

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt

Neurodegenerative Erkrankungen

**Milde Parkinson Zeichen im Alter – Begleiterscheinung
des normalen Alterns oder Hinweise auf eine
neurodegenerative Erkrankung?**

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

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

vorgelegt von

Holz, Daniel

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born

Tag der Disputation: 09.04.2019

WIDMUNG:

Für meine Familie und die beste Frau der Welt.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Parkinsonsyndrome	1
1.2	Das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS).....	2
1.2.1	Kardinalsymptome des IPS	2
1.2.1.1	Bradykinese.....	2
1.2.1.2	Rigor.....	3
1.2.1.3	Tremor.....	3
1.2.1.4	Posturale Instabilität.....	5
1.2.2	Diagnose.....	5
1.2.3	Bildgebende Verfahren in der Diagnostik	8
1.2.3.1	Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)	9
1.2.3.2	Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon- Emissions-Computertomographie (SPECT)	9
1.2.3.3	¹²³ I-Metaiodobenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie	10
1.2.3.4	Transkranielle Sonographie	10
1.2.4	Genetische Diagnostik	13
1.2.5	Therapie.....	14
1.2.5.1	Nicht medikamentöse Behandlung	14
1.2.5.2	Orale Medikamente	14
1.2.5.3	Medikamentenpumpen.....	15
1.2.5.4	Tiefe Hirnstimulation.....	15
1.2.6	Phasen, Prodromalmarker und Risikomarker	16
1.2.6.1	Braak-sches Schema.....	16
1.2.6.2	Prodromal Phase	16
1.2.6.3	Prodromalmarker.....	17
1.2.6.4	Risikofaktoren.....	20

1.2.6.5	Klinische Phase:	21
2	MATERIAL UND METHODEN.....	22
2.1	Die TREND-Studie	22
2.2	Genehmigung durch die Ethikkommission.....	23
2.3	Studienkollektiv dieser Dissertation	24
2.4	Untersuchungen.....	25
2.4.1.1	Anamnese und Erhebung der demographischen Daten	25
2.4.2	Neurologische Untersuchung.....	25
2.4.3	Erhebung der Hauptprodromalmarker	27
2.4.3.1	Hyposmie	27
2.4.3.2	Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder (RBD)	27
2.4.3.3	Depression.....	27
2.4.4	Erhebung von weiteren Risikofaktoren und Prodromalmarkern	28
2.4.4.1	Hyperechogenität der Substantia nigra	28
2.4.4.2	Feinmotorik mittels Purdue Pegboard.....	29
2.4.4.3	Kognitive Testung.....	30
2.5	Summe der untersuchten Parameter.....	31
2.6	Fehlende Werte	31
2.7	Statistik.....	33
2.8	Eigene Arbeit innerhalb der TREND-Studie	33
2.8.1	Untersuchungszeitraum.....	33
2.8.2	Anamnese.....	33
2.8.3	Feinmotorik.....	34
2.8.4	Dateneingabe.....	34
2.9	Fremderhobene Daten in dieser Dissertation.....	34

3	ERGEBNISSE	35
3.1	Zusammensetzung der Kohorten.....	35
3.2	Übersicht über das Studienkollektiv	36
3.2.1	Demographische Daten, Risikofaktoren und Prodromalmarker .	36
3.2.2	Komorbiditäten und Medikamente	45
3.3	Unterschiede zwischen Kontrollen, Probanden mit MPS und Parkinson Patienten in der Feinmotorik und der Kognition	46
3.3.1	Unterschiede im Trail-Making-Test (TMT).....	46
3.3.2	Unterschiede im Purdue Pegboard	47
3.4	Einteilung der Kontrolle und Probanden mit MPS nach der Echogenität der Substantia nigra	48
3.4.1	TMT	48
3.4.2	Purdue Pegbord	50
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	52
4	DISKUSSION	53
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6	LITERATURVERZEICHNIS	60
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	66
8	TABELLENVERZEICHNIS	67
9	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	68
10	DANKSAGUNG.....	69
11	ANHANG	70
11.1	Rapid Eye Movement Sleep Behavior Screening Questionnaire	70
11.2	Beck Depression Inventory II	71

Abkürzungsverzeichnis

^1H -MRS	Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie
Abb.	Abbildung
BDI	Beck Depression Inventory
ca.	circa
CBD	kortikobasale Degeneration
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CERAD-NP	CERAD-Neurologische Testbatterie
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DLB	Lewy-Körper-Demenz
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	diffusionsgewichtete MRT
Hz	Hertz (1/sec)
ICD-10	International Classification of Diseases 10 th Revision
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
LB	Lewy-Körper
LR	Likelihood ration
MAO-B	Monoaminoxidase B
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDS	International Parkinson and Movement Disorders Society
MIBG	^{123}I -Metaiodpbenzylguanidin-Szintigraphie
MIT	Magnetization-Transfer-Imaging
MMST	Mini Mental Status Examination
MPS	leichte/ milde Parkinsonzeichen, Mild parkinsonian Signs
MRT	Magnetresonanztomographie

MSA	Multisystematrophie
PD	Parkinson's Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PS	Parkinsonsyndrom
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
RBD	Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder
RBDSQ	RBD- Screening Questionnaire
REM	Rapid-Eye-Movement
Sn	Substantia nigra
SPECT	Single-Proton-Emissions-Computertomographie
SSRI	selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
TCS	transkranielle Sonographie
TMT	Trail-Making-Test
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
UMSARS	Unified Multiple System Atrophie Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
z.B.	zum Beispiel
vs.	versus
M	Mega = 10^6
K	Kilo = 10^3

1 Einleitung

1.1 Parkinsonsyndrome

Das Parkinsonsyndrom (PS) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die erstmals 1817 von James Parkinson beschrieben wurde. Heute weiß man, dass es eine Vielzahl von Erkrankungen/Umständen gibt, die Parkinsonsymptome hervorrufen können. Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen zählen multigenetisch bedingte Parkinsonsyndrome [1] [2], atypische Parkinsonsyndrome wie Multisystematrophien (MSA) vom Parkinson Typ und vom zerebellären Typ, die mit einer Synukleinopathie einhergehen und Tauopathien wie die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die kortikobasale Degeneration [3] [4]. Ebenso wird die Demenz mit diffusen Lewy-Körpern (LB) den Parkinsonsyndromen zugeordnet. Des Weiteren können bestimmte Medikamente, Metalle, Intoxikationen, Entzündungen oder strukturelle Läsionen des Gehirns zu symptomatischen Parkinsonsyndromen führen und müssen deshalb ebenfalls abgeklärt werden [5], um die klinische Diagnose des Morbus Parkinson (idiopathisches Parkinsonsyndrom, IPS) stellen zu können. In einer Studie mit 100 vermeintlich an IPS Erkrankten lag bei ca. 20 % der Betroffenen eine andere Erkrankung zugrunde [6].

Weitere Differentialdiagnosen, die nicht zu den Parkinsonsyndromen gehören, wie essentieller Tremor, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, Normaldruckhydrozephalus, spinozerebelläre Ataxien und funktionelle Parkinsonsyndrome erschweren die exakte Diagnosestellung.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem IPS, das ca. 75 % der Parkinsonsyndrome ausmacht und hält sich an die Diagnosekriterien der United Kingdom Brain Bank [7]. Die neuen Diagnosekriterien der International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS) von 2015 wurden nicht berücksichtigt, da die Gruppeneinteilung zu dieser Arbeit vor Veröffentlichung der neuen Kriterien erfolgte [8].

1.2 Das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS)

Aufgrund einer immer älter werdenden Gesellschaft nimmt die Bedeutung des IPS zu, da die Inzidenz mit dem Alter steigt. So liegt die Prävalenz bei den 65- bis 69-Jährigen bei 0,6 %, erhöht sich jedoch bei den 75- bis 79-Jährigen schon auf 3,6 % [9]. Die geschätzte Anzahl der betroffenen Personen in Deutschland beläuft sich auf ca. 350.000 [10].

1.2.1 Kardinalsymptome des IPS

Kardinalsymptome oder auch Leitsymptome sind mögliche Erkennungsmerkmale einer Krankheit. Treten diese auf, erleichtern sie eine Diagnosefindung und gegebenenfalls eine Abgrenzung von Differentialdiagnosen. Die Kardinalsymptome des IPS sind Rigor, Tremor, Bradykinese und posturale Instabilität. Für die Diagnosestellung müssen die Bradykinese und mindestens ein weiteres Kardinalsymptom vorhanden sein. In den aktuellen Diagnosekriterien der MDS von 2015 ist die Posturale Instabilität nicht mehr enthalten, jedoch ist sie weiterhin ein Zeichen für die Progredienz der Erkrankung und findet z.B. in der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr Verwendung [8].

1.2.1.1 Bradykinese

Eine Verlangsamung der Bewegungsabläufe wird als Bradykinese bezeichnet. Oftmals werden die Begriffe Akinesie (Bewegungsarmut bis zur Bewegungsunfähigkeit, „Freezing/Einfrieren“ der Bewegung) und Hypokinese (weniger/kleinere Bewegung) synonym gebraucht, haben aber unterschiedliche Bedeutung.

Zu den Symptomen, die auf eine Verlangsamung von willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen der quergestreiften Muskulatur hinweisen können, zählen:

- Hypomimie (Verminderte Expression der Mimik; „eingefrorenes Gesicht“)
- Dysphonie (Störung der Tonbildung) und sonstige Sprechstörungen
- Feinmotorische Bewegungsstörungen (z.B. kleiner werdende Schrift)
- Grobmotorische Bewegungsstörungen (z.B. Aufstehen aus dem Sitzen/Liegen erschwert)
- Geh- und Gangstörungen oder Haltungsanomalien (z.B. vermindertes Mitschwingen der Arme beim Gehen, Neigung des Oberkörpers nach vorne)

Als Ursache wird eine Störung der Basalganglien vermutet. Diese bestehen aus dem Nucleus caudatus, dem Putamen und dem Globus pallidum (letztere werden als Nucleus lentiformis bezeichnet) und sind Teil des extrapyramidalen Systems. Die eigentliche Funktionsweise der Basalganglien ist bis heute nicht vollständig erfasst. Ältere Theorien beschränkten die Aufgabe der Basalganglien rein auf das unwillkürliche motorische System. Inzwischen werden die Basalganglien auch als wichtige Steuereinheit komplexer exekutiver Funktionen (Antrieb, Affekt, Initiative, motorische Selektion, usw.) angesehen. Durch die Ausweitung des Modells wird versucht, die nicht-motorischen Symptome zu erklären [11].

Der Grad der Veränderung der Bradykinese bei IPS unter dopaminerger Therapie kann als Maß der Wirksamkeit der Behandlung angesehen werden. Ein fehlendes Ansprechen auf L-Dopa spricht für eine Differentialdiagnose.

1.2.1.2 Rigor

Von Rigor spricht man, wenn der Ruhetonus der oberen- oder unteren Extremitätenmuskulatur oder der axialen Muskulatur erhöht ist, jedoch keine Spastik vorliegt. Die betroffenen Personen empfinden dies besonders in den Extremitäten als Steifheit. Wird z.B. ein Arm eines Patienten mit Rigor passiv durchbewegt, so zeigt sich das „Zahnradphänomen“. Dies entspricht einem ungleichmäßigen Nachgeben der passiv durchbewegten Muskulatur. Durch das „Froment-Manöver“ (der Proband führt eine bewusste Bewegung der Gegenseite während der Untersuchung aus, z.B. Öffnen und Schließen der Hand) kann ein schwach vorhandener Rigor unter Umständen demaskiert oder verstärkt werden [12].

Die Ausprägung des Rigors kann in der semiquantitativen Skala des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) erfasst werden [13].

Die genaue Ursache des Rigors ist nicht endgültig geklärt. Allerdings tritt die Erhöhung des Muskeltonus bei Funktionsstörungen des extrapyramidalen Systems meist als Ursache eines Dopaminmangels auf.

1.2.1.3 Tremor

Der Tremor des IPS zeigt sich in Ruhe als in der Regel einseitig beginnende, meist nieder- bis mittelfrequente (ca. 3 bis 5 Hertz (Hz)), unwillkürliche, rhythmische Bewegung eines Körperteils, oftmals einer Extremität. Im Anfangsstadium kann diese, als Zittern

wahrgenommene Bewegung noch aktiv unterdrückt oder zumindest reduziert werden. Steht der Betroffene unter Stress, kann es zu einer Verstärkung des Ruhetremors kommen. Während des Schlafs verschwindet er jedoch vollständig und ist bei Erwachen wieder vorhanden.

Ein Tremor, der von Laien vereinfacht als „Zittern“ wahrgenommen wird, wird in der Bevölkerung oft als pathognomonisches Zeichen für den Morbus Parkinson fehlinterpretiert. Tatsächlich ist der Ruhetremor bei ca. 75 % der Betroffenen das Erstsymptom, jedoch zeigen 30 % aller Parkinsonpatienten keinen Tremor [14].

In zehn Prozent der Fälle tritt zusätzlich zum Ruhetremor ein Haltetremor (ausschließlich bei Belastung gegen die Schwerkraft, z.B. Halten der gestreckten Arme) oder eine Kombination aus Halte- und Ruhetremor auf. Ein Intentionstremor kommt seltener vor. Von einem Intentionstremor spricht man, wenn z.B. beim Versuch mit einer weit aussholenden Bewegung den Zeigefinger zur Nase zu führen, die Amplitude des Tremors größer wird, je näher sich der Finger der Nase nähert (Finger-Nase-Versuch) [14]. Ein Vorhandensein eines Aktions-, Intentions- oder Haltetremors schließt ein IPS nicht aus. Diese Tremorarten (v.a. der Aktions- und Haltetremor) können beim essentiellen Tremor und physiologischen Tremor vorkommen. Der physiologische Tremor ist unter normalen Umständen nicht wahrnehmbar. Dies liegt zum einen an der relativ hohen Frequenz (7 bis 12 Hz) und zum anderen an der sehr kleinen Amplitude. Durch Stress oder Einnahme sympathogen aktivierender Substanzen wie z.B. Koffein, kann es zu einer Verstärkung kommen.

Der essentielle Tremor unterscheidet sich in vielen Kriterien von dem beim Parkinsonsyndrom bestehenden Tremor (Frequenz, Tremorart, Bilateralität, familiäre Häufung, Progredienz, u.a.). Da es jedoch zu Überschneidungen der Symptome mit denen des IPS kommen kann und weil ein essentieller Tremor dem IPS vorausgehen kann, sollte bei Symptomen, die über einen essentiellen Tremor hinausgehen, eine mögliche Affektion des nigrostriatalen Systems (z.B. mittels DATScan) untersucht werden.

Sollte es durch reine Beobachtung nicht möglich sein einen Tremor festzustellen, so kann mittels Tremoranalyse (z.B. Oberflächen-Elektromyographie oder Accelerometer) eine nähere Abklärung erfolgen.

1.2.1.4 Posturale Instabilität

Die Bedeutung der posturalen Instabilität bzw. der Stellreflexe floss lange Zeit in die Kriterien der United Kingdom Brain Bank zur IPS-Diagnostik ein. In den neuen Kriterien der MDS zur Diagnosestellung eines IPS wird auf dieses Symptom verzichtet. Gerade in fortgeschrittenen Stadien der Parkinsonerkrankung tritt die posturale Instabilität als zusätzliches Symptom auf, jedoch weist ein Auftreten in einem frühen Stadium der Erkrankung eher auf das Vorliegen einer Differentialdiagnose des IPS hin [15].

Durch die Stellreflexe ist es dem Menschen möglich, sich aufrecht zu bewegen und trotz wechselnder Einflüsse im Gleichgewicht zu bleiben ohne zu stürzen [16].

Posturale Instabilität wird im Rahmen der UPDRS durch den „Pull-Test“ untersucht [17]. Dabei wird der Patient durch einen kurzen Zug von hinten an den Schultern aus dem Gleichgewicht gebracht. Er weiß, dass er Ausfallschritte durchführen kann, um nicht zu fallen und dass ihn der Untersucher im Zweifelsfall auffangen wird. Der Patient steht dabei mit geradem Oberkörper und mit den Füßen bequem parallel zueinander, so dass sich diese nicht berühren. Benötigt der Patient mehr als drei Ausfallschritte, ist der Test positiv zu werten und wird in der modifizierten Hoehn und Yahr Einteilung [18] mit einem 0.5 Schritt gewertet.

1.2.2 Diagnose

Die Diagnose des IPS ist eine klinische Ausschlussdiagnose, die nur post mortem per Obduktion mit Nachweis von alpha-Synuclein und einem Verlust von dopaminergen Zellen in der Substantia nigra pars compacta bestätigt werden kann.

