0.078§
pNN50	0.101° / 0.311&	0.669° / 1.000&	0.276° / 0.754&	0.218§
RMSSD	0.169° / 0.534&	<b>0.014° / 0.034&amp;</b>	<b>0.003° / 0.007&amp;</b>	<b>0.010§</b>
LF/HF-Ratio	0.244° / 0.731&	0.226° / 0.669&	0.550° / 1.000&	0.284§
relative VLF	0.467° / 1.000&	0.323° / 0.926&	0.520° / 1.000&	0.499§
relative LF	0.290° / 0.859&	0.996° / 1.000&	0.619° / 1.000&	0.561§
relative HF	<b>0.035° / 0.111&amp;</b>	0.122° / 0.401&	0.716° / 1.000&	0.053§
Gesamtpower	0.637° / 1.000&	0.858° / 1.000&	0.745° / 1.000&	0.871§

## 4 Diskussion

### 4.1 Fragestellung

Die Parameter der Herzfrequenzvariabilität (HRV) könnten aufgrund ihrer Assoziation mit autonomen Störungen generell und aufgrund des Auftretens von autonomen Störungen beim IPS die Charakteristika eines Frühmarkers für das IPS erfüllen. Der Fokus dieser Arbeit war darauf gerichtet, dies anhand einer großen Kohorte mit erhöhtem Risiko für das IPS näher zu untersuchen.

Die Frage *Sind lineare Parameter der Herzfrequenzvariabilität in IPS-Hochrisikogruppen verändert?* kann bejaht werden.

Es fanden sich signifikante Unterschiede der RMSSD in einer Gruppe von Probanden mit zwei oder mehr Risikofaktoren für ein IPS im Vergleich zu einer Gruppe ohne Risikofaktoren.

Eine progrediente Degeneration des autonomen Nervensystems bereits vor dem Auftreten motorischer Symptome vorausgesetzt, erwarteten wir für die zeitbasierten Parameter der HRV einen linearen Abfall von Kontrollen über die Hochrisikogruppe bis hin zu erkrankten Individuen. Tatsächlich war der Mittelwert der RMSSD in der Gruppe 2+PM jedoch signifikant erhöht im Vergleich mit den Gruppen 0PM und 1PM und zeigte zudem die größte Varianz.

Dies ist per se ein überraschender Befund.

Bemerkenswert ist weiterhin, dass die Parameter Herzfrequenz, pNN50 und Gesamtpower einem ähnlichen U-förmigen Verlauf folgen, wenn auch ohne Signifikanz. Auch diese Parameter waren in der Gruppe 1PM erniedrigt im Vergleich zur Gruppe 0PM und in der Gruppe 2+PM höher als in beiden anderen Gruppen.

## 4.2 Studienlage

Aufgrund der aktuellen Literatur wäre zu erwarten gewesen, dass die Kohorte mit den meisten Prodromalmarkern für ein IPS die *niedrigsten* RMSSD-Werte zeigt.

So wurden beispielsweise in der *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC), einer Longitudinalstudie mit Beginn im Jahr 1987, HRV-Parameter von etwa 12.000 Studienteilnehmern erhoben. Es konnte gezeigt werden, dass Probanden, bei denen in Follow-Up-Untersuchungen ein IPS diagnostiziert wurde, bereits in der Erstuntersuchung eine niedrigere RMSSD aufwiesen (Alonso et al. 2015).

Brisinda et al. führten bei 76 Studienteilnehmern Untersuchungen der HRV (zeit- und frequenzbasierte Analysen) durch, darunter 23 Teilnehmer mit IPS, 13 Teilnehmer mit Multisystematrophie (MSA), und 40 Kontrollen. Beim IPS waren zeitbasierte und frequenzbasierte HRV-Daten signifikant verringert gegenüber den Kontrollen. Unter den zeitbasierten Parametern waren SDNN, RMSSD und pNN50 hochsignifikant verringert (jeweils  $p < 0,001$ ) (Brisinda et al. 2014).

Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse der *Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders* (AZSAND). Hier wurden HRV-Daten von 164 Teilnehmern auf ihre Tauglichkeit als Frühmarker zur Diagnose des IPS untersucht. Zwischen den Daten von 26 Probanden mit IPS im Vergleich mit 138 Kontrollen, konnte für keinen zeit- oder frequenzbasierten HRV-Parameter ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Die Autoren merken an, dass der Altersdurchschnitt ihrer Kohorte deutlich über dem aus anderen Studien lag (Christiansen et al. 2017).

Eine Vorarbeit aus einer Arbeitsgruppe um Maetzler deutet wiederum darauf hin, dass die RMSSD in der Progression des IPS möglicherweise keinem linearen Verlauf folgt: In einer Untersuchung autonomer Daten wurde die HRV von 26 Kontrollindividuen mit 54 Parkinson-Patienten verglichen. Die Patienten-

gruppe wurde nach Krankheitsdauer seit der Erstdiagnose in vier Gruppen unterteilt (PD0-1 = 0–1 Jahr; PD>1-3 = 1–3 Jahre; PD>3-6 = 3–6 Jahre und mehr als 6 Jahre = PD6+). Während die RMSSD bereits in Patienten signifikant erniedrigt war, deren Diagnose weniger als ein Jahr vor der HRV-Untersuchung gestellt worden war (PD0-1), war die RMSSD der Gruppen PD>1-3 und PD>3-6 nicht nennenswert verändert. Interessanterweise zeigten sich jedoch in der Gruppe PD6+ wieder höhere RMSSD-Werte, die vergleichbar mit dem Wertebereich der Kontrollgruppe waren (Maetzler et al. 2015).

### **4.3 Mögliche Erklärungen für das Verhalten der HRV-Parameter**

Im Folgenden sollen mögliche Ursachen für dieses nichtlineare und in der Literatur teils widersprüchliche Verhalten der HRV-Parameter betrachtet werden:

#### **4.3.1 Kohortendefinition**

Bereits die Kohortendefinition könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Die Studienpopulation bestand aus Probanden die lediglich Prodromalmarker für die Entwicklung eines IPS aufwiesen. Diese Prodromalmarker sind jedoch nicht hochspezifisch, sodass unklar ist, wie viele dieser Probanden tatsächlich neurodegenerative Veränderungen aufweisen und letztendlich zu einem IPS konvertieren werden.