Die klinische Diagnose wird aktuell durch die MDS-Kriterien von 2015 gestellt [8], welche eine Weiterentwicklung der UK Brain Bank Kriterien sind [7]. Die Kriterien zur Diagnose werden weiterhin diskutiert und werden zukünftig weiter an neuere wissenschaftliche Erkenntnisse angepasst [19]. Folgend sind die Algorithmen der MDS-Kriterien sowie die alten United Kingdom Brain Bank Kriterien (welche zur Einteilung der Gruppen dieser Arbeit benutzt wurden) zusammengefasst. Der Vollständigkeit wegen wird auch der Algorithmus nach Gelb aufgeführt [20].

MDS-Kriterien:

In einer ersten Stufe wird geprüft, ob ein Parkinsonismus vorliegt. Dies ist der Fall, wenn Bradykinesie plus Rigor oder ein Ruhetremor (mit vier bis sieben Hertz) oder alle Kriterien zusammen vorliegen.

In einem zweiten Schritt wird untersucht, ob der Patient die Kriterien des IPS erfüllt und der Parkinsonismus Folge des IPS ist. Dabei werden zwei diagnostische Stufen unterschieden. Als „klinisch gesichertes IPS“ gilt, wenn:

1. keine absoluten Ausschlusskriterien vorliegen
2. mindestens zwei unterstützende Kriterien identifiziert wurden
3. keine s.g. „red flags“ vorhanden sind

Mindestens 90 % der Patienten, die die klinisch gesicherten Kriterien erfüllen, sollen auch tatsächlich unter einem IPS leiden, wobei anzunehmen ist, dass diese Kriterien von vielen Patienten mit einem tatsächlich vorliegendem IPS nicht erfüllt werden können.

Die zweite diagnostische Stufe, des „klinisch wahrscheinlichen IPS“, stellt einen Kompromiss dar, um Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Mittel anzupassen. Ziel dieser Stufe ist es 80 % der tatsächlich an einem IPS leidenden Menschen zu identifizieren und gleichzeitig bei mindestens 80 % der Patienten, welche unter die Kategorie eines „klinisch wahrscheinlichen IPS“ fallen, auch ein IPS vorliegt. Auch hier dürfen keine absoluten Ausschlusskriterien vorliegen. Im Unterschied zum klinisch gesicherten IPS dürfen jedoch bis zu zwei „red flags“ vorliegen, welche jedoch in ihrem diagnostischen Gewicht durch zusätzliche unterstützende Kriterien wieder ausgeglichen werden. Sind mehr als drei „red flags“ vorhanden, kann die Diagnose des klinisch wahrscheinlichen IPS nicht mehr gestellt werden.

Die absoluten Ausschlusskriterien enthalten eindeutige cerebelläre Auffälligkeiten (z.B. cerebelläres Gangbild, Extremitätenataxie oder kleinhirnbedingte Augenbewegungsstörungen). Zusätzlich umfassen sie nach unten gerichtete vertikale supranukleäre Blickparesen, die Diagnose einer frontalbetonten Demenz oder einer progressiven Aphasie innerhalb der ersten fünf Erkrankungsjahre. Auch zählen das Vorhandensein von parkinsonähnlichen Symptomen der unteren Extremitäten für einen größeren Zeitraum als drei Jahre, eindeutig medikamenteninduzierter Parkinsonismus, fehlendes Ansprechen auf hohe Dosen von Levo-Dopa zu den Ausschlusskriterien. Weiterhin sind eindeutig

kortikal bedingte sensorische Funktionsausfälle oder mit idiokinetischer Apraxie oder mit einer progredienten Aphasie, regelrechte Funktion des präsynaptischen dopaminergen Systems in einer funktionalen Bildgebung und das Vorhandensein einer anderen Erkrankung, welche den Parkinsonismus ebenfalls erklären könnte, zu identifizieren und als Ausschluss zu werten.

Als unterstützende Gründe gelten eine deutliche Verbesserung unter einer dopaminergen Therapie, das Vorhandensein einer Levo-Dopa-induzierten Dyskinesie, ein Ruhetremor einer Extremität und ein positives Testergebnis eines Tests mit einer Spezifität von mehr als 80% für die Differentialdiagnose IPS von anderen Parkinsonsyndromen (aktuell erfüllen Riechtests und MIBG-Szintigraphie diese Bedingungen).

Die „red flags“ sind eine rasche Verschlechterung der Beweglichkeit mit der Notwendigkeit eines Rollstuhls innerhalb von fünf Jahren, das komplette Fehlen einer Progression von motorischen Auffälligkeiten über fünf Jahre (ohne dass eine Medikamentenwirkung für die fehlende Progression verantwortlich gemacht werden kann), frühe Anzeichen einer bulbären Funktionsstörung, Störung der Einatmung (Stridor tagsüber oder nachts), schwere autonome Funktionsstörungen, mehr als ein Sturz pro Jahr aufgrund eines gestörten Gleichgewichts innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung, das Vorhandensein eines unverhältnismäßigen Anterocollis oder Kontrakturen von Händen oder Beinen innerhalb der ersten zehn Jahre, das Fehlen der häufigen nichtmotorischen Symptome (Schlafstörungen, autonome Funktionsstörungen, Riechstörung, psychiatrische Auffälligkeiten) des IPS innerhalb der ersten fünf Jahre, andere, nicht erklärte oder erklärbare pyramidale Störungen oder ein symmetrischer Parkinsonismus während des gesamten Krankheitsverlaufes.

United Kingdom Brain Bank Richtlinien:

Hier wird überprüft, ob die Diagnosekriterien aus Bradykinesie plus mindestens einem weiteren Symptom aus Rigor, vier bis sieben Hertz Ruhetremor oder eine Haltungsinstabilität vorliegen. Im Anschluss wird nach möglichen Ausschlusskriterien gesucht. Die Ausschlusskriterien bestehen aus wiederholten zerebralen Ischämien, wiederholten Schädelhirntraumata (SHT), definitiver Enzephalitis, intrakraniell Tumor, schubförmiger Symptomzunahme, okulogyrer Krisen, Neuroleptikaeinnahme und Exposition zu 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP, ein Neurotoxin), Parkinsonsyn-

drom bei mindestens einem Blutsverwandten, dauerhafter Remission, strikter Halbseitigkeit länger als drei Jahre, supranukleärer Blickparese, zerebellärer Symptomatik, frühen schweren autonomen Störungen, frühzeitiger Demenz, Pyramidenbahnzeichen und fehlender initialer Wirksamkeit von L-Dopa. Werden keine Ausschlusskriterien gefunden, wird nach verdachtserhärtenden Anzeichen gesucht. Diese liegen vor, wenn zu den vorher genannten Symptomen noch mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt sind: einseitiger Beginn, persistierende Asymmetrie, progredienter Verlauf, initial gute L-Dopa-Response und anhaltende gute Wirkung über mehr als fünf Jahre, ein klinischer Verlauf, der sich über länger als zehn Jahre zieht und eine L-Dopa-induzierte Chorea [6].

Diagnosealgorithmus nach Gelb:

Dieser prüft in mehreren Schritten die Diagnose. Das Vorliegen von mindestens drei der vier Kardinalsymptome bestehend aus Ruhetremor, Bradykinese, Rigor und asymmetrischem Beginn sprechen für ein mögliches IPS. Zudem gelten Posturale Instabilität, Psychosen und Freezing innerhalb der ersten drei Jahre sowie Demenz während des ersten Jahres nach oder gar vor Diagnosestellung als mögliche Ausschlusskriterien. Außerdem zählen verlangsamte vertikale Sakkaden, supranukleäre Blickparesen, schwere, medikamentenunabhängige autonome Störungen und Hinweise auf eine symptomatische Genese zu den möglichen Ausschlusskriterien.

Als gesichert darf eine IPS-Diagnose erst dann angesehen werden, wenn die obigen Kriterien erfüllt sind und zudem eine histopathologische Bestätigung mit Nachweis eines substantiellen Nervenzellverlusts mit Gliose in der Substantia nigra (SN) oder von mindestens einem Lewy-Körper in der Substantia nigra oder im Locus coeruleus gelingt. Des Weiteren darf es keine histopathologischen Zeichen geben, die an eine andere Parkinsonsyndrom verursachende Erkrankung denken lassen [20].

1.2.3 Bildgebende Verfahren in der Diagnostik

Bildgebende Verfahren helfen verschiedene Differentialdiagnosen des IPS auszuschließen. Eine alleinige Diagnostik mittels Bildgebung reicht jedoch nicht, um die Diagnose eines IPS zu stellen. Da ausschließlich Ergebnisse der transkraniellen Sonographie

(TCS) in dieser Arbeit vorgestellt werden, werden die übrigen Verfahren nur kurz erwähnt.

1.2.3.1 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Untersuchung mittels CT sollte nur dann eingesetzt werden, wenn eine MRT-Diagnostik kontraindiziert (z.B. implantierter Herzschrittmacher) ist, da bei Vorliegen eines IPS ohne Komplikationen oder Komorbiditäten in der Regel ein Normalbefund vorliegt und weitere differentialdiagnostische Schritte mit einer MRT-Untersuchung abgeklärt werden müssten. So eignet sich die Bildgebung mit MRT, um strukturelle Schäden oder Veränderungen im Gehirn darzustellen, wobei ein Normalbefund ein IPS nicht zwangsläufig ausschließt. Differentialdiagnosen, die zumeist gut durch ein MRT abgrenzbar sind, sind sekundäre Parkinsonsyndrome wie Hydrozephalus oder SAE (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie) oder (in der Regel im etwas späteren Verlauf) atypische Parkinsonsyndrome wie MSA, PSP oder kortikobasale Degeneration (CBD) [21] [22] [23] [24]. Weiterführende MRT-Verfahren wie die Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie (^1H -MRS), die diffusionsgewichtete MRT (DWI), Diffusion Tensor Imaging (DTI), das? Magnetization-Transfer-Imaging (MIT) oder volumetrische Verfahren geben eventuell zukünftig, wenn sie besser validiert sind, weitere Möglichkeiten für eine gezielte differentialdiagnostische Abklärung.

1.2.3.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)

Nuklearmedizinische Verfahren wie die PET und die SPECT können die Funktion der dopaminergen Neurone auf synaptischer Ebene darstellen [25, 26]. Beide Verfahren arbeiten mit unterschiedlichen Liganden, die verschiedene Dopaminrezeptoren prä- oder postsynaptisch abbilden können und so Rückschlüsse auf eine Störung im dopaminergen System und schlussendlich den Neuronenuntergang zulassen. Die SPECT ist im Vergleich zur PET bei vertretbarer geringerer räumlicher Auflösung für die klinische Untersuchung zugelassen. Die PET wird weniger zur klinischen Diagnosefindung, sondern eher bezüglich wissenschaftlicher Fragestellungen herangezogen.

1.2.3.3 ¹²³I-Metaiodobenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie

Die MIBG-Szintigraphie kann durchgeführt werden, wenn zwischen einer MSA und einem IPS unterschieden werden soll. Beim IPS kommt es zu einer kardialen sympathischen neuronalen Degenerierung, die sich bei MSA nicht findet [27]. Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren sind, dass zum einen die Messung durch Dopaminergabe nicht beeinflusst wird und zum anderen die Kosten gegenüber anderen bildgebenden Verfahren günstiger ausfallen.

1.2.3.4 Transkranielle Sonographie

1995 wurde von Becker erstmals eine für Parkinsonpatienten typische Veränderung, eine Hyperechogenität der Substantia nigra, d.h. eine vergrößerte echoreiche Fläche im anatomischen Bereich der Substantia nigra, beschrieben [28]. Seit dieser Zeit hat sich die TCS immer weiterentwickelt und stellt heute eine ubiquitär verfügbare und kostengünstige Möglichkeit in der Früh- und Differenzialdiagnostik dar. Inzwischen kann die erhöhte Echogenität als potentieller Vulnerabilitätsmarker für IPS angesehen werden [29] [30].

Als Limitation der Methode sind unterschiedlich erfahrene Untersucher und eine bei acht bis zehn Prozent der Bevölkerung vorliegende eingeschränkte Schallbarkeit zu nennen.

Mittels Messungen im B-Modus (brightness modulation) wird neben der Laufzeit auch die Amplitude des reflektierten Signals gemessen. Die Amplitude wird als Echointensität in Graustufen dargestellt und erzeugt so ein zweidimensionales Schnittbild der Strukturen im Ultraschallfeld. Strukturen mit starker bis totaler Reflexion (Knochen, Gase) werden als helle Flächen und Strukturen mit geringer Reflexion (Flüssigkeiten) als dunkle Bereiche im Ultraschallbild gezeigt. Entsprechend werden helle Strukturen als echointens und dunkle Strukturen als echoarm bezeichnet [31].

Als Standard hat sich die beidseitige temporale Untersuchung in der mesenzephalen Ebene, der Ebene des dritten Ventrikels und (für seltene Fragestellungen) der Cella media bewährt (siehe Abb. 3). In der mesenzephalen Ebene stellt sich der Hirnstamm als echoarme, schmetterlingsförmige Struktur dar. Innerhalb dieses Gebietes können als echoreichere Strukturen die Hirnstammraphe, lateral davon die Nuclei ruber und die Substantia nigra identifiziert werden. Die Vorderhörner der Seitenventrikel, der dritte Ventrikel, der Thalamus, die Basalganglien und die Pinealis sind in der Ebene des drit-

ten Ventrikels gut zu erkennen. Die letzte Ebene, die der Cella media, ist für die differentialdiagnostische Abklärung eines IPS eher von nebensächlicher Bedeutung.

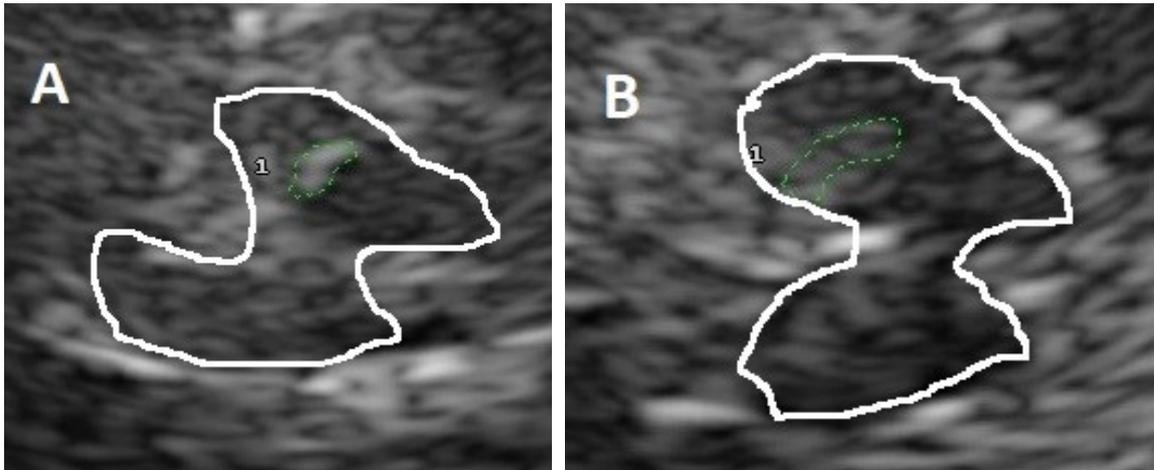
Bei der gesunden Normalbevölkerung ist die Substantia nigra als kleines Areal zu erkennen. Bei Parkinsonpatienten hingegen ist zumeist die Echogenität erhöht und die Echogenitätsfläche vergrößert (siehe Abbildung 1). Grenzen der Einteilung der Fläche erfolgt über Perzentilen durch Messungen bei der gesunden Allgemeinbevölkerung: ab der 75 Prozent-Perzentile wird von mäßig und ab der 90 Prozent-Perzentile von deutlich erhöhter Hyperechogenität der Fläche gesprochen. Diese Kalibrierung muss derzeit für jedes Sonographiegerät einzeln erfolgen. Gerade für das IPS ist diese deutliche Erhöhung der Echogenität der Substantia nigra für 90 % der Betroffenen typisch [29] [32] [33].

Die Ursache der Hyperechogenität ist noch nicht verstanden. Es gibt jedoch Hinweise, dass ein erhöhter Eisengehalt der Substantia nigra eine verstärkte Reflexion der Schallwellen zur Folge hat [34] [35]. Da die Anreicherung von Eisen bei einigen der monogenetischen Parkinsonsyndrome eine untergeordnete Rolle spielt, könnte dies eine mögliche Erklärung dafür liefern, warum bei einigen dieser Parkinsonformen die Echogenität der Substantia nigra abgeschwächt ist [36] [37]. In anderen Studien wurden erstgradige Angehörige von Parkinsonpatienten untersucht. Hier zeigte sich bei den Angehörigen in über 40% der Fälle ebenfalls eine Hyperechogenität der Substantia nigra. Dies legt die Vermutung nahe, dass es sich bei der Hyperechogenität der Substantia nigra um ein autosomal dominant vererbtes Merkmal handeln könnte [38].