Unter diesem Aspekt muss auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die festgelegten Prodromalmarker in den Risikokohorten keinen pathologischen Wert haben. In diesem Fall würden die erhobenen Daten in letzter Konsequenz die Varianz der HRV gesunder Probanden ohne autonome Neurodegeneration widerspiegeln. Es muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass, trotz der Schwächen des „Modells“ bzw. der Kohorte, es derzeit keine effektivere Methode zur Definition von prodromalen Kohorten bei IPS gibt, und wir diese Kohorten auch brauchen um zukünftige Kohorten noch effektiver zusammenstellen zu können.

### 4.3.2 Pathophysiologische und pharmakologische Störfaktoren

Obwohl mit größtmöglicher Sorgfalt versucht wurde, alle bekannten Störfaktoren auszuschließen, besteht weiter auch die Möglichkeit, dass im Versuchsaufbau relevante Einflussgrößen nicht adäquat eliminiert werden konnten. Wie bereits in Kapitel 1.2 erwähnt, kann eine veränderte Herzfrequenzvariabilität Ausdruck der autonomen Dysfunktion beim IPS sein (Ziemssen und Reichmann 2010; Kallio et al. 2000). Sie kann aber auch aufgrund zahlreicher physiologischer, pathologischer oder pharmakologischer Einflüsse auf das autonome Nervensystem verändert sein.

Als Beispiel seien hier Erregungsleitungsstörungen am Herzen, wie beim Vorhofflimmern mit Arrhythmia absoluta (van den Berg et al. 1997), Nicht-Parkinson-assoziierte autonome Neuropathien, wie bei Diabetes mellitus (Kudat et al. 2006), Depression (Stein et al. 2000) und konstitutionelle Voraussetzungen, wie Alter, Trainingszustand, Geschlecht (Sammito und Bockelmann 2016) oder Stress (Sammito et al. 2014) genannt.

Auch Medikamente wie Antidepressiva,  $\beta$ 2-Sympathomimetika, Antihypertensiva, Diuretika, Anticholinergika oder Antiarrhythmika können die HRV beeinflussen (Ziemssen und Reichmann 2010; O'Regan et al. 2015; Loellgen 2011). Eine Auswahl medikamentöser Einflüsse auf Herzfrequenz und HRV findet sich in Tabelle 6-1 und Tabelle 6-2 im Anhang.

Möglicherweise könnte auch ein systemischer Dopaminmangel die HRV beeinflussen. Zumindest konnte bei Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt werden, dass die Verabreichung von Dopamin (4 $\mu$ g/kg/min i.v. via Spritzenpumpe) zu signifikanten Steigerungen aller HRV-Parameter im 24-Stunden-EKG führte, gegenüber einer Kohorte, die mit Dobutamin behandelt wurde (Hsueh et al. 1998).

### 4.3.3 Methodologische Einflüsse

Elektrokardiogramme sind sehr anfällig für Artefakte und ihre Interpretation ist stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Um die korrekte Berechnung von HRV-Daten zu gewährleisten, muss jedes abgeleitete EKG sorgfältig gesichtet werden. Artefakte müssen erkannt und bereinigt werden (Thuraisingham 2006), Extrasystolen, die von einer Software fälschlicherweise als R-Zacke markiert worden sind, müssen manuell korrigiert werden (Malik et al. 1996) und Arrhythmien müssen als Ausschlusskriterium erkannt werden.

Die *Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology* hat verbindliche Standards für die HRV-Analyse bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studien festgelegt. Darin werden technische Voraussetzungen für die Messinstrumente angegeben. Um verschiedene HRV-Studien zu standardisieren, wird weiterhin empfohlen, zeitbasierte Parameter in Langzeituntersuchungen (24-Stunden-EKG-Messung), frequenzbasierte Parameter hingegen in Kurzzeitmessungen (fünfminütige EKG-Ableitung) zu erheben.

Für die Analyse frequenzbasierter Daten besteht der Anspruch, die Messung über mindestens die zehnfache Periodendauer der niedrigsten Frequenz aus dem untersuchten Bereich hinweg aufzuzeichnen. (Malik et al. 1996). Dies entspricht einer 50-minütigen EKG-Messung für Analysen des LF-Bereichs, bei Periodendauern zwischen 25 Sekunden bis 5,5 Minuten.

Mit zunehmender Messdauer nimmt allerdings die Varianz der HRV-Daten zu, sodass eine fünfminütige EKG-Messung als Standard festgelegt wurde. (Berntson et al. 1997).

Aus demselben Grund dürfen Daten zwischen Kurzzeit- (5 Minuten) und Langzeit-EKG-Messungen (mindestens 18 Stunden) nicht miteinander verglichen werden (Malik et al. 1996).

Es zeigt sich in verschiedenen, teils groß angelegten und aufwändigen, Studien allerdings, dass kein einheitliches Protokoll bei der Datenerhebung eingehalten

wird. Dadurch wird der Vergleich verschiedener Studienergebnisse erschwert oder sogar unmöglich.

So muss auch der Vergleich zwischen den Daten aus der, oben erwähnten, *ARIC*-Studie und den in *TREND* erhobenen Daten mit Vorsicht interpretiert werden, da nicht nur die Untersuchungsbedingungen unterschiedlich waren, sondern auch die EKG-Messungen über verschieden lange Zeitintervalle abgeleitet wurden, wobei in der *ARIC*-Studie die Mindestanforderung von fünf Minuten EKG-Ableitung unterschritten wurde.

#### **4.3.4 U-förmiger Verlauf**

Der Verlauf der RMSSD könnte U-förmig sein, zeigt also möglicherweise einen initialen Anstieg während der Prodromalphase des IPS, um im weiteren Krankheitsverlauf wieder abzufallen. Einem U-förmigen Verlauf des RMSSD könnten Kompensationsmechanismen zugrunde liegen, die erst in Probanden mit mehreren Risikofaktoren einen HRV-stabilisierenden Effekt im EKG zeigen. Derartige Kompensationsphänomene finden sich auch bei zahlreichen anderen Parametern in neurodegenerativen Prozessen. Hier einige Beispiele:

- Bei Untersuchungen der posturalen Stabilität zeigen Jerk (Ruckartigkeit der Ausgleichsbewegungen) und Sway (Körperschwankungen) höhere Messwerte bei Hochrisikogruppen sowohl im Vergleich zu Kontrollen, als auch zu Patienten mit der Diagnose IPS. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt im fehlenden Krankheitsbewusstsein der Hochrisiko-Gruppe im Gegensatz zu eventuell unbewusstem „Training“ der bereits diagnostizierten Patienten (Maetzler et al. 2012).
- In Untersuchungen von Trägern eines mutierten *PARK2*- oder *PARK6*-Gens konnte in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) eine Überaktivität rostraler supplementärmotorischer Areale und dorsaler prämotorischer Areale nachgewiesen werden, während die Probanden motorische Tests durchführten. Dabei gilt eine heterozygote Mutation ei-

nes dieser Gene als Risikofaktor für die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms bei subklinischer nigrostriataler Degeneration (van Nuenen, Bart F L et al. 2009).

- Bei asymptomatischen PARK2-Mutationsträgern ließ sich im fMRT, während internaler Fingerübungen, eine Überaktivität im rostralen Cingulum und im dorsalen prämotorischen Kortex nachweisen, welche als Hinweis auf einen Kompensationsmechanismus gestörter Basalganglienfunktionen gedeutet wird (Buhmann et al. 2005).
- Auch außerhalb motorischer Funktionen konnten Kompensationsmechanismen nachgewiesen werden: Anders et al. fanden mittels fMRT eine signifikant gesteigerte Aktivität des rechten ventrolateralen prämotorischen Kortex in PARK2-Mutationsträgern während der Erkennung oder Ausführung mimischer Gesten im Vergleich zu Kontrollen (Anders et al. 2012).

Um die hier vorgestellte Hypothese eines U-förmigen Verlaufes der RMSSD zu überprüfen, ist es letztendlich erforderlich, innerhalb einer Longitudinalstudie zu untersuchen, ob dieser U-förmige Verlauf reproduzierbar ist.

#### 4.4 Schlussfolgerung

Auf der Suche nach Prodromalmarkern beim IPS, ist die Frage unumgänglich, welche Ansprüche an einen solchen Marker zu stellen sind.

Damit einem Prodromalmarker klinische Relevanz zukommt, sollte er zunächst eine hohe Sensitivität und gleichzeitig hohe Spezifität haben. Er muss aber genauso praktischen Ansprüchen genügen. Er sollte also möglichst wenig invasiv erhoben werden können. Gleichzeitig sollte die Erhebung kostengünstig und mit möglichst geringem Zeit- und Materialaufwand verbunden, die Untersuchung möglichst einfach und wenig untersucherabhängig durchführbar sein. Schließlich sollte ein Frühmarker auch möglichst früh im Krankheitsverlauf eine diagnostische Aussage ermöglichen.

Die HRV-Indizes lassen sich mit nicht-invasiven Methoden, ohne Unannehmlichkeiten oder Risiken für den Probanden, kostengünstig und mit einfachen Mitteln durchführen. Problematisch gestalten sich hingegen die Elimination von Störfaktoren und die anschließende Interpretation der erhobenen Daten.

Die HRV wird durch zahlreiche Einflüsse auf das ANS verändert. Ebenso problematisch ist die uneinheitliche Datenerhebung, die Vergleiche zwischen verschiedenen Studienpopulationen erschwert oder sogar unmöglich macht (siehe Kapitel 0 und 0).

In der vorliegenden Arbeit konnte zwar gezeigt werden, dass die RMSSD in der Hochrisikokohorte signifikant verändert war gegenüber der Kontrollgruppe, jedoch lässt sich aus dieser Veränderung unseres Erachtens keine sichere Aussage über das Potential der HRV als Prodromalmarker ableiten; auch weil die Daten gegenüber der Literatur zumindest zum Teil widersprüchlich sind.

So stehen dem Ergebnis Arbeiten gegenüber, die überzeugend eine lineare Veränderung der Herzfrequenzvariabilität-assoziierten Parameter im Verlauf des IPS nachgewiesen haben.

Daher sind, trotz aller Limitationen, weitere Studien wünschenswert, um genauere Erkenntnisse hinsichtlich der Tauglichkeit von HRV-Parametern als Prodromalmarker zu gewinnen.

## 5 Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, die durch motorische Symptome wie Tremor, Bradykinese und Rigor, aber vor allem durch vegetative und psychische Symptome bei den Betroffenen zu starken Beeinträchtigungen der Lebensqualität und der Arbeitsfähigkeit führt.

Die Prävalenz steigt mit dem Lebensalter, sodass, bei der derzeitigen demographischen Bevölkerungsentwicklung in Deutschland, mit steigenden Fallzahlen zu rechnen ist. Es gibt bislang keinen kurativen Therapieansatz.

Gleichzeitig wird die Diagnose erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf gestellt. Eine Verzögerung des Behandlungsbeginnes geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass es eine „prämotorische“ oder prodromale Phase der Erkrankung gibt. Hierbei können vegetative Symptome bereits Jahre vor den ersten motorischen Symptomen beobachtet werden.

Durch geeignete vegetative Prodromalmarker könnte eine Diagnosestellung vor dem Einsetzen motorischer Symptome möglich werden und damit zu einem Zeitpunkt, zu dem die Neurodegeneration weniger fortgeschritten ist. Eine frühere Diagnose könnte wiederum den Grundstein für neue neuroprotektive Therapieansätze legen.

Hinweise der vegetativen Dysfunktion in dieser prämotorischen Phase könnten in einer veränderten Herzfrequenzvariabilität (HRV) zu finden sein.

Die vorliegende Arbeit untersuchte im Rahmen der *TREND*-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration), ob HRV-Parameter als Frühmarker für das IPS in Betracht kommen könnten, genauer, ob lineare Daten der Herzfrequenzvariabilität, bereits in Probanden mit Prodromalmarkern für ein IPS verändert sind.

Aus den Probanden der ersten Follow-Up-Untersuchung der *TREND*-Studie wurde eine Hochrisiko-Kohorte definiert und anschließend die HRV-Daten aus dieser Kohorte im Vergleich zu den Daten einer Kontrollgruppe gesetzt.

Hierfür wurden insgesamt standardisierte EKG-Ableitungen von 904 Probanden ausgewertet.

Dabei zeigt sich unter den verschiedenen HRV-Parametern allein die RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences, quadratischer Mittelwert der Summe aller Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle) signifikant verändert im Vergleich zwischen einer Kontrollgruppe und Probanden mit einem oder mehreren Risikofaktoren für ein IPS.

Während die RMSSD bei Probanden mit einem Risikofaktor keine signifikante Abweichung im Vergleich zu den Kontrollen zeigte, stellte sich bei Probanden mit zwei oder mehr Risikofaktoren eine signifikant höhere RMSSD gegenüber Kontrollen und Probanden mit nur einem Risikofaktor dar.

Dieses Ergebnis überrascht, nachdem in anderen Studien zu ähnlichen Fragestellungen zeitbasierte HRV-Parameter, wenn verändert, immer erniedrigt waren.