Zehn Prozent der gesunden Normalbevölkerung zeigen eine Hyperechogenität der Substantia nigra. Bei 60 % der Betroffenen zeigte sich in einer PET Untersuchung mit F-Dopa eine verminderte Traceraufnahme, welche auf eine mögliche Störung des nigrostrialen Systems bei diesen Personen hinweist [39].

Des Weiteren sind nicht-motorische Symptome und auch feine motorische Frühzeichen mit einer Erhöhung der Echogenität der Substantia nigra assoziiert [40] [41]. Ebenfalls ist eine Häufung bei Menschen mit sogenannten Prodromalmarkern (siehe 1.2.6.3) (Hyposmie, Depression, RBD, autonome Dysfunktion) zu finden [42] [43] [44] [45].

Abbildung 1: TCS mit unterschiedlichen Befunden der Substantia nigra



A: mesencephale TCS-Schallebene mit normoechogener Sn (Mesencephalon mit 1 und weiß umrandet) Sn normal und grün gepunktet umrandet;

B: Mesencephalon weiß umrandet mit 1 und hyperechogener Sn (grün gepunktet umrandet);

TCS = transkraniale Sonographie; Sn = Substantia nigra

Die Bilder entstanden in der Parkinson Ambulanz der Uniklinik Tübingen unter der Leitung von Frau Prof. Daniela Berg

Die Basalganglien sind bei Gesunden in der Regel nicht vom umliegenden Gewebe zu differenzieren. Wird hier eine Hyperechogenität gefunden, gilt dies als pathologischer Befund. Die Ursache hierfür kann eine Verkalkung oder eine Anreicherung von Schwermetall (z.B. bei Morbus Wilson) sein [46]. Auch bei atypischen Parkinsonsyndromen kann eine ein- oder beidseitige Hyperechogenität der Basalganglien gefunden werden. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist allerdings noch nicht verstanden [47] [48].

Eine Hypoechogenität der Raphe (also verminderte Sichtbarkeit im Sinne einer fehlenden Durchgängigkeit der Mittellinie) ist oftmals mit depressiven Symptomen assoziiert [49, 50]. Der dritte Ventrikel wird als Bewertungskriterium für die Weite des Ventrikelsystems herangezogen. Der Normaldruckhydrozephalus ist bei vergrößertem System eine wichtige Differentialdiagnose.

Eine Übersicht der Differentialdiagnosen der Parkinsonsyndrome und Befunde der TCS liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: Typische Befunde der transkraniellen Sonographie bei unterschiedlichen Parkinsonsyndromen [51]

	IPS	MSA/PSP	CBD/DLB	Sek. PS	ET
Sn	+	-	+	-	- (+)
Sn-Asymmetrie	+	-	-	-	-
BG	-	+	-	- bis ++	-
Raphe	+ bis -	+ bis -	- bis +	- bis +	+ bis -
VS	-	- bis +	- bis +	- bis ++	-

Sn = Substantia nigra; BG = Basalganglien; VS = Ventrikelsystem; IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; MSA = Multisystematrophie; PSP = progressive supranukleäre Blickparese; CBD = kortikobasale Degeneration; DLB = Lewy-Body-Demenz

Sn +: Hyperechogenität der Substantia nigra; BG +: Hyperechogenität der Basalganglien; Raphe +: Mittellinienstruktur normal sichtbar; VS+: erweitertes Ventrikelsystem.

Die Befunde entsprechen dem Regelfall. Ausnahmen und Komorbiditäten (z.B. Verkalkung der Stammganglien als Ursache einer Hyperechogenität) sind immer möglich.

1.2.4 Genetische Diagnostik

Bei der Mehrzahl der IPS Patienten handelt es sich um eine sporadische Erkrankung. Nur in etwa 5-10 % der Fälle kann eine Vererbung nach Mendel nachgewiesen werden. Auf genetischer Ebene kann es jedoch zusätzlich zu einer erhöhten Vulnerabilität für die Ausbildung eines IPS kommen [51].

Autosomal-dominante Erbgänge sind sehr selten. Zu ihnen gehören PARK1/4, welche über eine Punktmutation im alpha-Synuklein-Gen zur vermehrten zellulären Anreicherung von alpha-Synuklein führen. Bei PARK1 beginnt die Erkrankung relativ früh (Erkrankungsbeginn um das 40. Lebensjahr) und es werden, wie auch bei der sporadischen Parkinsonerkrankung, Lewy-Körperchen intrazellulär gefunden [1]. Bei PARK4 liegen Multiplikatoren im Gen für alpha-Synuklein vor, welche ebenfalls zu einer stark erhöhten Anreicherung von alpha-Synuklein und Lewy-Körperchen führen [52].

Ebenfalls autosomal-dominant ist die PARK8-Gen- oder LRRK2- (Leucin Rich Repeat Kinase 2) Mutation mit ganz unterschiedlichen zellulären Pathologien von Lewy-Körperchen bis hin zu Tau-Veränderungen und daher sehr heterogenen Verläufen [53].

Die häufigste autosomal-rezessive Mutation ist die PARK2-Mutation, welche das Gen für Parkin auf Chromosom 6 kodiert. Andere Mutationen (DJ1, PINK1, ATP12A2) sind wesentlich seltener. Der Krankheitsbeginn liegt meist vor dem 40. Lebensjahr, zeigt

eine langsame Progression bei gutem Ansprechen auf eine dopaminerge Medikation [51].

Bei anderen erblichen Formen eines Parkinsonsyndroms sind Mutationen im SCA2-Gen (spinozerebelläre Ataxie) oder im Mikrotubuli-assoziierten Protein Tau (frontotemporale Demenz) beschrieben.

Aktuell spielt die genetische Diagnostik v.a. in Familien, in denen die Erkrankung gehäuft auftritt oder bei jungem Erkrankungsalter (unter 35 Jahren) eine Rolle. [51].

1.2.5 Therapie

1.2.5.1 Nicht medikamentöse Behandlung

Besonders bewegungsfördernde Therapien wie Krankengymnastik, Ergotherapie und physikalische Anwendungen stellen eine wichtige Grundsäule der Behandlung des IPS dar. Mit ihnen sollte möglichst frühzeitig begonnen werden. In der Physiotherapie ist besonders auf die Ausführung großer Bewegungen und symmetrischer Bewegungsabläufe zu achten. Ergotherapie kann gezielt eingesetzt werden, wenn Probleme in der Alltagsbewältigung auftreten, z.B. grob- und feinmotorische Übungen wie An- und Ausziehtraining, Schreibtraining usw.

Logopädische Unterstützung sollten die Patienten erhalten, die Probleme mit dem Sprechen und auch Schlucken aufweisen. Typisch ist ein leiser werden der Stimme oder Probleme beim Halten der Tonlage.

Auch kann eine psychologische Betreuung des Betroffenen und der Angehörigen hilfreich für die Verarbeitung der Erkrankung sein.

1.2.5.2 Orale Medikamente

Die zur Verfügung stehenden oralen Medikamente sind Dopamin, Dopaminagonisten, Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer), Monoaminoxidase B-Hemmer (MAO-B-Hemmer), Anticholinergika und Amantadin.

Die individuelle Therapiefindung gestaltet sich sehr schwierig und sollte bedarfsgerecht angepasst sein. In den Frühstadien wird mittels Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinirol, u.a.) und MAO-B-Hemmern (z.B. Rasagilin, Selegilin) versucht, den Dopaminspiegel zu erhöhen, beziehungsweise die Dopamin-2-Rezeptoren gezielt zu stimulieren. Besonders die Dopaminagonisten haben vielfältige Nebenwirkungen, die sich u.a. als Zwangsstörungen oder Impulskontrollstörungen zeigen können.

Reicht die Medikation mit Dopaminagonisten nicht mehr aus, so können zusätzlich L-Dopa und COMT-Hemmer (Entacapon, Tolcapon) gegeben werden. Hier findet eventuell zukünftig ein Paradigmenwechsel statt, da L-Dopa früher sehr restriktiv bei Patienten unter 70 Jahren gegeben wurde. Dies ist zum größten Teil auf die zeitlich begrenzte Wirksamkeit und die Spätnebenwirkungen wie Wirkungsfluktuationen mit einer End-of-dose-Akinesie, plötzlichen „off-Phasen“ und Dyskinesien zurückzuführen. Dennoch werden gerade jüngere Patienten in jüngster Zeit mit L-Dopa eingestellt, damit sie eine bessere Qualität im Leben und im Beruf haben. Wichtig ist es eine möglichst geringe Dosis und eine möglichst kontinuierliche Stimulation zu erzielen. Letztlich bleibt es eine Einzelfallentscheidung und die Vor- und Nachteile einer frühen Behandlung mit Levo-Dopa müssen intensiv mit dem Betroffenen diskutiert werden.

Amantadin, ein auch antiviral wirksames Medikament, wird in der Frühphase der Erkrankung in Kombination mit L-Dopa und als i.v.-Medikation bei lebensbedrohlichen akinetischen Krisen eingesetzt.

Vertreter der Anticholinergika werden heute nur noch in seltenen Fällen gegeben. Bei jüngeren Patienten, v.a. mit tremordominanten Formen des IPS oder wenn der Patient unter extremem Speichelfluss leidet, können sie dennoch indiziert sein.

1.2.5.3 Medikamentenpumpen

Reichen die oralen Therapieversuche nicht mehr aus oder leidet ein Betroffener unter besonders schweren Wirkfluktuationen, kann die Verwendung von Medikamentenpumpen angezeigt sein. Eine mögliche Anwendung ist eine subkutane Pumpe mit Apomorphin (Dopamin-2-Rezeptoragonist) oder eine intestinale Applikation von Duodopa (Kombination von Carbodopa und Levodopa).

1.2.5.4 Tiefe Hirnstimulation

Besonders bei tremordominanten Verlaufsformen und bei nachgewiesener guter Response eines rigid-akinetischen Parkinsonsyndroms zeigt die tiefe Hirnstimulation gute Ergebnisse. Hierbei wurden bisher verschiedene Zielstrukturen im Gehirn ausfindig gemacht. So werden mittels Implantation von Stimulationssonden Kerngebiete des Nucleus subthalamicus, des medianen Globus pallidus und der Substantia nigra pars reticulata neurochirurgisch aufgesucht und stimuliert. Die Einstellung der Impulse erfolgt individuell, bis das bestmögliche Ergebnis erreicht ist [54].

1.2.6 Phasen, Prodromalmarker und Risikomarker

1.2.6.1 Braak-sches Schema

Der Frankfurter Neuroanatom Heiko Braak obduzierte zahlreiche Menschen, die zu Lebzeiten an Morbus Parkinson erkrankt waren. Dabei untersuchte er neuronale Veränderungen insbesondere im Gehirn, Verdauungstrakt und olfaktorischen System mittels immunozytochemischen Reaktionen gegen α -Synuklein. Anhand der zu Lebzeiten bestehenden Symptome und den gefundenen neuronalen Schädigungen entwickelte er die mittlerweile international anerkannte Hypothese eines aufsteigenden Nox/Agens, welches sich über das enterische Nervensystem oder über das olfaktorische System nach zentral ausbreitet. Die neuronalen Schäden, die sich während des sich ausbreitenden Prozesses in den betroffenen Organen manifestieren, korrelieren sowohl mit verschiedenen prämotorischen Symptomen als auch mit den bekannten motorischen Ausfällen in späteren Stadien und der Lewy-Körper-Demenz. Auf der Grundlage dieser Beobachtungen teilt er das IPS in sechs Stadien ein, wobei der Beginn der klinisch wegweisenden motorischen Symptome nach Heiko Braak im Übergang zwischen den Stadien 3 und 4 liegt. In diesen Stadien entstehen schwere Schäden in basalen Teilen des Mittel- und Vorderhirns und erste Veränderungen in der Hirnrinde [55] [56] [57] [58].

1.2.6.2 Prodromal Phase

Lange Zeit standen nur die motorischen Auswirkungen der Erkrankung im Vordergrund, jedoch wuchs in den letzten Jahren die Erkenntnis, dass neben der motorischen Komponente des IPS auch die nicht-motorischen Symptome eine entscheidende Rolle spielen. [59]. Wenn diese bereits vor den motorischen Symptomen auftreten, werden diese als Prodromalmarker bezeichnet.

Als Prodromalphase bezeichnet man die Phase, in der die Zerstörung der Neuronen der Substantia nigra zwar schon begonnen haben kann, aber der Betroffene noch nicht das komplette Bild der typischen klinischen Kardinalsymptome des IPS zeigt, da noch ausreichend Neurone in der Substantia nigra die Funktion dieses wichtigen Kerngebietes aufrechterhalten. Während der Prodromalphase können verschiedene nicht-motorische und motorische Symptome auftreten.

Zu den nicht-motorischen Symptomen gehören die Depression [60], Riechstörungen [61], Störungen des Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafes [62], autonome Regulati-

onsprobleme und Gedächtnisprobleme (Mild cognitive Impairment, MCI) [63]. Neben diesen nicht-motorischen Symptomen können aber auch leichte motorische Veränderungen wie reduzierter Armschwung oder andere milde motorische Defizite, auch leichte Parkinsonian Zeichen (Mild Parkinsonian Signs, MPS), schon vor Diagnosestellung auftreten.

In vielen Fällen sind es Jahre bis Jahrzehnte, in denen diese möglichen Anzeichen der Diagnose des IPS vorausgehen. In der rechtzeitigen Erkennung der Prodromalmarker und einem besseren Verständnis von diesen liegt eine große Chance: es könnten nicht nur potentiell erkrankte Personen früher erkannt werden, sondern künftig auch Möglichkeiten geschaffen werden, in den Krankheitsverlauf positiv einzugreifen zu einem Zeitpunkt, an dem noch wenig Zellen in der Substantia nigra degeneriert sind. Zu diesem Zeitpunkt könnte der Zelluntergang der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra pars compacta noch verlangsamt oder gar gestoppt werden [64] [65] [66]. Desweiteren könnten evtl. auch die von vielen Wissenschaftlern vermuteten „Agens/Noxen“ als mögliche IPS-Auslöser gefunden werden [67].

Ein großer Nachteil der bisher bekannten Prodromalmarker ist, dass diese doch sehr unspezifischen Symptome auch bei später nicht vom IPS betroffenen Personen auftreten. Allerdings zeigen später Betroffene im Vergleich zur Kontrollgruppe laut einer Studie von Alexandra Gaenslen et al., häufiger gleich mehrere der unten genannten Frühzeichen [68]. Die Studie zeigte auch, dass innerhalb der PD-Gruppe die prodromalen Symptome im Schnitt 10,2 Jahre der Diagnose des IPS vorausgingen. Im Folgenden werden Prodromalmarker näher vorgestellt.

1.2.6.3 Prodromalmarker

Depression

Mit Hilfe der Diagnosekriterien des ICD-10 oder beispielsweise des Beck Depression Inventory (BDI) kann auf eine Depression geschlossen werden [69]. Ein Vorliegen einer Depression geht mit einem ca. dreifach erhöhten Risiko einher, an IPS zu erkranken [60]. Als Ursache könnte eine frühe Mitbeteiligung des limbischen Systems in Frage kommen, da auch hier Lewy-Körper als neuropathologisches Korrelat für ein IPS nachgewiesen werden können [70]. Dabei entwickeln aber auch 20 bis 50 % aller Parkinsonpatienten vor oder während der Erkrankung eine depressive Störung [71].

Hyposmie

Ist eine Person von einer Riechstörung betroffen, so erhöht sich das Risiko im Verlauf des Lebens ein IPS zu entwickeln um den Faktor fünf [72]. Zusätzlich liegt bei ca. 90 % der an Morbus Parkinson erkrankten Personen eine Hyposmie vor. Eine mögliche Erklärung für das Vorliegen der Hyposmie bei IPS Erkrankten könnte laut H. Braak in der aufsteigenden Ausbreitung von Lewy-Körpern vom olfaktorischen System aus liegen [56].

REM-Schlafstörung

Zwei Drittel aller Parkinsonpatienten leiden unter Schlafstörungen [73]. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf den Störungen des REM-Schlafes. Im Falle einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung fehlt die in der Traumphase des Schlafes regelhaft vorkommende Muskelatonie. Der Betroffene kann somit im Schlaf die Bewegungen des Traums ausführen. Damit verbunden ist ein erhöhtes Risiko sich selbst oder andere, in der Regel Bettpartner, zu verletzen, da bei einer REM-Schlafverhaltensstörung sehr häufig Alpträume auftreten, gegen die sich der Betroffene wehrt. Bei ca. 30 - 50 % der IPS Patienten ist diese Störung des REM-Schlafes vorzufinden [74].

Bei Vorhandensein einer Störung des REM-Schlafes erhöht sich das Zehn-Jahres-Risiko, von einer alpha-synucleinassozierten Erkrankung (Parkinson, Lewy-Körper-Demenz oder MSA) betroffen zu sein, um 40 bis 65 % [75].

Milde Parkinson Zeichen

Ältere Menschen zeigen sich in ihren Bewegungen oftmals verlangsamt. Sie haben einen unsicheren Stand, beklagen sich über Steifheit in ihren Bewegungen oder über eine Veränderung der Körperhaltung. Diese Symptome könnten als zu dem normalen Alterungsprozess und der gleichzeitigen Zunahme der Alterserkrankungen wie z.B. Arthrose, vaskuläre Durchblutungsstörungen oder verminderte cardiopulmonale Leistung gehörend, verstanden werden [76] [77]. Aber gerade diese Veränderungen und Beschwerden treten auch in der Frühphase des IPS verstärkt auf. Daher erscheint es sinnvoll, eine mögliche Vorstufe zu den Kardinalsymptomen des IPS zu definieren.

Dies führt zu dem Begriff der milden oder leichten Parkinsonzeichen, Mild parkinsonian Signs (MPS), und beschreibt das Vorhandensein noch diskreter motorischer Frühzeichen des IPS, wobei die Genese dieser Symptome auch im normalen Alterungsprozess in nicht neurologischen Erkrankungen oder anderen Parkinson-Syndromen liegen kann. Diese Studie soll anhand des TREND-Kollektivs überprüfen, welche Schlussfolgerungen bei Vorliegen von MPS getroffen werden können.

Autonome Dysfunktion

Lange Zeit wurden autonome Regulationsstörungen nur als Symptome eines fortgeschrittenen IPS angesehen oder für die Differentialdiagnose (z.B. MSA) genutzt. Durch Untersuchungen, wie z.B. der MIBG-Szintigraphie, konnte jedoch auch in Frühphasen des IPS eine Beteiligung des autonomen Nervensystems gezeigt werden [78]. Entsprechend der Funktion des Sympathikus und Parasympathikus lassen sich verschiedene mögliche Defizite ableiten. Neben orthostatischer Hypotonie werden kardiovaskuläre Symptome wie ein Nichtabfallen des Blutdrucks in der Nacht oder fehlende Herzfrequenzvariabilität genannt. Obstipation bis hin zur Gastroparese, Blasenfunktionsstörungen, erektile Dysfunktion und Thermoregulationsstörungen sind weitere potentielle Probleme, mit denen IPS-Patienten zu kämpfen haben. Ebenfalls klagten viele Parkinson-Patienten über eine Verfettung der Haut (z.B. sogenanntes Salbengesicht).

Leichte kognitive Störungen

Schon 1979 wurde gezeigt, dass eine Demenz häufiger bei IPS Patienten auftritt als in der vergleichbaren Normalbevölkerung [79]. Da Demenz ein progressiver Prozess ist, liegt es nahe, auch hier eine Vorstufe zu definieren. So beschreibt die Leichte Kognitive Störung (Mild cognitive Impairment, MCI) eine Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit, die aber noch nicht die Kriterien einer Demenz erfüllt. Das MCI wird dabei in vier verschiedene Bereiche aufgeteilt:

- (i) Auf Gedächtnisfunktion beschränktes MCI (amnestic single domain MCI)
- (ii) Gedächtnisfunktion und mindestens eine weitere Domäne betroffen (amnestic multi domain MCI)
- (iii) Ohne Einschränkung der Gedächtnisfunktion, auf eine andere Domäne beschränkt (nonamnestic single domain MCI)

- (iv) Ohne Einschränkung der Gedächtnisfunktion, aber mindestens zwei weitere Domänen betroffen (nonamnestic multi domain MCI)

Gedächtnis, Sprache, Exekutivfunktion und Visuospatial (Fähigkeit, Dinge im Raum zu analysieren und ihren räumlichen Bezug zueinander zu verstehen, z.B. Orientierung anhand einer Karte) stellen die Domänen der Unterteilung dar [80]. Dabei gehen die MCI-Subtypen mit Einschränkung der Gedächtnisfunktion überwiegend in eine Alzheimerdemenz über, während die nonamnestic single domain MCI die häufigste Form des MCIs bei IPS-Patienten ist [81] [82].

1.2.6.4 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren am IPS zu erkranken gehören männliches Geschlecht [83], Alter [9], positive Familienanamnese [84] und eine erhöhte Echogenität der Substantia nigra [85]. Im Gegensatz zu den Prodromalmarkern haben die Risikofaktoren für sich alleine keinen Krankheitswert, sondern beziehen sich auf die Lebenssituation, -umstände, das -umfeld einer Person, auf genetische Ausprägungen, oder auf die Echogenität der Substantia nigra, welche die Wahrscheinlichkeit erhöht an einem IPS zu erkranken.

Alter

Wie bereits erwähnt, nimmt die Inzidenz des IPS mit dem Alter zu. Ausgehend von einer Inzidenz von ca. 0,6 % bei 65- bis 69-Jährigen steigt die Inzidenz auf ca. 3,6 % um das Sechsfache in der Gruppe der 80- bis 84-Jährigen [9].

Geschlecht

Je nach Studie kommen Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen, ob männliches Geschlecht ein Risikofaktor ist. In der Europarkinsonstudie war zwar eine höhere Inzidenzrate bei Männern ab 75 Jahren im weiteren Verlauf zu beobachten, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant [9]. Andere Studien fanden ein erhöhtes relatives Risiko für Männer. Die Risikoerhöhung bewegt sich in Bereichen des 1,5-fachen bis zum 1,9-fachen [86] [87]. Diese Unterschiede könnten darauf hinweisen, dass es möglicherweise unterschiedliche Ursachen und Krankheitsverläufe bei Männern und Frauen gibt [88] [89].

Positive Familienanamnese für IPS

Eine Metaanalyse von A. Noyce kam zu dem Ergebnis, dass die Odds Ratio ein IPS zu entwickeln bei Personen mit einem betroffenen Verwandten des ersten Grades um das 3,3-fache erhöht ist. Patienten mit monogenetischen Varianten des PS machen aber nur ca. fünf bis acht Prozent aus. Laut Noyce sind eventuell das ähnliche Umfeld und Lebensbedingungen und Exposition zu Noxen oder möglicherweise protektiven Einflüssen innerhalb einer Familie (Kaffee und Nikotin) für diese Beobachtung verantwortlich [90].

Hyperechogenität der Substantia nigra

Eine multizentrische Studie zeigte, dass eine Hyperechogenität der Substantia nigra möglicherweise ein sehr relevanter Risikofaktor sein könnte. So ist in dieser Studie das relative Risiko im Vergleich zu Personen mit normaler Echogenität, ein IPS zu entwickeln nach drei Jahren um das 17-fache und um das 20-fache nach fünf Jahren erhöht [91]. 90 % der an IPS erkrankten Personen haben eine erhöhte Echogenität der Substantia nigra [92]. Frühere Untersuchungen zeigten, dass die Größe des hyperechogenen Areals den Krankheitsverlauf nicht beeinflusst [93] und dass die Echogenität kein Maß für die Degeneration der Substantia nigra ist [94].

In größeren Studien konnte eine Hyperechogenität der Substantia nigra auch bei ca. zehn bis 15 % der 20- bis 70-Jährigen ohne neurodegenerative Erkrankungen gefunden werden.

1.2.6.5 Klinische Phase:

Die klinische Phase ist gekennzeichnet durch das Auftreten der Kardinalsymptome Brady-/Hypokinese und mindestens eines der beiden Kardinalsymptome Rigor und/oder Tremor. Nach den neuen Kriterien der Movement Disorders Society ist die posturale Instabilität kein Kardinalsymptom mehr [8]. Zum Zeitpunkt der klinischen Phase sind bereits ca. 50 % der dopaminproduzierenden Neurone in der Substantia nigra pars compacta zerstört [64].

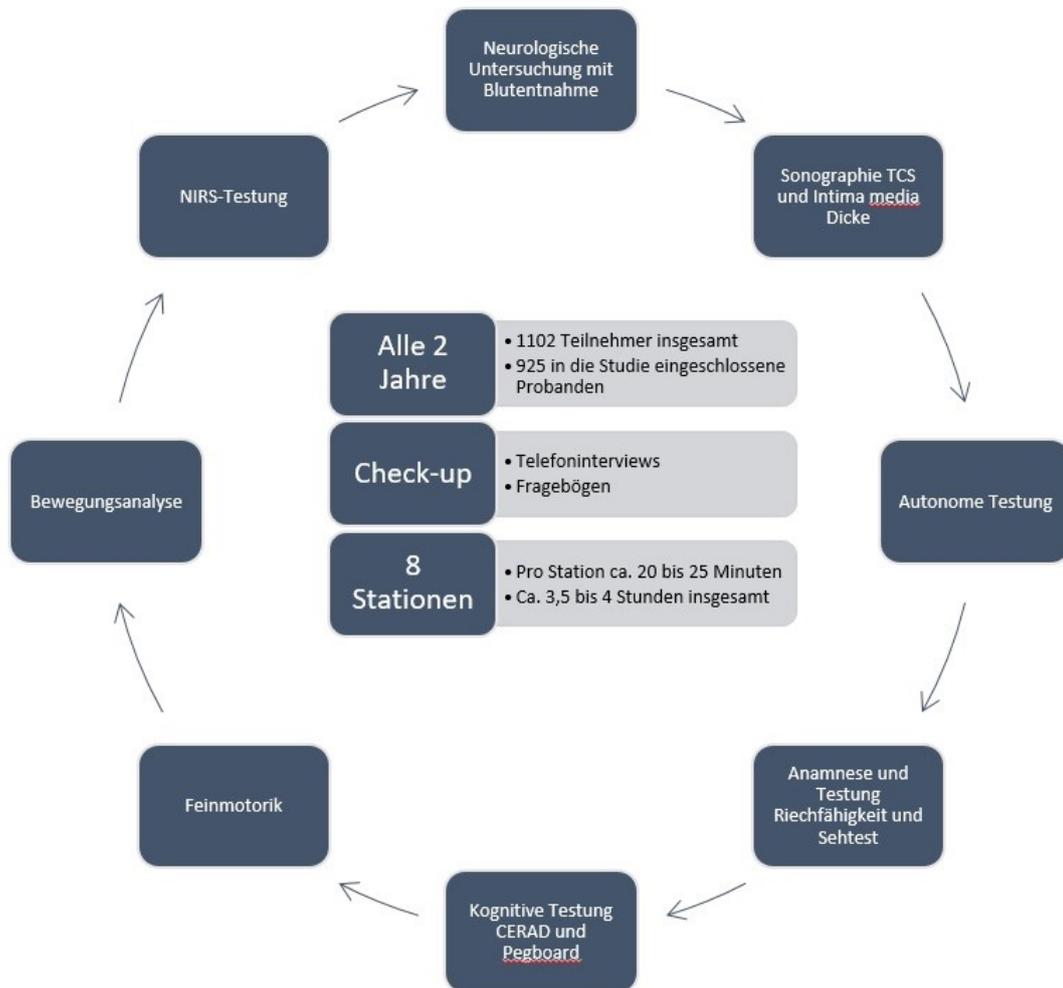
2 Material und Methoden

2.1 Die TREND-Studie

Die TREND-Studie ist eine longitudinale Kohortenstudie mit Beginn im Jahr 2009. Nach der Durchführung der Baseline werden die Probanden bis zu ihrem Tod bzw. bis zur Autopsie alle zwei Jahre im Rahmen von Follow-Ups zur Erkennung von Frühzeichen der Alzheimer- und Parkinsonerkrankung untersucht. Im Vorfeld wurden alle Probanden mittels Telefoninterview auf die Teilnahmevoraussetzungen befragt. Es wurden Probanden im Alter zwischen 50 und 85 Jahren mit und ohne Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen (Depression [60], Riechstörung [61], REM-Schlafstörung [62]) in die TREND-Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren psychiatrische Erkrankungen (außer Depressionen), Demenz, Morbus Parkinson, Epilepsie, Schlaganfall, Multiple Sklerose, Enzephalitis, bösartige Tumore, die Notwendigkeit von Gehhilfen sowie die Einnahme von Antipsychotika oder anderen Substanzen, die Parkinson-Symptome hervorrufen können. Zudem wurden Probanden ausgeschlossen, die aufgrund einer anderen Erkrankung nicht alle Studienuntersuchungen durchführen können. Zu diesen Kriterien zählen Paresen und ausgeprägte Einschränkungen der Seh- oder Hörfähigkeit.

Die Probanden absolvierten in der Baseline und in den Follow-Ups zahlreiche Tests. Es wurde darauf geachtet einfache, objektive, nicht invasive und gut reproduzierbare Methoden zu verwenden. Im Schnitt benötigte ein Proband pro Zyklus circa vier Stunden für die Testungen. Um zu garantieren, dass die Untersucher die Tests unvoreingenommen durchführten, hatten sie zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine Kenntnisse über die Ergebnisse der jeweils anderen Untersuchungsstationen. Der Ablauf der Untersuchungen wird in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Übersicht über den Ablauf der TREND-Studie



Ähnlich einem Zirkeltraining werden alle Stationen in einem 2-Jahresturnus einmal absolviert. Hier dargestellt sind die Stationen des 1. Follow-Ups.

NIRS = Nahe Infrarotspektroskopie; TCS = transkranielle Sonographie; CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

2.2 Genehmigung durch die Ethikkommission

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen hat die Studie genehmigt (Nr. 90/2009BO2). Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis. Um auszuschließen, dass die Teilnehmer nicht einwilligungsfähig waren, wurden diese zu neurodegenerativen Erkrankungen, einschließlich Demenz, im Rahmen des Vorabtelefoninterviews befragt.

2.3 Studienkollektiv dieser Dissertation

Grundlage für die Arbeit dieser Dissertation waren 1102 TREND Probanden aus dem ersten Follow-Up von 2011/2012. Darunter waren auch acht Probanden, die Morbus Parkinson innerhalb der ersten zwei Studienjahre entwickelt hatten. Von den 1102 TREND Probanden wurden 177 Probanden aus folgenden Gründen ausgeschlossen: 51 mit einem BDI-Wert größer als 18, 45 mit einer traumatischen Hirnverletzung, 34 wegen Sprachproblemen, 28 mit Schlaganfall, acht mit einem MMST-Wert kleiner als 25, sieben wegen eines Hirntumors, zwei Probanden erschienen alkoholisiert, einer wegen eines sekundären Parkinsonsyndroms und ein Proband wegen einer Gehilfe. Das finale Studienkollektiv für diese Arbeit beläuft sich deshalb auf 925 Teilnehmer (492 Männer und 433 Frauen im Alter von 51 bis 83 Jahren; mittleres Alter = 65 Jahre).

2.4 Untersuchungen

2.4.1.1 Anamnese und Erhebung der demographischen Daten

Mit jedem Probanden wurde ein strukturiertes Interview geführt, in dem demographische Informationen, Informationen zur Krankengeschichte, zur Medikamenteneinnahme und zur Familienanamnese erfasst wurden. Eine positive Familienanamnese für Morbus Parkinson lag nach den Kriterien von Marder und Kollegen [95] vor, wenn entweder

- (i) bei einem Familienmitglied mindestens drei Parkinsonsymptome (Ruhetremor, Propulsion, gebückte Haltung oder Muskelsteifheit) beobachtet wurden,
- (ii) eine vom Allgemeinarzt oder Neurologen gestellte Diagnose einer Parkinsonerkrankung vorlag oder
- (iii) ein positives Ansprechen auf Levodopa gezeigt wurde.

2.4.2 Neurologische Untersuchung

Jeder Patient wurde einer standardisierten neurologischen Untersuchung unterzogen. Diese beinhaltete unter anderem den motorischen Teil der UPDRS III und wurde von einem erfahrenen Spezialisten für Bewegungsstörungen durchgeführt [96]. Die Diagnose Morbus Parkinson wurde nach den klinischen Kriterien der United Kingdom Brain Bank gestellt [7]. Um die Diagnose von MPS zu stellen wurde eine verkürzte 10-Item-Version des UPDRS verwendet [97] (siehe Tabelle 2). In diesen zehn Items sind Sprache, Mimik, Ruhetremor, Muskelsteifheit (jeweils getrennt für Hals und die vier Extremitäten), Haltung und Bradykinesie des Körpers enthalten. Jedem dieser Items wurde ein Wert von 0 bis 4 Punkten zugeordnet. Dadurch ergab sich ein Mild Parkinsonian Sign Score von 0 bis 40 möglichen Punkten. Von einem MPS wird in dieser Arbeit gesprochen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- (i) Mindestens zwei der Items haben eine Wertung von ≥ 1 .
- (ii) Mindestens ein Item hat den Wert ≥ 2 .
- (iii) Ein Ruhetremor mit dem Wert ≥ 1 ist vorhanden.