Die Daten müssen daher in zukünftigen Untersuchungen mit standardisierten Methoden, nach den Vorgaben der einschlägigen Fachgremien repliziert werden, bevor eine Entscheidung über das Potential dieses Parameters für die Frühdetektion von IPS getroffen werden kann.

## 6 Anhang

Tabelle 6-1 Einfluss von verschiedenen Medikamenten auf die Herzfrequenz aus Loellgen 2011;  
ACE = Acetylcholinesterase

Medikament/Wirkstoff	Auswirkungen auf die Herzfrequenz
<b>Beta-Rezeptorenblocker (selektiv, nichtselektiv)</b>	Sinkt
<b>Nitrate</b>	Steigt oder bleibt konstant
<b>Kalziumkanalblocker</b>	
• Dihydropyridine	Steigt (indirekter Effekt)
• Verapamiltyp	Steigt (Kammerfrequenz)
• Diltiazemtyp	Steigt (Kammerfrequenz)
<b>Digitalis</b>	Sinkt (Vorhof- & Kammerfrequenz)
<b>Diuretika</b>	Bleibt konstant oder steigt geringfügig
<b>Alpha-Rezeptorenblocker</b>	Steigt oder bleibt konstant
<b>ACE Hemmer</b>	Bleibt konstant
<b>Antiarrhythmika</b>	
• Klasse I	Sinkt bis Normalisierung
• Klasse II (β-Rezeptorenblocker)	Sinkt
• Klasse III	Sinkt oder bleibt konstant
<b>β2-Sympathikomimetika</b>	Steigt oder bleibt konstant
<b>Antidepressiva</b>	Steigt oder bleibt konstant
<b>Schilddrüsen-Medikamente</b>	Steigt (zu Beginn der Therapie)
<b>Methylphenidat (Ritalin)</b>	Steigt

Tabelle 6-2 medikamentöser Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität aus Loellgen 2011, HF = High Frequency, LF = Low Frequency, ACE = Acetylcholinesterase

Medikament/Wirkstoff	Auswirkungen auf die HRV	
<b>Beta-Blocker</b>	langfristig	kein Einfluss
	Sotalol	steigt
	Bisoprolol	LF/HF sinkt
	Metoprolol	steigt; LF/HF sinkt
<b>Angiotensin-Rezeptorblocker</b>	„Sartane“	kein Einfluss, steigt
	Telmisartan	HF steigt
<b>Kalzium-Antagonisten</b>	LF-Komponente sinkt	
	Lercanidipin	kein Einfluss
	Amlodipin	LF und LF/HF steigen
	Verapamil	steigt; LF/HF sinkt
<b>Digitalis</b>	Digoxin	steigt
<b>Diuretika</b>	Spironolacton	steigt
<b>Alpha-Rezeptorenblocker</b>		steigt
<b>ACE-Hemmer</b>	Captopril	sinkt
	Ramipril	HF steigt; LF/HF sinkt
	Enalapril	kein Einfluss
<b>Antiarrhythmika</b>	Amiodaron	steigt
	Sotalol	steigt

Tabelle 6-4 Fortsetzung, medikamentöser Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität aus Loellgen 2011; HF = High Frequency, LF = Low Frequency, RSA = Respiratorische Sinusarrhythmie

Medikament/Wirkstoff		Auswirkungen auf die HRV
<b>β2-Sympathikomimetika</b>	Salbutamol, Terbutalin	HF sinkt; LF und LF/HF steigt (reduzierte Baroreflexsensitivität)
	Salmeterol, Formoterol (Erwachsene, akut)	LF und LF/HF steigen
	Salmeterol (Kinder, langfristig)	LF und LF/HF steigen (reduzierte Baroreflexsensitivität)
<b>Antidepressiva</b>	Trizyklisch wirkende Medikamente allgemein	Sinkt
	Serotoninwiederaufnahmehemmer (Mirtazapin, Nefazodon)	Bleibt konstant
	SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer)	Sinkt
	SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-hemmer)	Sinkt
<b>Anticholinergika</b>	Tolterodin	Bleibt konstant (Lungenpatienten) Sinkt
<b>Thyroxin</b>		HRV/RSA sinkt  Ausgleich im ANS; bei nicht behandelter Schilddrüsenunterfunktion Vagus reduziert, wird bei Medikation wieder dominanter
<b>Methylphenidat (Ritalin)</b>		kein Einfluss

Tabelle 6-3 Normwerte für HRV-Parameter vorgeschlagen von der Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology, aus Bigger et al. 1995; die Werte sind in einer Kohorte von 274 gesunden Probanden ermittelt worden; ms = Millisekunden, SDANN = standard deviation of the average NN intervals, SDNN = standard deviation (SD) of all NN intervals, RMSSD = Root mean square of successive differences; pNN50 = Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms voneinander unterscheiden; VLF = Very Low Frequency-Band; LF = Low Frequency-Band; HF = High Frequency-Band

### Normwerte der HRV

	Variable	Einheit	Normwert (MW±SD)
<b>Zeitbasierte Daten (ermittelt im 24-Stunden-EKG)</b>	SDNN	ms	141±39
	SDANN	ms	127±35
	RMSSD	ms	27±12
	pNN50	%	9±7
<b>Frequenzbasierte Daten (ermittelt in fünfminütiger EKG-Ableitung)</b>	Gesamtpower	ms <sup>2</sup>	3466 ±1018
	LF	ms <sup>2</sup>	1170±416
	HF	ms <sup>2</sup>	975±203
	LF	ms <sup>2</sup>	54±4
	HF	ms <sup>2</sup>	29±3
	LF/HF ratio		1.5-2.0

## **7 Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 3-1: epidemiologische Daten .....</b>	<b>46</b>
<b>Tabelle 3-2: p-Werte zu den epidemiologischen Daten.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabelle 3-3: autonome Daten.....</b>	<b>48</b>
<b>Tabelle 3-4: p-Werte zu den autonomen Daten.....</b>	<b>49</b>
<b>Tabelle 6-1 Zeitbezogene HRV-Parameter.....</b>	<b>26</b>
<b>Tabelle 6-2 frequenzbezogene HRV-Parameter .....</b>	<b>26</b>
<b>Tabelle 6-3 Einfluss von verschiedenen Medikamenten auf die Herzfrequenz .....</b>	<b>60</b>
<b>Tabelle 6-4 medikamentöser Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität ....</b>	<b>61</b>
<b>Tabelle 6-5 Normwerte für HRV-Parameter .....</b>	<b>63</b>