Tabelle 2: verwendete Items des UPDRS Teil III (motorischer Teil) [13]

Item	Score und Beschreibung
Sprache:	<p>0: keine Sprachprobleme</p> <p>1: Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke, alle Wörter sind aber noch leicht zu verstehen</p> <p>2: Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke mit einigen unklaren Wörtern, aber insgesamt leicht verständlichen Sätzen</p> <p>3: Sprache ist schwer zu verstehen, da einige, jedoch nicht die meisten Sätze schlecht zu verstehen sind</p> <p>4: der Großteil des Gesprochenen ist schwer zu verstehen oder unverständlich</p>
Mimik:	<p>0: normaler Gesichtsausdruck</p> <p>1: minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, der sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert</p> <p>2: zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich. Der Mund steht jedoch nicht offen</p> <p>3: maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen</p> <p>4: maskenhafter Gesichtsausdruck mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen</p>
Rigor: (für Nacken, und alle Extremitäten einzeln bestimmen)	<p>0: kein Rigor</p> <p>1: Rigor lässt sich nur durch ein Bahnungsmanöver feststellen</p> <p>2: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar</p> <p>3: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, voller Bewegungsumfang wird nur durch Anstrengung erreicht</p> <p>4: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar und ohne vollen Bewegungsumfang</p>
Körperhaltung:	<p>0: keine Probleme</p> <p>1: nicht ganz aufrechte Haltung</p> <p>2: eindeutige Flexion, Skoliose oder Seitenneigung, aber der Proband kann die Haltung nach Aufforderung korrigieren</p> <p>3: gebückte Haltung, Skoliose oder Seitenneigung, die vom Proband willentlich zu einer aufrechten Haltung nicht korrigiert werden kann</p> <p>4: Flexion, Skoliose oder Seitenneigung mit ausgeprägter Haltungsstörung</p>
Bradykinesie:	<p>0: keine Probleme</p> <p>1: angedeutete globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen</p> <p>2: leichte globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen</p> <p>3: mäßige globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen</p> <p>4: schwere globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen</p>
Konstanz des Ruhetremors	<p>0: kein Tremor</p> <p>1: Ruhetremor ist bei ≤ 25 % der gesamten Untersuchungszeit vorhanden</p> <p>2: Ruhetremor ist bei 26 - 50 % der gesamten Untersuchungszeit vorhanden</p> <p>3: Ruhetremor ist bei 51 - 75 % der gesamten Untersuchungszeit vorhanden</p> <p>4: Ruhetremor ist bei ≥ 75 % der gesamten Untersuchungszeit vorhanden</p>

2.4.3 Erhebung der Hauptprodromalmarker

2.4.3.1 Hyposmie

Der Geruchssinn wurde mittels eines Riechtests (Sniffin' Sticks von Burghart Medizintechnik), bestehend aus 16 unterschiedlichen Gerüchen, untersucht. Dabei wird dem Probanden einmalig für zwei bis drei Sekunden vom Untersucher ein Geruchsstift vor die Nase gehalten. Nachdem der Proband den Geruch wahrgenommen hat, werden ihm vom Versuchsleiter sowohl der richtige Geruch als auch drei zusätzliche Gerüche genannt, unter denen der Teilnehmer den, der im vorgehalten wurde, erkennen muss. Der Untersucher notiert die Antwort. Sobald alle 16 Gerüche zugeordnet wurden, erfolgt die Auswertung durch den Untersucher.

Wie von Hummel und Kollegen vorgeschlagen, wurde ein Erkennen der Gerüche von weniger als 75% als Riechstörung (Hyposmie) gewertet, sofern keine Erkältung oder andere beeinflussende somatische Erkrankungen vorlagen [98]. Lag eine solche Erkrankung vor und identifizierte der Proband weniger als die geforderten 75%, konnte das Vorliegen einer idiopathische Hyposmie nicht genau bestimmt werden.

2.4.3.2 Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder (RBD)

Zur Erfassung und Bewertung des Schlafverhaltens füllten die Probanden einen validierten Fragebogen (Rapid Eye Movement Sleep Behavior Screening Questionnaire, RBDSQ) aus [99]. Der Fragebogen besteht aus zehn Fragen, welche die häufigsten klinischen Merkmale einer RBD abfragen (siehe Anhang 10.1). Jede positiv beantwortete Frage zählt einen Punkt. Probanden wurden als wahrscheinlich RBD positiv bewertet, wenn Sie eine Mindestpunktzahl von fünf erreichten. Bei diesem Wert erzielt der Fragebogen eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 92 %.

2.4.3.3 Depression

Die Depressivität der Teilnehmer wurde mit Hilfe des Beck Depression Inventory II (BDI) erfasst (siehe Anhang 10.2) [100]. Im BDI sind 21 Items enthalten, die der Proband selbst beantwortet, indem er aus einer Auswahl von Möglichkeiten die für ihn zutreffende aussucht. Zur Bestimmung des Depressionsgrades (kein, mild, mäßig und schwer) wird die Summe der einzelnen Items ermittelt. Diese kann zwischen 0 und 60

liegen. Eine Major Depressive Disorder (MDD) wird ab einem Wert größer als 18 angenommen.

2.4.4 Erhebung von weiteren Risikofaktoren und Prodromalmarkern

2.4.4.1 Hyperechogenität der Substantia nigra

Die sonographischen Messungen wurden mit dem Ultraschallsystem Siemens ACUSON Antares (Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Als Schallkopf wurde ein 2,5 MHz phased array Kopf (Siemens PX4-1 Transducer) verwendet, ebenso das Ultraschallgel Aquasonic Gel (Siemens, Erlangen, Deutschland). Die sonstigen Geräteeinstellungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Geräteeinstellungen des Siemens ACUSON Antares für TCS

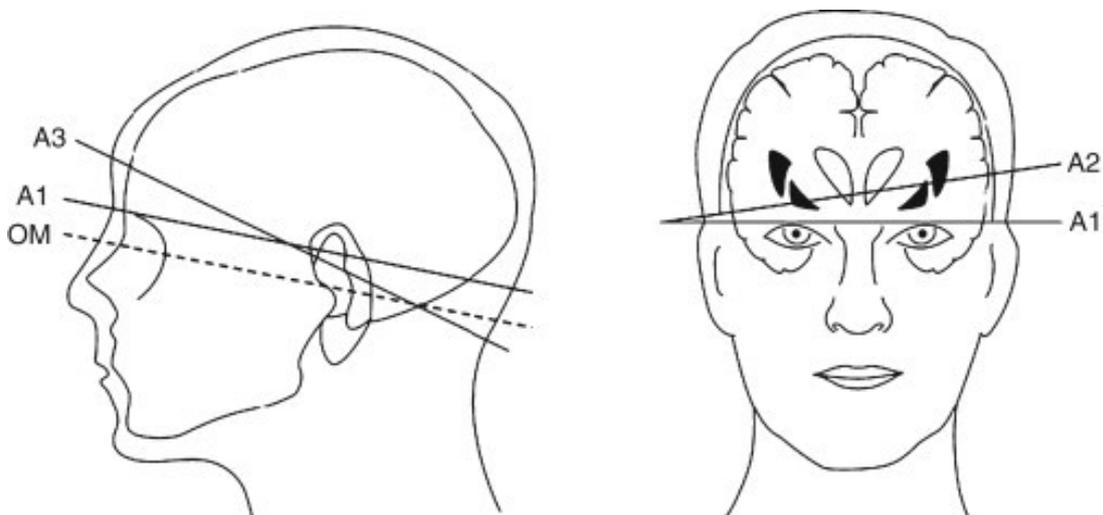
Parameter	TCS
Eindringtiefe	16 cm
Dynamic Range	45-55 dB
Bildpersistenz	hoch
Reject	7
Bildrate	25
Pre-/Postprocessing	lineare Kennlinie
TCG-Regler	keilförmig

TCS = Transkranielle Sonographie; TCG = Time compensated gain

Die erhobenen Befunde wurden als Bilder auf der Festplatte des Sonographieräts gespeichert und zusätzlich ausgedruckt. Die Untersuchung erfolgte in einem abgedunkelten Raum. Dabei lag der Proband auf dem Rücken auf einer Untersuchungsfläche. Die Sonographiesonde wurde temporal, präaurikulär angesetzt, so dass bei Neigung des Schallkopfes um etwa zehn Grad nach kranial die Ebene des dritten Ventrikels einsichtig war. Der dritte Ventrikel selbst und das zur Untersuchungsseite kontralateral gelegene Cornu anterior des Seitenventrikels wurden bei mehrfacher Vergrößerung gemessen und die Echogenität der Basalganglien erfasst. Darauf folgend wurde die mesencephale Ebene eingestellt (siehe Abbildung 3), indem die Sonde annähernd in die Horizontalebene gekippt wurde. In dem typisch schmetterlingsförmigen mesencephalen Hirnstamm liegt die Substantia nigra (siehe

Abbildung 1). Nach Abgrenzung von der normalerweise echogenen, durchgängigen Mittellinie, in der die Raphekerne und ihre Verbindungen lokalisiert sind und dem echogenen Nucleus ruber, wird die ipsilateral zur Sonde gelegene Sn in mehreren mesencephalen Schnittebenen dargestellt. Nach Identifizierung der Sn in ihrer maximalen Ausdehnung wurde diese im vergrößerten Standbild manuell umfahren und das Flächenmaß in cm^2 dokumentiert. Dieses Vorgehen wurde anschließend für die andere Seite wiederholt [92]. Die Sn wurde als hyperechogen eingestuft, wenn sich die Sn in ihrer Fläche größer als 0.21 cm^2 darstellte, entsprechend einer Größe über der 90igsten Perzentile der Teilnehmer. Dieser Wert wurde als Cut-off-Wert für die Einteilung der Echogenität verwendet.

Abbildung 3: Übersicht über die Schallebenen der TCS



A1: mesencephale Schallebene; A2: Ventrikel Ebene; A3: Ebene des 4. Ventrikels und des Kleinhirns; OM: orbitomeatale Linie (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Heiko Huber [101])

2.4.4.2 Feinmotorik mittels Purdue Pegboard

Es wurde ein Standard-Purdue Pegboard (Lafayette Instruments, Lafayette, IN, USA) angewandt [102]. Dabei versucht der Proband die Aufgabe jeweils erst nur mit der linken, dann mit der rechten Hand und zum Schluss beidhändig zu lösen. Für jeden Durchgang hat der Proband 30 Sekunden Zeit. Die Durchgänge werden dreimal wiederholt, wobei zwischen jedem Versuch 20 bis 30 Sekunden Pause liegen. Die Anweisung lautet, mit Daumen und Zeigefinger der jeweiligen Hand einen Stift aus dem Vorrat zu greifen und diesen in dafür vorgesehene Löcher auf dem Pegboard zu stecken. Dies wird mit jeder Hand einzeln und zuletzt mit beiden Händen gleichzeitig wiederholt.

Wird die rechte Hand benutzt, soll auf dem Board in der rechten oberen Ecke begonnen werden und mit der linken Hand umgekehrt. Die Probanden sollen schnellstmöglich arbeiten und die Anzahl der richtig platzierten Stifte wird nach den 30 Sekunden gezählt. Ein Mittelwert der platzierten Stifte wird für die drei Durchgänge (linke Hand, rechte Hand und beidhändig) über die drei Versuche berechnet. Zusätzlich wird ein Summenwert, bestehend aus den vorherigen drei Mittelwerten, gebildet und dieser durch 90 Sekunden geteilt um die Geschwindigkeit für richtig platzierte Pins pro Sekunde für weitere Analysen zu erhalten.

2.4.4.3 Kognitive Testung

Die kognitive Testung erfolgte mittels CERAD PLUS (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease [103]). Dieser Test ist eine Weiterentwicklung aus dem CERAD-NP (Neuropsychologische Testbatterie), um subkortikale Störungen (z.B. psychomotorische Geschwindigkeit, Leistung der exekutiven Funktion und eher strategisch orientierter verbaler Fluenz) genauer zu detektieren. Dazu wurde der ursprüngliche Test, bestehend aus verbaler Flüssigkeit (Tiere), Boston Naming Test (15 Items), Mini Mental Status Examination (MMST), Wortliste (Lernen, Abrufen, Wiedererkennen) und Figuren abzeichnen, um die Bereiche Trail-Making-Test A und B und phonematische Flüssigkeit (S-Wörter) erweitert. Von der CERAD PLUS Batterie wurden für diese Arbeit nur der MMST und der TMT verwendet. Der MMST ist ein grobes Screening-Instrument. Er besteht aus neun getrennten Komplexen, welche Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Lesen, Schreiben, Orientierung, Zeichnen, Rechnen, Sprache und Sprachverständnis überprüfen. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden. Bei 27 bis 30 Punkten spricht man von einem Normalbefund. Werte von 26 Punkten und weniger können Hinweise auf eine Demenz sein, wobei Scores zwischen 26 und 20 Punkten auf eine leichte, zwischen 19 und zehn Punkten auf eine fortgeschrittene und Scores von weniger als neun Punkten Zeichen einer schweren Demenz sein können.

Der Trail-Making-Test (TMT) ist ein weitverbreiteter Stift-Papier-Test. Dabei werden die exekutiven Funktionen, kognitive Flexibilität und Arbeitsgedächtnis bewertet. Der TMT besteht aus zwei Teilen, bei denen jeweils die benötigte Zeit zum Lösen der Aufgabe gemessen wird. Beim TMT A soll der Proband die zufällig verteilten Zahlen von eins bis 25 auf einem Blatt Papier mit einem Stift in aufsteigender Reihenfolge verbinden. Beim TMT B soll der Teilnehmer zufällig verteilte Zahlen von eins bis 13 und

Buchstaben von A bis L in wechselnder Reihenfolge ebenfalls aufsteigend verbinden (1-A-2-B-3-C-4-D...-13-L). Sollte der Proband während Teil A oder B einen Fehler begangen haben, weist der Untersucher den Probanden auf diesen hin, so dass der Proband den Fehler korrigieren kann. Dies geschieht auf Kosten der Zeit. Ist der Test nach 300 Sekunden nicht beendet, wird er abgebrochen und 300 Sekunden als maximaler Wert eingetragen. Dies gilt für beide Testteile separat [104].

Um die Leistung im TMT unabhängig von der psychomotorischen Komponente zu bewerten, wird von der benötigten Zeit des TMT B die benötigte Zeit des TMT A subtrahiert. Diese Differenz verhindert eventuelle Verzerrungen der Aussagekraft des Tests, die durch Unterschiede in der Geschwindigkeit der Arme, des einfachen Verbindens, des visuellen Scannens und der psychomotorischen Funktion entstehen können [105] [106].

2.5 Summe der untersuchten Parameter

Insgesamt wurden elf Parameter, welche mit Morbus Parkinson assoziiert werden können, untersucht. Diese sind neben Risikofaktoren (männliches Geschlecht, positive Familiengeschichte in Bezug auf PD, Alter >60 Jahre und Sn+; n=4) auch Prodromalmarker (Hyposmie, Depression, RBD und; n=3) sowie quantitative motorische Marker (Purdue Pegboard; n=1) und kognitive Parameter (TMT A, TMT B und Δ TMT B-A; n=3).

2.6 Fehlende Werte

Bei einigen Probanden fehlten einzelne Werte (siehe Tabelle 4). Diese Probanden wurden nicht generell ausgeschlossen, sondern bei den entsprechenden Vergleichen nicht berücksichtigt.

Bei 120 (13 %) der 925 eingeschlossenen Teilnehmer konnte die Echogenität der Substantia nigra mittel TCS nicht beurteilt werden. Von diesen waren 109 Probanden aus der Kontroll-, zehn aus der MPS- und einer aus der Parkinson-Gruppe.

52 Probanden waren erkältet oder hatten eine verstopfte Nase, so dass sie bei der Hyposmietestung keine validen Ergebnisse liefern konnten. 48 Probanden kamen aus der Kontroll-Gruppe und vier aus der MPS-Gruppe.

13 Teilnehmer der Kontrollgruppe gaben einen nicht verwertbaren Fragebogen bezüglich RBD ab.

Sechs Personen der Kontrolle und eine Person aus der MPS-Gruppe machten keine Angabe zur Familienanamnese in Bezug auf Parkinson.

Beim TMT B-A erreichten drei Probanden einen negativen Wert. Dies ist nicht plausibel, da Test B ein komplexerer Test als Test A ist, daher wurden diese Ergebnisse bei den Vergleichen nicht berücksichtigt. Ebenso lieferten fünf Personen aus der Kontrollgruppe kein Ergebnis, da der Test bei ihnen abgebrochen wurde.

Bei fünf Teilnehmern konnte beim Purdue Pegboard kein Summenwert der richtig platzierten Pins gebildet werden, da aufgrund einseitiger oder beidseitiger Schulterprobleme die Durchführung des Testes nicht möglich war. Vier Probanden kamen aus der Kontroll-Gruppe und einer aus der MPS-Gruppe.

Ein Proband aus der Kontrollgruppe lieferte keine Angabe zu seinen Bildungsjahren.

Tabelle 4: Übersicht über fehlende Werte der Datenerfassung

Fehlender Wert	Beschreibung der Fehler	Anzahl (n)
Echogenität der Sn	Fehlende Beurteilbarkeit der Sn im TCS	120 (109 aus Kontrolle, 10 aus MPS- und 1 aus IPS-Gruppe)
Olfaktorische Testung	Aufgrund einer Erkältung, „verstopfter Nase“ oder anderen Gründen keine validen Ergebnisse in Hyposmietestung	52 (48 aus Kontrolle, 4 aus MPS-Gruppe)
RBD-Einteilung	Nicht verwertbarer RBD-Fragebogen	13 (alle aus Kontrolle)
Familienanamnese IPS	Keine Angaben bezüglich familiärer Belastung	7 (6 aus Kontrolle, 1 aus MPS-Gruppe)
TMT B-A	Nicht plausibler Wert	3 (alle aus Kontrolle)
TMT A und B	Test abgebrochen	5 (alle aus Kontrolle)
Pegboard	Einschränkung der Beweglichkeit aufgrund ein- oder beidseitiger Schulterprobleme	5 (4 aus Kontrolle, 1 aus MPS-Gruppe)
Bildungsjahre	Fehlende Angabe der Bildungsjahre	1 (aus Kontrolle)

Sn = Substantia nigra; TCS = transkranielle Sonographie; MPS = mild parkinsonian signs; IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; RBD = rapid eye movement sleep behavior disorder TMT = trail making test

Auflistung der fehlenden Werte der Datenerfassung. Fehlende Werte resultierten nicht zwangsläufig zu einem Ausschluss der betroffenen Person, jedoch wurden diese bei entsprechenden Vergleichen nicht berücksichtigt.

2.7 Statistik

Für die statistische Datenanalyse wurde JMP in der Version 11.2.0 (SAS) genutzt. Da sich die Größe der drei Gruppen, bestehend aus der Kontrollgruppe mit 847 Teilnehmern, der MPS Gruppe mit 70 Probanden und acht Teilnehmern, die die Kriterien für die Diagnose Parkinson erfüllten, asymmetrisch verhielt, wurde für nicht-kategorische Daten der Kruskal-Wallis-Test und für kategorische Daten der Chi-Quadrat-Test benutzt. Zur Feststellung von Unterschieden zwischen zwei Gruppen wurde entweder der „post-hoc Wilcoxon rank-sum“-Test oder der „Fisher exact“-Test verwendet. Für nicht-kategorische Daten wurde für die beschreibende Statistik der Median mit Minimum- bzw. Maximum- Werten verwendet und kategorische Daten als Anzahl mit Prozentwerten angegeben. Weil sich die Gruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht unterschieden und weil es einen Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und der Leistung in den kognitiven und motorischen Aufgaben gab, wurden die p-Werte dieser Datensätze mit einem logistischen Regressionsmodell angepasst.

Bei einem p-Wert kleiner als 0.05 wurden Unterschiede als signifikant eingestuft.

2.8 Eigene Arbeit innerhalb der TREND-Studie

2.8.1 Untersuchungszeitraum

Im Frühjahr 2012 untersuchte der Promovend ca. 400 Probanden im letzten Untersuchungsblock des ersten Follow-Ups an zwei der insgesamt acht TREND-Stationen. Diese Stationen waren die Anamnese- und die Feinmotorik-Station. Um beide Stationen jederzeit besetzen zu können, teilte sich der Promovend diese Aufgabe mit zwei Doktorandinnen. Pro Tag wurden entweder 16 oder 24 Teilnehmer untersucht, wobei der gesamte zeitliche Aufwand pro Station und pro Proband im Mittel 25 Minuten betrug.

2.8.2 Anamnese

Im Rahmen eines strukturierten Interviews wurde jeder Proband nochmals zu Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Bildung, Beruf, Suchtanamnese und RBD befragt. Für dieses Gespräch brachten die Probanden vorab ausgefüllte Fragebögen mit. Diese wurden zusammen mit den Teilnehmern überprüft und gegebenenfalls vervollständigt oder bei Verständnisproblemen korrigiert. Zudem wurden eine Visusprüfung, eine Überprüfung des Riechens mittels Riechbatterie (siehe Kapitel 2.4.3.1 Hyposmie)

und eine Untersuchung zur Diskrimination von Farben durch den Colour-Hue-Farbsehtest durchgeführt. Auf eine Beschreibung zur Durchführung der weiteren Tests wird an dieser Stelle verzichtet, da sich die Ergebnisse nicht in dieser Arbeit finden. Um Suizidalität bei vorliegender Depression zu erfassen, wurden die International Classification of Diseases 10th. Revision (ICD-10)-Kriterien der Depression abgefragt. Ein erfahrener Psychiater oder Psychologe stand im Falle einer potentiellen Gefährdung des Probanden jederzeit abrufbereit zur Verfügung.

2.8.3 Feinmotorik

Die Feinmotorik der Probanden wurde in verschiedenen Tests überprüft. Da diese Untersuchungen für die vorliegende Arbeit keine Relevanz haben, wird im Folgenden nur ein kleiner Überblick gegeben. Verwendet wurde das Q-Motor-Gerät (Mini-40, ATI Industrial Automation, NC, USA), welches ein präkalibrierter und temperaturkontrollierter Drucksensor ist. Beispielsweise wurde in einer Übung mit Hilfe der Drucksensoren der Anpressdruck von Daumen und Zeigefinger, der benötigt wird, um einen Gegenstand anzuheben, gemessen. Dabei wurden gleichzeitig über einen Beschleunigungssensor mögliche Zitterbewegungen, die beim Halten des Gegenstandes auftraten, ermittelt. In weiteren Tests wurden Taktgefühl, Gleichmäßigkeit und Schnelligkeit kleiner Bewegungen, z.B. Tippen mit dem Zeigefinger oder mit dem Fuß erfasst. Diese erhobenen Daten werden in der aktuellen Studie nicht verwendet.

2.8.4 Dateneingabe

Neben den Durchführungen der Untersuchungen an den Stationen Anamnese und Feinmotorik gehörte die Eingabe der erhobenen Datensätze einer vollständigen TREND-Runde (alle acht Untersuchungsstationen) von 100 Probanden in eine Access-Datenbank zu den Aufgaben des Promovenden.

2.9 Fremderhobene Daten in dieser Dissertation

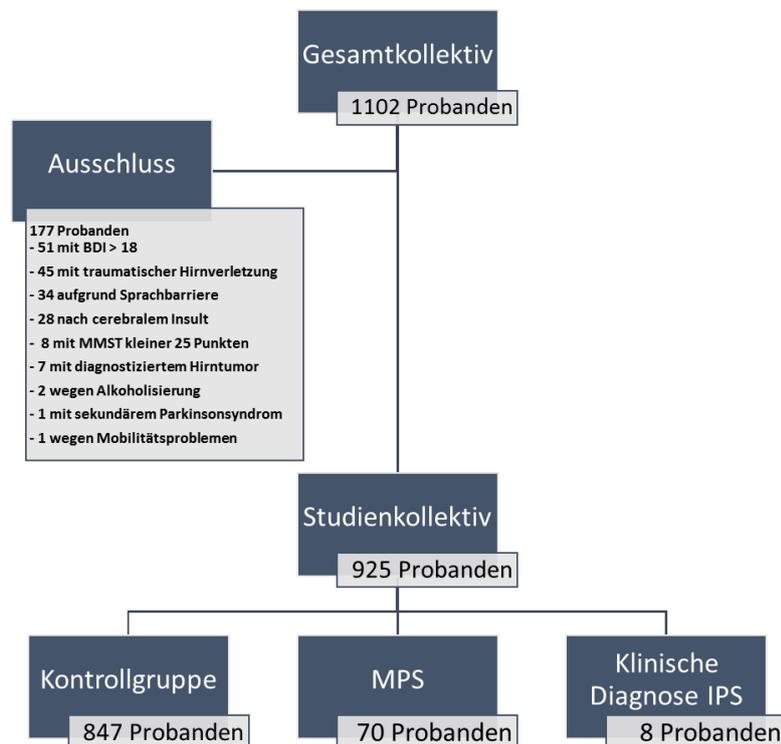
Der Trail-Making-Test, die Testung Mittels Pegboard und die TCS der Substantia nigra wurden von anderen Doktoranden durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung der Kohorten

Von ursprünglich 1102 Probanden wurden 925 in diese Analyse eingeschlossen. Insgesamt 177 Teilnehmer (siehe Abb. 4) wurden aufgrund von akuter schwerer Depression (51), traumatischen Hirnverletzungen in der Vergangenheit (45), Verständigungsproblemen (34), Zustand nach cerebralem Insult (28), auffälligem MMST (8), Hirntumoren (7), alkoholisiertem Erscheinen (2), sekundärem Parkinsonsyndrom (1) und Mobilitätsproblemen (1) ausgeschlossen. Die übrigen 925 Probanden wurden in drei Gruppen eingeteilt. Acht Probanden mit klinisch gesicherter IPS Diagnose wurden der PD-Gruppe zugeteilt. Probanden mit einem MPS-Score größer als zwei oder einem Tremor mit einem Wert größer gleich eins bildeten die MPS-Gruppe mit 70 Teilnehmern. Alle übrigen Personen bildeten die Kontrollgruppe mit 847 Probanden (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Übersicht über die Studiengruppen



BDI = Beck Depression Inventory; IPS = ideopathisches Parkinsonsyndrom, MMST = Mini mental state test;
MPS = mild parkinsonian signs

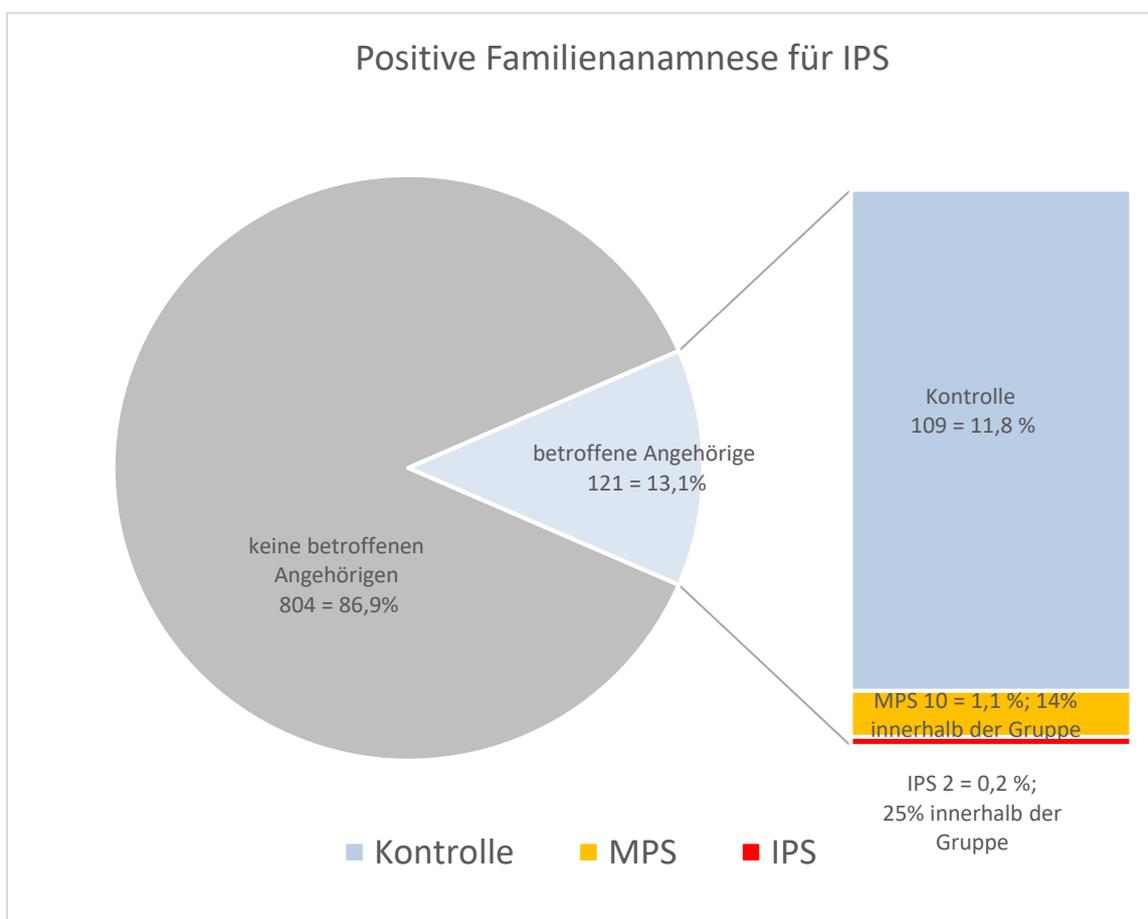
Von ursprünglich 1102 Probanden bildeten 925 Probanden das Studienkollektiv. 177 Teilnehmer wurden aufgrund von Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt.

3.2 Übersicht über das Studienkollektiv

3.2.1 Demographische Daten, Risikofaktoren und Prodromalmarker

In die Studie waren 925 Probanden eingeschlossen. Bezüglich der Risikofaktoren waren 492 Teilnehmer (53%) männlich, das durchschnittliche Alter betrug 65 Jahre (51- 83), 121 (13 %) berichteten von einer Parkinsonerkrankung im familiären Umfeld (siehe Abbildung 5) und 351 (44 %) zeigten im Rahmen der Untersuchungen eine hyperecho-gene Substantia nigra (siehe Abbildung 6).