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Sterbefälle für ICD-10: G20 (primäres Parkinsonsyndrom)	7
Abbildung 1-2: Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern .....	7
Abbildung 1-3 Krankheitsverlauf in Phasen und entsprechende Marker für das IPS .....	14
Abbildung 1-4: RR-Intervall im EKG .....	20
Abbildung 1-5 vegetative Innervation des Herzen.....	22
Abbildung 2-1: Gesamtkohorte zur Auswertung der HRV-Daten aus TREND, 1. Follow Up;.....	34
Abbildung 2-2 Anlage des Atemsensors.....	39
Abbildung 2-3 Anlage der EKG-Elektroden.....	39
Abbildung 2-4: 3-Kanal-EKG-Kabel mit Elektroden, Atemsensor und Respirationsverstärker HRV2000.....	39

## 9 Literaturverzeichnis

**Alonso, Alvaro; Huang, Xuemei; Mosley, Thomas H.; Heiss, Gerardo; Chen, Honglei (2015):** Heart rate variability and the risk of Parkinson disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. In: *Annals of neurology* 77 (5), S. 877–883. DOI: 10.1002/ana.24393.

**Arroyo-Carmona, Rosa Elena; Lopez-Serrano, Ana Laura; Albarado-Ibanez, Alondra; Mendoza-Lucero, Francisca Maria Fabiola; Medel-Cajica, David; Lopez-Mayorga, Ruth Mery; Torres-Jacome, Julian (2016):** Heart Rate Variability as Early Biomarker for the Evaluation of Diabetes Mellitus Progress. In: *Journal of diabetes research* 2016, S. 8483537. DOI: 10.1155/2016/8483537.

**Bartels, Anna L.; Leenders, Klaus L. (2009):** Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 45 (8), S. 915–921. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.11.010.

**Berg, D.; Godau, J.; Seppi, K.; Behnke, S.; Liepelt-Scarfone, I.; Lerche, S. et al. (2013):** The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. In: *European journal of neurology* 20 (1), S. 102–108. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03798.x.

**Berg, Daniela; Postuma, Ronald B.; Adler, Charles H.; Bloem, Bastiaan R.; Chan, Piu; Dubois, Bruno et al. (2015):** MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. In: *Movement Disorders* 30 (12), S. 1600–1611. DOI: 10.1002/mds.26431.

**Berg, Daniela; Seppi, Klaus; Behnke, Stefanie; Liepelt, Inga; Schweitzer, Katherine; Stockner, Heike et al. (2011):** Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. In: *Archives of neurology* 68 (7), S. 932–937. DOI: 10.1001/archneurol.2011.141.

- Bloem, B. R.; Grimbergen, Y. A.; Cramer, M.; Willemsen, M.; Zwinderman, A. H. (2001):** Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. In: *Journal of neurology* 248 (11), S. 950–958.
- Braak, Heiko; Del Tredici, Kelly; Rub, Udo; Vos, Rob A. I. de; Jansen Steur, Ernst N. H.; Braak, Eva (2003):** Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In: *Neurobiology of aging* 24 (2), S. 197–211.
- Brisinda, D.; Sorbo, A. R.; Di Giacopo, R.; Venuti, A.; Bentivoglio, A. R.; Fenici, R. (2014):** Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy. In: *Journal of the neurological sciences* 336 (1-2), S. 197–202. DOI: 10.1016/j.jns.2013.10.039.
- Brys, M.; Fox, M. D.; Agarwal, S.; Biagioni, M.; Dacpano, G.; Kumar, P. et al. (2016):** Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: A randomized trial. In: *Neurology* 87 (18), S. 1907–1915. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003279.
- Ceballos-Baumann, A. O.; Schwarz, M.; Wessel, K.; Meyring, S. (2006):** Bewegungsstörungen. In: Peter Berlit (Hg.): *Klinische Neurologie*. 2., aktualisierte Aufl. [New York]: Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 852–871.
- Chahine, Lama M.; Weintraub, Daniel; Hawkins, Keith A.; Siderowf, Andrew; Eberly, Shirley; Oakes, David et al. (2016):** Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 31 (1), S. 86–94. DOI: 10.1002/mds.26373.
- Christiansen, Michael; Mehta, Shyamal; Hentz, Joseph; Beach, Thomas; Serrano, Geidy; Shill, Holly et al. (2017):** Heart rate variability as a screening tool for Parkinson's disease has age-dependent performance (P1.110). In: *Neurology* 88 (16 Supplement), P1.110.
- Claus, D.; Feistel, H.; Brunholz, C.; Platsch, G.; Neundorfer, B.; Wolf, F. (1994):** Investigation of parasympathetic and sympathetic cardiac innervation in diabetic neuropathy: heart rate variation versus meta-iodo-benzylguanidine measured by single photon emission computed tomography. In: *Clinical auto-*

*nomie research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 4 (3), S. 117–123.

**Cornforth, David J.; Tarvainen, Mika P.; Jelinek, Herbert F. (2014):** How to Calculate Renyi Entropy from Heart Rate Variability, and Why it Matters for Detecting Cardiac Autonomic Neuropathy. In: *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2, S. 34. DOI: 10.3389/fbioe.2014.00034.

**Cygankiewicz, Iwona; Zareba, Wojciech (2013):** Heart rate variability. In: *Handbook of clinical neurology* 117, S. 379–393. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6.

De Rijk, M. C. de; **Launer, L. J.; Berger, K.; Breteler, M. M.; Dartigues, J. F.; Baldereschi, M. et al. (2000):** Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. In: *Neurology* 54 (11 Suppl 5), S21-3.

De Rijk, M. C. de; **Tzourio, C.; Breteler, M. M.; Dartigues, J. F.; Amaducci, L.; Lopez-Pousa, S. et al. (1997):** Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 62 (1), S. 10–15.

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016):** Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie- Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Langversionn, S. 51–58. Online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-010l\\_S3\\_Parkinson\\_Syndrome\\_Idiopathisch\\_2016-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf), zuletzt geprüft am 21.11.2016.

**Diener, Hans-Christoph (2012):** Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5., aktualis. u. erw. Aufl. Stuttgart: THIEME.

**Ewing, D. J.; Martyn, C. N.; Young, R. J.; Clarke, B. F. (1985):** The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. In: *Diabetes care* 8 (5), S. 491–498.

- Fearnley, Julian M.; Lees, Andrew J. (1991):** Ageing and Parkinson's Disease. Substantia nigra regional selectivity. In: *Brain* 114 (5), S. 2283–2301. DOI: 10.1093/brain/114.5.2283.
- Gaenslen, Alexandra; Swid, Irene; Liepelt-Scarfone, Inga; Godau, Jana; Berg, Daniela (2011):** The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26 (4), S. 653–658. DOI: 10.1002/mds.23499.
- Gao, Xiang; Chen, Honglei; Schwarzschild, Michael A.; Glasser, Dale B.; Logroscino, Giancarlo; Rimm, Eric B.; Ascherio, Alberto (2007):** Erectile function and risk of Parkinson's disease. In: *American journal of epidemiology* 166 (12), S. 1446–1450. DOI: 10.1093/aje/kwm246.
- Gelber, Rebecca P.; Launer, Lenore J.; White, Lon R. (2012):** The Honolulu-Asia Aging Study: epidemiologic and neuropathologic research on cognitive impairment. In: *Current Alzheimer research* 9 (6), S. 664–672.
- Gibb, W. R.; Lees, A. J. (1988):** The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 51 (6), S. 745–752.
- Goetz, Christopher G. (2011):** The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 1 (1), a008862. DOI: 10.1101/cshperspect.a008862.
- Gustavsson, Anders; Svensson, Mikael; Jacobi, Frank; Allgulander, Christer; Alonso, Jordi; Beghi, Ettore et al. (2011):** Cost of disorders of the brain in Europe 2010. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (10), S. 718–779. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.008.
- Hart, R. G.; La Pearce; Ravina, B. M.; Yaltho, T. C.; Marler, JR (2009):** Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24 (5), S. 647–654. DOI: 10.1002/mds.22432.

**Hawkes, C. H.; Del Tredici, K.; Braak, H. (2007):** Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. In: *Neuropathology and applied neurobiology* 33 (6), S. 599–614. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x.

**Heinzel, Sebastian; Lerche, Stefanie; Liepelt-Scarfone, Inga; Maetzler, Walter; Berg, Daniela; Röben, Benjamin; Sünkel, Ulrike (2016a):** Prodromal Markers in Parkinson's Disease: Limitations in Longitudinal Studies and Lessons Learned. Unter Mitarbeit von Universitätsbibliothek Tübingen. Universitätsbibliothek Tübingen.

**Heinzel, Sebastian; Roeben, Benjamin; Ben-Shlomo, Yoav; Lerche, Stefanie; Alves, Guido; Barone, Paolo et al. (2016b):** Prodromal Markers in Parkinson's Disease: Limitations in Longitudinal Studies and Lessons Learned. In: *Front. Aging Neurosci.* 8, S. 147. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00147.

**Hogl, Birgit; Stefani, Ambra (2017):** REM sleep behavior disorder (RBD). Update on diagnosis and treatment. In: *Somnologie : Schlafforschung und Schlafmedizin = Somnology : sleep research and sleep medicine* 21 (Suppl 1), S. 1–8. DOI: 10.1007/s11818-016-0048-6.

**Högl, Birgit; Stefani, Ambra (2015):** REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD). In: *Somnologie* 19 (4), S. 241–247. DOI: 10.1007/s11818-015-0025-5.

**Hong, Zhen; Shi, Min; Chung, Kathryn A.; Quinn, Joseph F.; Peskind, Elaine R.; Galasko, Douglas et al. (2010):** DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. In: *Brain : a journal of neurology* 133 (Pt 3), S. 713–726. DOI: 10.1093/brain/awq008.

**Hottenrott, Kuno (2002):** Herzfrequenzvariabilität im Sport. Prävention, Rehabilitation, Training : Symposium am 8. Dezember 2001 in Marburg. Hamburg: Czwalina (Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft, Bd. 129).

**Hottenrott, Kuno; Hoos, Olaf; Esperer, Hans Dieter (2006):** Heart rate variability and physical exercise. Current status. In: *Herz* 31 (6), S. 544–552. DOI: 10.1007/s00059-006-2855-1.

**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. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 55 (3), S. 181–184.

**Iwanaga, K.; Wakabayashi, K.; Yoshimoto, M.; Tomita, I.; Satoh, H.; Takashima, H. et al. (1999):** Lewy body–type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. In: *Neurology* 52 (6), S. 1269. DOI: 10.1212/WNL.52.6.1269.

**Jankovic, J. (2008):** Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79 (4), S. 368–376. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131045.

**Jiang, Haiyang; Huang, Jinsha; Shen, Yan; Guo, Shiyi; Wang, Luxi; Han, Chao et al. (2016):** RBD and Neurodegenerative Diseases. In: *Molecular neurobiology*. DOI: 10.1007/s12035-016-9831-4.

**Karas, Maria; Lacourciere, Yves; LeBlanc, A-Robert; Nadeau, Reginald; Dube, Bruno; Florescu, Magdalena et al. (2005):** Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. In: *Journal of hypertension* 23 (6), S. 1251–1260.

**König, B.; Reinhardt, D.; Schuster, H. P. (2013):** Kompendium der praktischen Medizin: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=1qUIBgAAQBAJ>.

**Korner, Alex; Lauritzen, Lise; Abelskov, Kirsten; Gulmann, Nils; Marie Brodersen, Anne; Wedervang-Jensen, Torben; Marie Kjeldgaard, Karen (2006):** The Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia. A validity study. In: *Nordic journal of psychiatry* 60 (5), S. 360–364. DOI: 10.1080/08039480600937066.

**Kwon, D. Y.; Koh, S. B.; Lee, J. H.; Park, H. K.; Kim, H. J.; Shin, H. W. et al. (2016):** The KMDS-NATION Study: Korean Movement Disorders Society Multi-center Assessment of Non-Motor Symptoms and Quality of Life in Parkinson's

Disease NATION Study Group. In: *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 12 (4), S. 393–402. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.4.393.

**Lehr, Dirk; Hillert, Andreas; Schmitz, Edgar; Sosnowsky, Nadia (2008):** Screening depressiver Störungen mittels Allgemeiner Depressions-Skala (ADS-K) und State-Trait Depressions Scales (STDS-T). In: *Diagnostica* 54 (2), S. 61–70. DOI: 10.1026/0012-1924.54.2.61.

**Lerche, Stefanie; Seppi, Klaus; Behnke, Stefanie; Liepelt-Scarfone, Inga; Godau, Jana; Mahlknecht, Philipp et al. (2014):** Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. In: *Journal of neurology* 261 (1), S. 180–187. DOI: 10.1007/s00415-013-7171-0.

**Litvan, Irene; Bhatia, Kailash P.; Burn, David J.; Goetz, Christopher G.; Lang, Anthony E.; McKeith, Ian et al. (2003):** Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18 (5), S. 467–486. DOI: 10.1002/mds.10459.