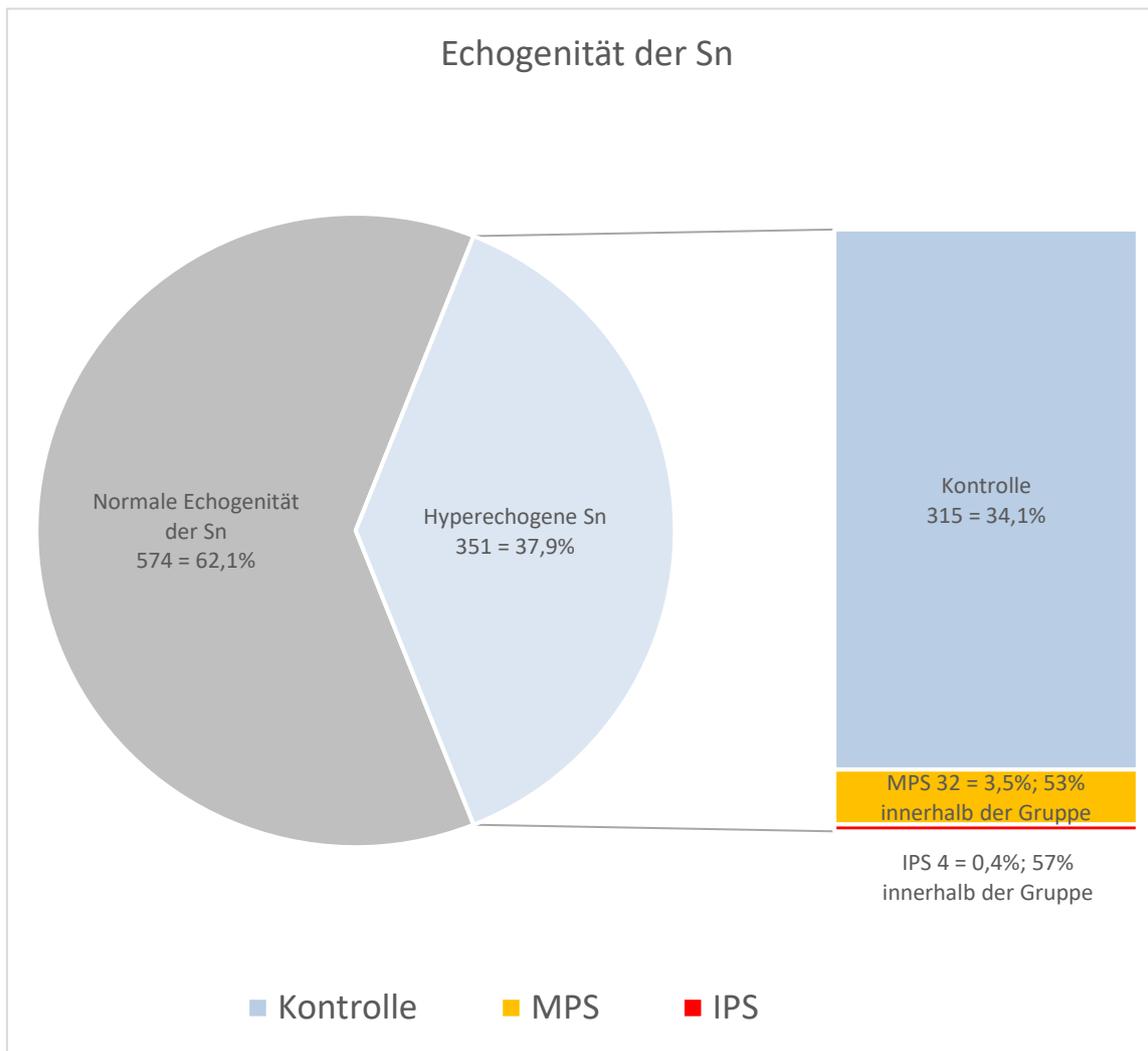
Abbildung 5: Verteilung der positiven Familienanamnese für ein IPS



IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; MPS = mild parkinsonion signs; x = Anzahl

Das Tortendiagramm zeigt die Verteilung der insgesamt 925 Teilnehmer mit mindestens einem Familienangehörigen mit einem IPS und den Prozentwerten der Gesamtverteilung und den Prozentangaben innerhalb der Subgruppen MPS und IPS

Abbildung 6: Verteilung der Echogenität der Sn

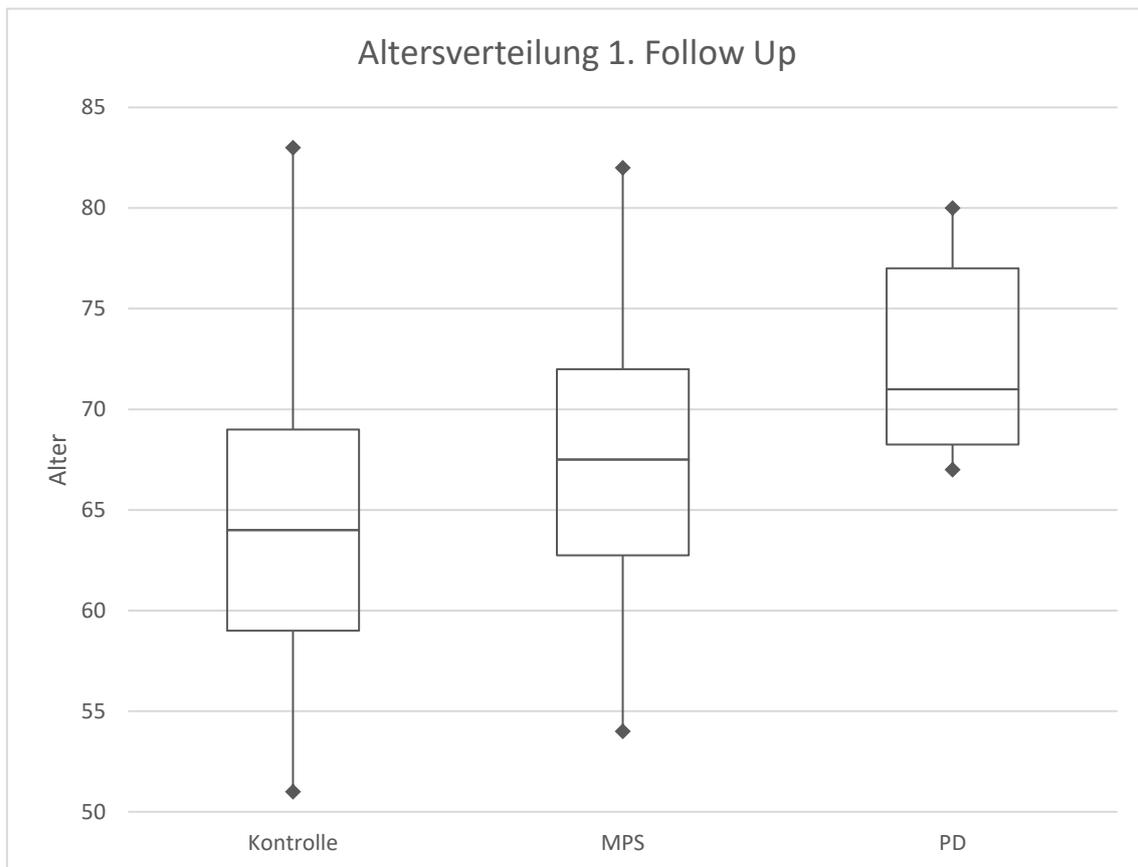


IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; MPS = mild parkinsonion signs; TCS = transkranielle Sonographie; Sn = Substantia nigra; x = Anzahl

Das Tortendiagramm zeigt die Verteilung der insgesamt 925 Teilnehmer mit der Verteilung der Echogenität der Substantia nigra im TCS und den Prozentwerten der Gesamtverteilung und den Prozentangaben innerhalb der Subgruppen MPS und IPS. Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Bis auf ein höheres Alter unterschieden sich die drei Subgruppen (Kontrollen, MPS und IPS) hinsichtlich der Risikofaktoren nicht signifikant (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Altersverteilung zum Zeitpunkt des 1. Follow Ups



Kontrolle zu MPS: $p = 0.002$; Kontrolle zu IPS: $p = 0.002$

Diese Abbildung zeigt einen Boxplot mit Mittelwert und Standardabweichung des Alters der Teilnehmer des 1. Follow Ups.

Hinsichtlich der Prodromalmarker fielen 198 Probanden (21 %) mit einer geringen bis mittelstarken Depression auf (siehe Abbildung 8), 73 (8 %) zeigten Auffälligkeiten im RBDSQ (siehe Abbildung 9) und 123 (14 %) hatten eine Störung der Geruchswahrnehmung (Hyposmie) (siehe Abbildung 10).

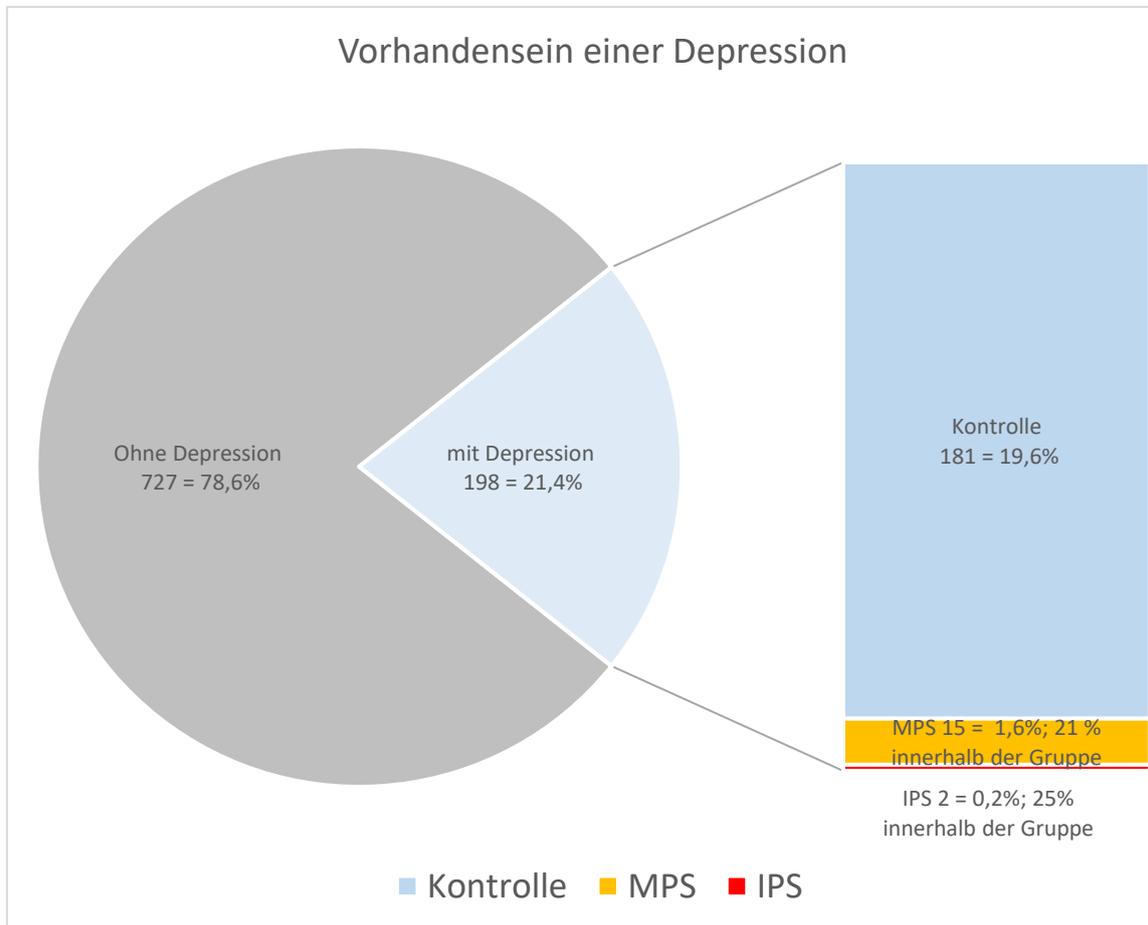
Es zeigten sich zwischen der Kontrollgruppe und der MPS-Gruppe signifikante Unterschiede. Eine RBD trat fast drei Mal so häufig in der MPS-Gruppe als in der Kontrollgruppe auf ($p = 0.001$), eine Hyposmie fast doppelt so häufig ($p = 0.037$).

Zwischen der MPS- und IPS-Gruppe ergab sich eine Verdreifachung in Bezug auf die Hyposmie ($p = 0.005$).

Die Kontrolle wies zur IPS-Gruppe Differenzen im RBD ($p = 0.001$) und in der Hyposmie ($p < 0.001$) auf. Der relative Anstieg der RBD ergab 760 %, der der Hyposmie 630 % (siehe Abbildung 12).

Im Vorhandensein einer Depression unterschieden sich die drei Gruppen nicht voneinander (siehe Tabelle 5).

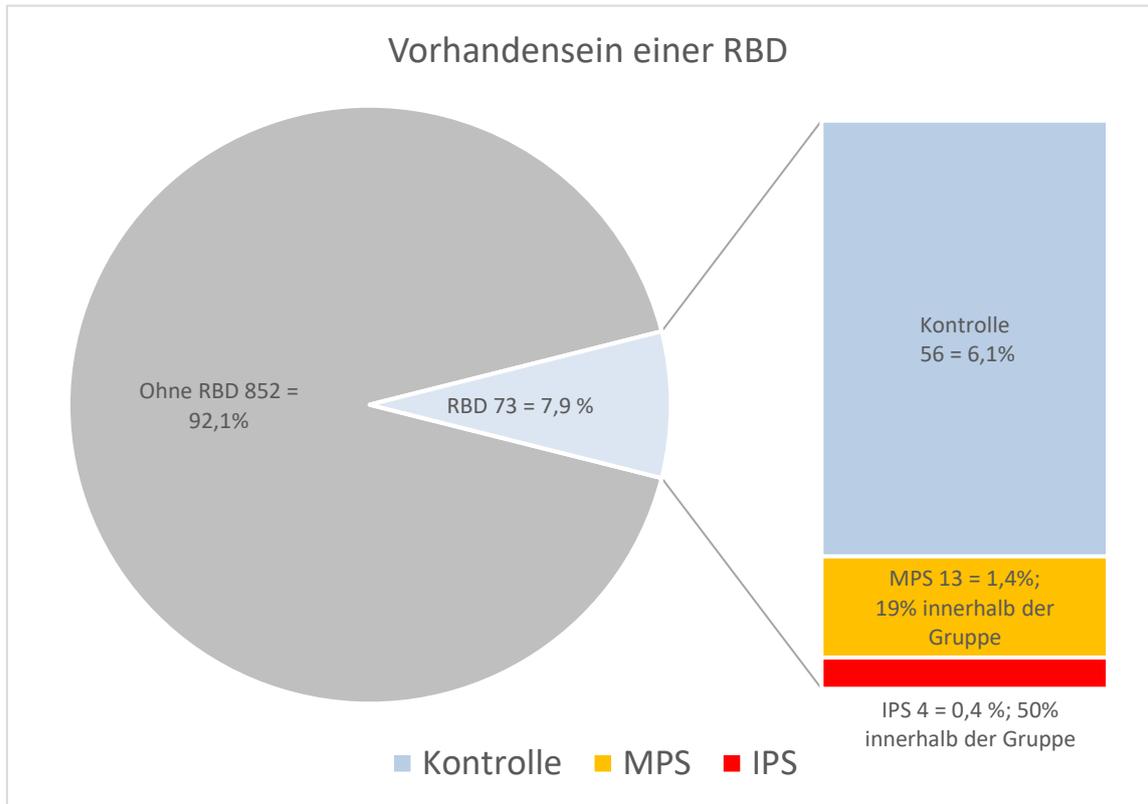
Abbildung 8: Übersicht über Vorhandensein einer Depression



IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; MPS = mild parkinsonion signs; x = Anzahl

Das Tortendiagramm zeigt die Verteilung der insgesamt 925 Teilnehmer mit Vorhandensein einer Depression und den Prozentwerten der Gesamtverteilung und den Prozentangaben innerhalb der Subgruppen MPS und IPS. Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

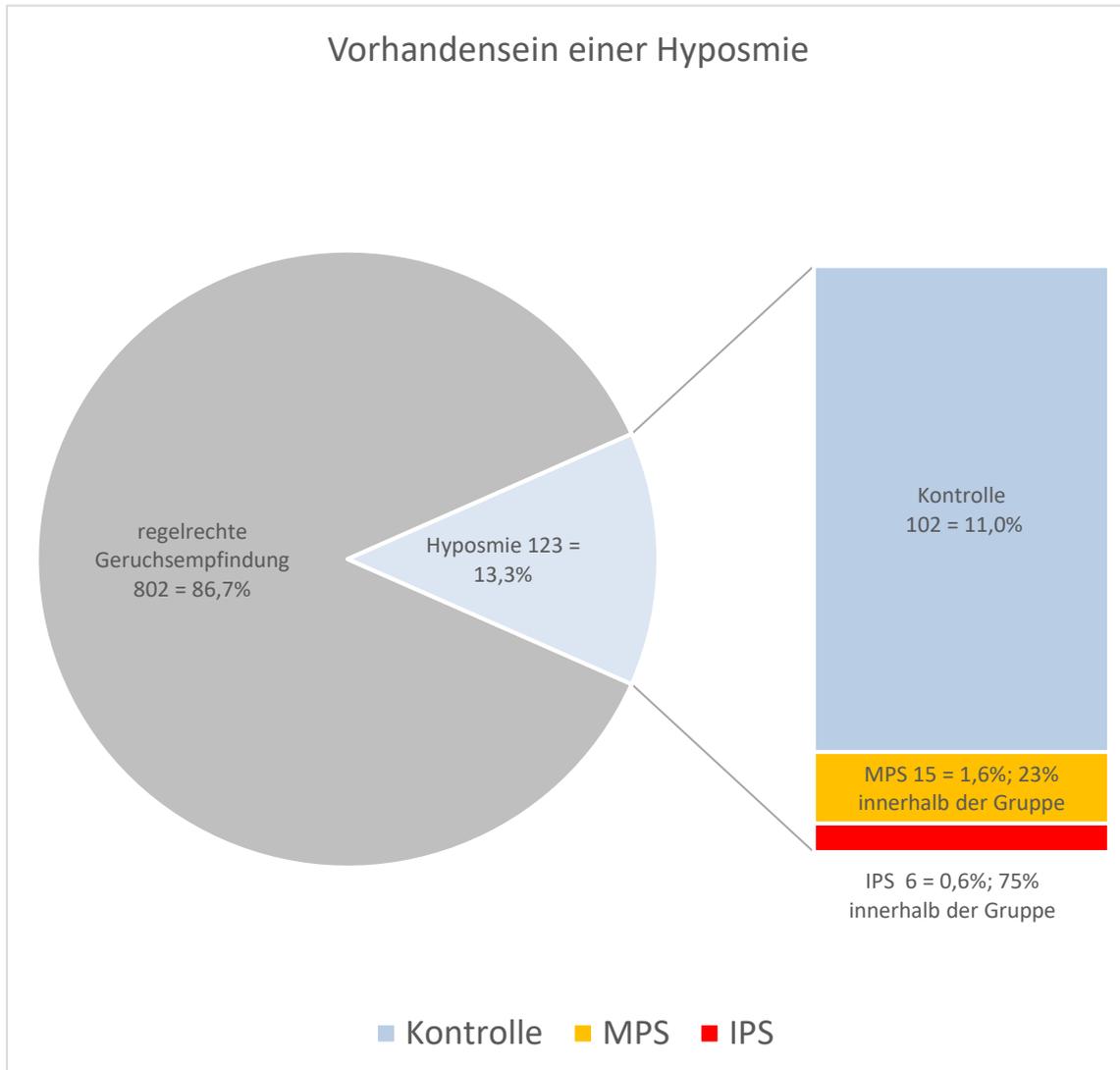
Abbildung 9: Vorhandensein einer RBD



IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; MPS = mild parkinsonion signs; RBD = rapid eye movement sleep behavior disorder; x = Anzahl

Das Tortendiagramm zeigt die Verteilung der insgesamt 925 Teilnehmer mit Vorhandensein einer RBD und den Prozentwerten der Gesamtverteilung und den Prozentangaben innerhalb der Subgruppen MPS und IPS. Die Kontrolle unterschied sich von der MPS-Gruppe und von der IPS-Gruppe signifikant voneinander mit $p < 0.001$. Die MPS-Gruppe unterschied sich nicht von der IPS-Gruppe.