**Loellgen, Deborah (2011):** Auswirkungen verschiedener Medikamenten-Gruppen auf die Herzfrequenz (HF) und die Herzratenvariabilität (HRV). Online verfügbar unter <http://www.hrv24.de/HRV-Medikamente.htm>, zuletzt geprüft am 19.10.2016Uhr.

**Maetzler, Walter (2011):** Die Prodromalphase des idiopathischen Parkinson-Syndroms. In: *Psychiatrie & Neurologie* (3), S. 13–15.

**Maetzler, Walter; Karam, Marie; Berger, Monika Fruhmann; Heger, Tanja; Maetzler, Corina; Ruediger, Heinz et al. (2015):** Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 122 (3), S. 419–425. DOI: 10.1007/s00702-014-1276-1.

**Malik et al. (1996):** Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Car-

diology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. In: *Circulation* 93 (5), S. 1043–1065.

**Mayer, G. (1999):** Dissoziationen im REM-Schlaf-Klinik und Pathophysiologie. In: *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 3 (2), S. 90–94. DOI: 10.1007/s11818-999-0016-5.

**Minguez-Castellanos, A.; Chamorro, C. E.; Escamilla-Sevilla, F.; Ortega-Moreno, A.; Rebollo, A. C.; Gomez-Rio, M. et al. (2007):** Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study. In: *Neurology* 68 (23), S. 2012–2018. DOI: 10.1212/01.wnl.0000264429.59379.d9.

**Noyce, Alastair J.; Bestwick, Jonathan P.; Silveira-Moriyama, Laura; Hawkes, Christopher H.; Giovannoni, Gavin; Lees, Andrew J.; Schrag, Anette (2012):** Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. In: *Annals of neurology* 72 (6), S. 893–901. DOI: 10.1002/ana.23687.

**Oka, Hisayoshi; Toyoda, Chizuko; Yogo, Makiko; Mochio, Soichiro (2010):** Olfactory dysfunction and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease. In: *Journal of neurology* 257 (6), S. 969–976. DOI: 10.1007/s00415-009-5447-1.

**Olanow, C. W. (2006):** Rationale for considering that propargylamines might be neuroprotective in Parkinson's disease. In: *Neurology* 66 (10 Suppl 4), S69-79.

**Page, Alex; Hassanalieragh, Moeen; Soyata, Tolga; Aktas, Mehmet K.; Kantarci, Burak; Andreescu, Silvana (2015):** Conceptualizing a Real-Time Remote Cardiac Health Monitoring System. In: Tolga Soyata (Hg.): *Enabling real-time mobile cloud computing through emerging technologies*. Hershey, Pennsylvania, USA: Information Science Reference (an imprint of IGI Global) (Premier reference source), S. 1–34.

**Palhagen, S.; Heinonen, E. H.; Hagglund, J.; Kaugesaar, T.; Kontants, H.; Maki-Ikola, O. et al. (1998):** Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. Swedish Parkinson Study Group. In: *Neurology* 51 (2), S. 520–525.

**Parkinson, J. (2002):** An Essay on the Shaking Palsy. In: *Journal of Neuropsychiatry* 14 (2), S. 223–236. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.14.2.223.

**Pfeiffer, Ronald F. (2003):** Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. In: *The Lancet Neurology* 2 (2), S. 107–116. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00307-7.

**Ponsen, Mirthe M.; Stoffers, Diederick; Booij, Jan; van Eck-Smit, Berthe L. F.; Wolters, Erik Ch; Berendse, Henk W. (2004):** Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. In: *Annals of neurology* 56 (2), S. 173–181. DOI: 10.1002/ana.20160.

**Postuma, R. B.; Berg, D. (2016):** Advances in markers of prodromal Parkinson disease. In: *Nature reviews. Neurology* 12 (11), S. 622–634. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.152.

**Postuma, R. B.; Gagnon, J. F.; Montplaisir, J. (2010):** Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81 (9), S. 1008–1013. DOI: 10.1136/jnnp.2009.174748.

**Prestel, Jurgen; Schweitzer, Katherine J.; Hofer, Anne; Gasser, Thomas; Berg, Daniela (2006):** Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21 (10), S. 1763–1765. DOI: 10.1002/mds.21054.

**Rajput, A. H. (2001):** Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 8 (2), S. 95–100.

**Riedel, O.; Bitters, D.; Amann, U.; Garbe, E.; Langner, I. (2016):** Estimating the prevalence of Parkinson's disease (PD) and proportions of patients with associated dementia and depression among the older adults based on secondary claims data. In: *International journal of geriatric psychiatry* 31 (8), S. 938–943. DOI: 10.1002/gps.4414.

**Rodriguez-Oroz, Maria C.; Jahanshahi, Marjan; Krack, Paul; Litvan, Irene; Macias, Raúl; Bezard, Erwan; Obeso, José A. (2009):** Initial clinical manifestations of Parkinson's disease. Features and pathophysiological mechanisms.

In: *The Lancet Neurology* 8 (12), S. 1128–1139. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70293-5.

**Rogers, William H.; Adler, David A.; Bungay, Kathleen M.; Wilson, Ira B. (2005):** Depression screening instruments made good severity measures in a cross-sectional analysis. In: *Journal of clinical epidemiology* 58 (4), S. 370–377. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.10.010.

**Sammito, S.; Bockelmann, I. (2015):** Analysis of heart rate variability. Mathematical description and practical application. In: *Herz* 40 Suppl 1, S. 76–84. DOI: 10.1007/s00059-014-4145-7.

**Sammito et al. (2014):** Leitlinie Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. Hg. v. AWMF online. Online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/002-042l\\_S2k\\_Herzschlagfrequenz\\_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t\\_2014-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-042l_S2k_Herzschlagfrequenz_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t_2014-07.pdf), zuletzt geprüft am 07.10.2017, 15 :00 Uhr.

**Savica, R.; Grossardt, B. R.; Bower, J. H.; Ahlskog, J. E.; Rocca, W. A. (2016):** Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. In: *JAMA neurology*. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0947.

**Schenck, C. H.; Bundlie, SR; Mahowald, M. W. (1996):** Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. In: *Neurology* 46 (2), S. 388–393.

**Schenck, Carlos H.; Boeve, Bradley F.; Mahowald, Mark W. (2013):** Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. A 16-year update on a previously reported series. In: *Sleep medicine* 14 (8), S. 744–748. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.10.009.

**Schrag, A.; Ben-Shlomo, Y.; Quinn, N. (2002):** How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 73 (5), S. 529–534.

**Statistisches Bundesamt (Destatis):** Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Online verfügbar unter [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausber\\_echnungBevoelke- rung/BevoelkerungDeutschland2060\\_5124202159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausber_echnungBevoelke- rung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile), zuletzt geprüft am 01.08.2016, 23.20 Uhr.

**Statistisches Bundesamt (Destatis):** Sterbefälle für ICD-10: G20 (primäres Parkinsonsyndrom) aus der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes. In: *Todesursachen in Deutschland* (Fachserie 12, Reihe 4). Online verfügbar unter [http://www.gbe-bund.de/oowa921-in-stall/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=3598730&nummer=6&p\\_sprache=D&p\\_indsp=997&p\\_aid=46777038](http://www.gbe-bund.de/oowa921-in-stall/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=3598730&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=997&p_aid=46777038), zuletzt geprüft am 01.11.2016, 15.14 Uhr.

**Stein, Phyllis K.; Domitrovich, Peter P.; Huikuri, Heikki V.; Kleiger, Robert E. (2005):** Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 16 (1), S. 13–20. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2005.04358.x.

**Stern, Matthew B.; Lang, Anthony; Poewe, Werner (2012):** Toward a re-definition of Parkinson's disease. In: *Movement Disorders* 27 (1), S. 54–60. DOI: 10.1002/mds.24051.

**Stiasny-Kolster, Karin; Mayer, Geert; Schafer, Sylvia; Moller, Jens Carsten; Heinzel-Gutenbrunner, Monika; Oertel, Wolfgang H. (2007):** The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22 (16), S. 2386–2393. DOI: 10.1002/mds.21740.

**Takatsu, Hisato; Nishida, Hiroshi; Matsuo, Hitoshi; Watanabe, Sachiro; Nagashima, Kenshi; Wada, Hisayasu et al. (2000):** Cardiac Sympathetic Denervation from the Early Stage of Parkinson's Disease: Clinical and Experi-

mental Studies with Radiolabeled MIBG. In: *J Nucl Med* 41 (1), S. 71–77. Online verfügbar unter <http://jnm.snmjournals.org/content/41/1/71.full.pdf>.

**Thümler, Reiner (2002):** Morbus Parkinson. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis ; mit 30 Tabellen. Berlin [u.a.]: Springer.

**Twelves, D.; Perkins, K. S.; Counsell, C. (2003):** Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18 (1), S. 19–31. DOI: 10.1002/mds.10305.

**Umemura, Atsushi; Oyama, Genko; Shimo, Yasushi; Nakajima, Madoka; Nakajima, Asuka; Jo, Takayuki et al. (2016):** Current Topics in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. In: *Neurologia medico-chirurgica*. DOI: 10.2176/nmc.ra.2016-0021.

**Visser, M.; van Rooden, S. M.; Verbaan, D.; Marinus, J.; Stiggelbout, A. M.; van Hilten, J. J. (2008):** A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson's disease. In: *Journal of neurology* 255 (10), S. 1580–1587. DOI: 10.1007/s00415-008-0994-4.

**Wakabayashi, K.; Takahashi, H. (1997):** Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. In: *European neurology* 38 Suppl 2, S. 2–7.

**Wolf, M. M.; Varigos, G. A.; Hunt, D.; Sloman, J. G. (1978):** Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. In: *The Medical journal of Australia* 2 (2), S. 52–53.

**Ziemssen, T.; Schmidt, C.; Herting, B.; Reichmann, H. (2006):** Autonome Dysfunktion beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Multisystematrophie. In: *Akt Neurol* 33 (7), S. 385–393. DOI: 10.1055/s-2006-932584.

Ziemssen, Süss, Reichmann (2002): Die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems – eine Einführung. In: *Das Neurophysiologie-Labor, Urban & Fischer Verlag* (24/2), S. 57–77.

## **10 Erklärung zum Eigenanteil**

Der Verfasser der vorliegenden Arbeit, Johannes Ludwig Sprengel, leistete im zweiten Follow-Up der *TREND*-Studie Datenerhebungen in insgesamt drei Erhebungsrunden (Frühjahr und Herbst 2013 sowie Frühjahr 2014) mit insgesamt 1017 Probanden. Er betreute in diesen Zeiträumen zwei Untersuchungsstationen mit zwei weiteren Doktoranden im Wechsel. An diesen Untersuchungsstationen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- neuropsychologische Testung (CERAD-Plus einschließlich Mini-Mental State Examination und California verbal learning test)
- sonographische Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis communis dextra
- Testung des Riechvermögens mittels *Sniffin' Sticks*
- Blut- und Speichelprobenentnahme
- autonome Testung (kontinuierliche Blutdruckmessung, Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität und der sympathischen Hautantwort)

Jeder Doktorand war dabei für den kompletten Ablauf der jeweiligen Station verantwortlich. Alle Tests und Auswertungen wurden von dem eingeteilten Doktoranden selbstständig durchgeführt. Jeder Doktorand hat eine eigene Dissertation mit einer eigenen Fragestellung verfasst und die jeweiligen Daten selbstständig ausgewertet.

Der Doktorand hat selbstständig insgesamt 678 Probanden an beiden o.g. Untersuchungsstationen betreut.

Der Doktorand hat die Arbeitshypothesen der vorliegenden Arbeit selbstständig unter Supervision von Prof. Dr. Walter Maetzler entwickelt und die Literaturrecherchen selbstständig durchgeführt.

Die statistischen Analysen wurden von Dr. Isabel Wurster berechnet. Die Beurteilung der statistischen Ergebnisse sowie die wissenschaftliche Recherche wurden vom Doktoranden selbstständig durchgeführt.

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel

*Herzfrequenzvariabilität in einer Risikokohorte für das idiopathische Parkinson-syndrom*

selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Aus fremden Quellen entnommene Passagen und Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Name: Johannes Ludwig Sprengel

Datum: Stuttgart, den 20.02.2019

Unterschrift:

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'JL' followed by a cursive surname.

## 11 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Walter Mätzler für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung, seine stete Erreichbarkeit und seine Geduld.

Weiter möchte ich mich bei Frau Dr. Isabell Wurster für die statistische Auswertung der Daten bedanken.

Bei allen Probanden der TREND-Studie möchte ich mich herzlich bedanken, dass Sie uns ihre Zeit zur Verfügung gestellt haben und bereitwillig die, teils recht anstrengenden, Tests und Untersuchungen durchführen ließen.

Vielen Dank allen Mitarbeitern der TREND-Studie, die immer wieder einen reibungslosen Untersuchungsablauf möglich machten.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meiner Frau und unseren Kindern, die mir den Freiraum gaben, diese Arbeit fertig zu stellen.