Abbildung 10: Vorhandensein einer Hyposmie



IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; MPS = mild parkinsonion signs; x = Anzahl

Das Tortendiagramm zeigt die Verteilung der insgesamt 925 Teilnehmer mit Vorhandensein einer Hyposmie und den Prozentwerten der Gesamtverteilung und den Prozentangaben innerhalb der Subgruppen MPS und IPS. Die Kontrolle unterschied sich von der MPS-Gruppe ($p < 0.05$) und von der IPS-Gruppe ($p < 0.001$) signifikant voneinander. Die MPS-Gruppe unterschied sich von der IPS-Gruppe ($p < 0.01$).

Bezüglich des Mini Mental State-Tests (MMST) konnten signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen nachgewiesen werden.

Die Gruppen unterschieden sich nicht im Vergleich der absolvierten Bildungsjahre.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die demographischen Daten, Risikofaktoren und Prodromalmarker.

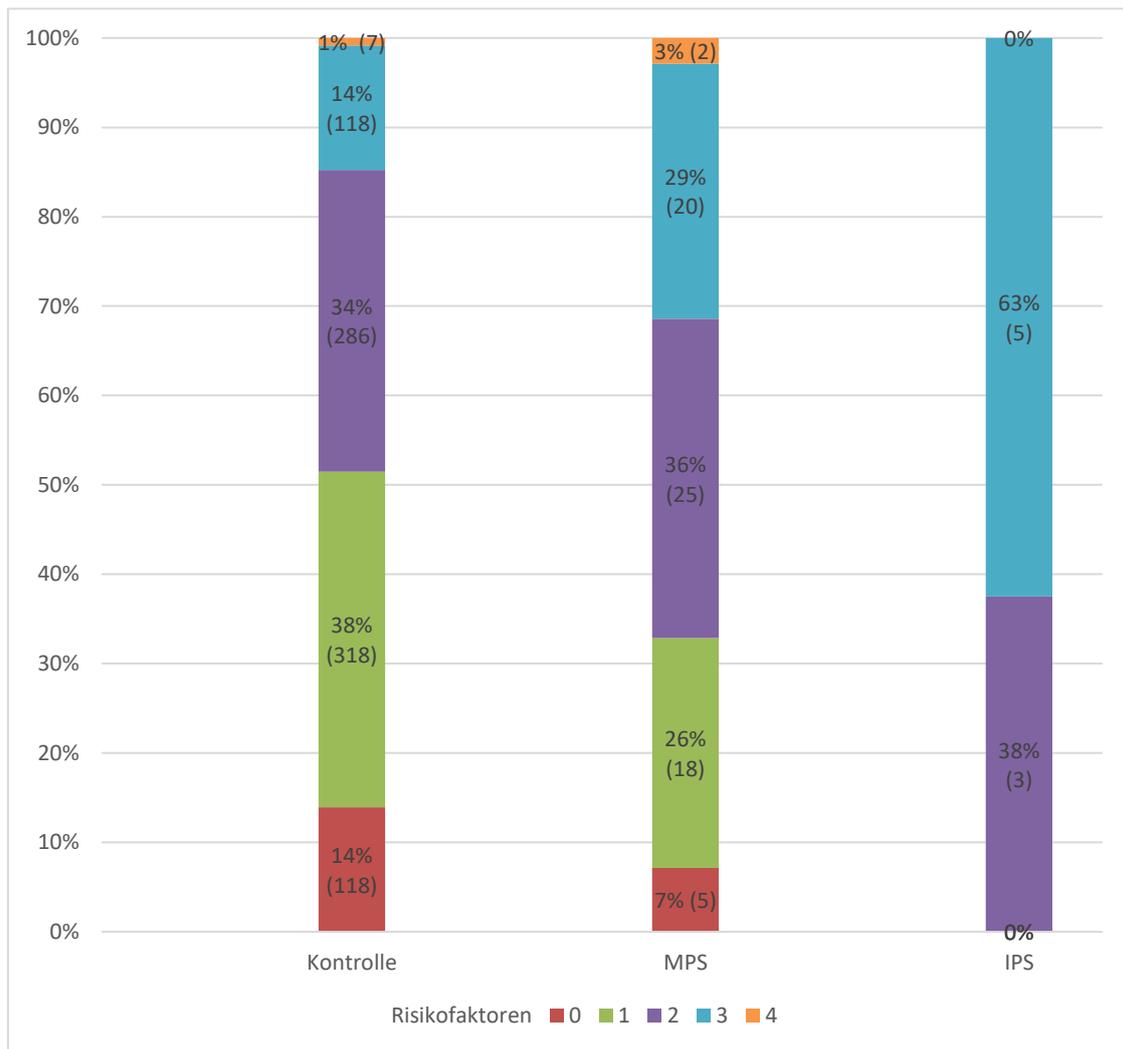
Tabelle 5: Demographische Daten, Risikofaktoren und Prodromalmarker

	Kontrolle (n = 847)	MPS (n = 70)	IPS (n = 8)	Gesamt (n = 925)
Risikofaktoren				
mittleres Alter	65 (51-83) ** ##	67 (54-82)	72 (67-80)	65 (51-83)
Männlich	440 (52 %)	45 (64 %)	7 (88 %)	492 (53 %)
positive Familienanamnese PD	109 (13 %)	10 (14 %)	2 (25 %)	121 (13 %)
hyperechogene Sn	315 (43 %)	32 (53 %)	4 (57 %)	351 (44 %)
Prodromalmarker				
Depression	181 (21 %)	15 (21 %)	2 (25 %)	198 (21 %)
RBD positiv	56 (7 %)*** ###	13 (19 %)	4 (50 %)	73 (8 %)
Hyposmie positiv	102 (12 %) * ###	15 (23 %) \$\$	6 (75 %)	123 (14 %)
Score MMST	28,51 (25-30) * ###	28,16 (25-30) \$\$	26,75 (26-29)	28,47 (25-30)
Bildungsjahre	14,45 (9-22)	13,86 (9-21)	13,88 (9-18)	14,40 (9-22)
Kontrolle vs. MPS: *p< 0.05; **p<0.01; ***p< 0.001				
Kontrolle vs. PD: #p< 0.05; ##p<0.01; ###p< 0.001				
MPS vs. PD: \$p< 0.05; \$\$p<0.01; \$\$\$p< 0.001				

(n) = Teilnehmerzahl; IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom; Sn = Substantia nigra; RBD = Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder; MMST = Mini Mental Status Examination

Von den 847 Probanden der Kontrollgruppe konnten 118 Teilnehmern (14 %) kein, 318 (38 %) ein, 286 (34 %) zwei, 118 (14 %) drei und sieben Teilnehmern (1 %) vier Risikofaktoren zugeordnet werden. Innerhalb der 70 Personen umfassenden MPS-Gruppe zeigte die Verteilung der Risikofaktoren, dass fünf Probanden (7 %) kein, 18 (26 %) einen, 25 (36 %) zwei, 20 (29 %) drei und zwei Probanden (3 %) vier Risikofaktoren zeigten. Im direkten Vergleich mit der Kontrolle verdoppelte sich der prozentuale Anteil an Personen, die mehr als drei Risikofaktoren in sich vereinten ($p < 0.001$). Dies zeigt, dass sich in der MPS-Gruppe deutlich mehr Risikofaktoren bündeln. Bei drei Probanden (38 %) der IPS-Gruppe konnten zwei und bei fünf Probanden (63 %) drei Risikofaktoren nachgewiesen werden (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Verteilung der Risikofaktoren



MPS = mild parkinsonian signs; IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; (x) = Anzahl der Probanden

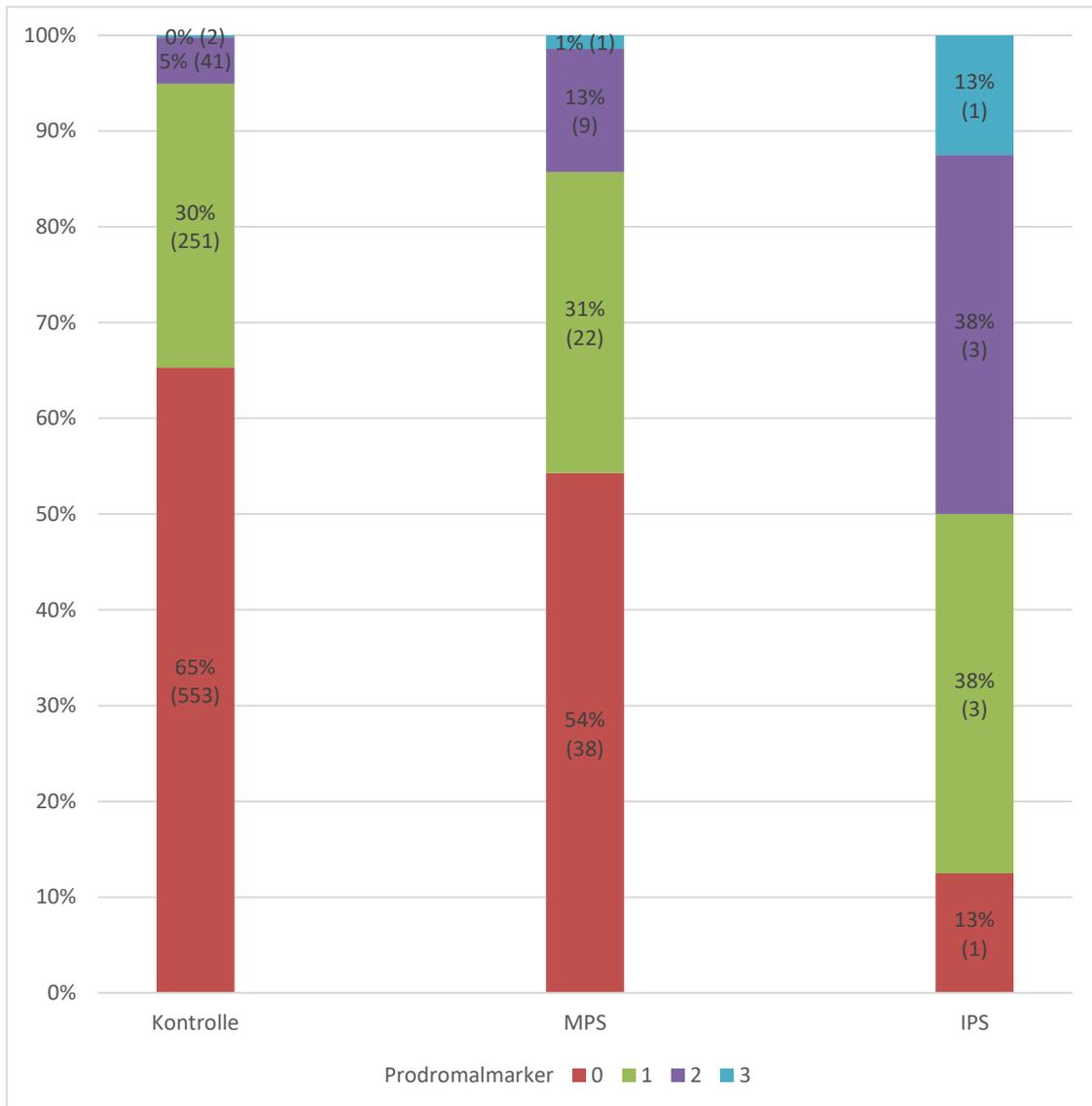
Stärke der Kontrolle = 847, der MPS-Gruppe = 80, der IPS-Gruppe = 8 Teilnehmer

Die y-Achse zeigt die prozentuale Verteilung der Probanden mit entsprechender farblicher Kodierung und Einteilung in die Häufigkeit der vorhandenen Risikofaktoren. Ausgehend von der Kontrollgruppe nimmt die Häufigkeit der Risikofaktoren innerhalb der MPS- und IPS-Gruppe deutlich zu.

In der Kontrollgruppe, bestehend aus 847 Probanden, zeigten 553 Teilnehmer (65 %) keine, 251 (30 %) einen, 41 (5 %) zwei und zwei Teilnehmer (0 %) drei Prodromalmarker. Die 70-Personen-Gruppe der MPSler setzte sich aus 38 Probanden (54 %) ohne, 22 (31 %) mit einem, neun (13 %) mit zwei und einem Probanden (1 %) mit drei Prodromalmarkern zusammen. Im direkten Vergleich zur Kontrolle ergibt dies fast eine Verdreifachung des Anteils an Personen, die in der MPS-Gruppe zwei oder mehr Prodromalmarker zeigten ($p= 0.002$). Hier wiederholt sich der Befund der Häufigkeit der

Risikofaktoren, dass sich die MPS-Gruppe im vermehrten Vorhandensein von Prodromalmarkern von der Kontrolle unterscheidet. Bei den acht Teilnehmern der IPS-Gruppe wurden bei einem Probanden (13 %) kein, bei drei (38 %) ein, bei drei (38 %) zwei und bei einem (13 %) drei Prodromalmarker gefunden. Als Hauptrisikofaktor zeigte sich männliches Geschlecht über alle drei Gruppen führend.

Abbildung 12: Verteilung der Prodromalmarker



MPS = Mild parkinsonian signs; IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; (x) = Anzahl

Stärke der Kontrolle = 847, der MPS-Gruppe = 80, der IPS-Gruppe = 8 Teilnehmer

Die y-Achse zeigt die prozentuale Verteilung der Probanden mit entsprechender farblicher Kodierung und Einteilung in die Häufigkeit der vorhandenen Prodromalmarker. Ausgehend von der Kontrollgruppe nimmt die Häufigkeit der Prodromalmarker innerhalb der MPS- und IPS-Gruppe deutlich zu.

Bei den Prodromalmarkern war innerhalb der Kontrollgruppe die Depression am weitesten verbreitet. Für die MPS- und IPS-Gruppe zeigte sich die Hyposmie am häufigsten als Prodromalmarker. Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 aufgearbeitet.

3.2.2 Komorbiditäten und Medikamente

Die Daten zu Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme wurden erhoben um mögliche Effekte und die Beeinflussung der Testergebnisse durch diese zu untersuchen.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Medikamenteneinnahme oder Komorbiditäten zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht über die Verteilung der Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme

	Kontrolle (n = 847)	MPS (n = 70)	IPS (n = 8)
Komorbiditäten			
Herzinsuffizienz	24 (3 %)	2 (3 %)	0 (0%)
Hypertonie	340 (40 %)	29 (41 %)	4 (50%)
Diabetes mellitus	61 (7 %)	7 (10 %)	0 (0%)
Herzrhythmusstörungen	96 (11 %)	9 (13 %)	0 (0%)
Herzinfarkt	26 (3 %)	3 (4 %)	0 (0%)
Koronare Herzerkrankung	36 (4 %)	5 (7 %)	0 (0%)
PAVK	50 (6 %)	3 (4 %)	0 (0%)
Hypercholesterinämie	374 (44 %)	35 (50%)	4 (50%)
Rheuma	67 (8 %)	6 (9 %)	0 (0%)
Arthrose	366 (43 %)	33 (47 %)	3 (38 %)
Künstliche Gelenke	60 (7 %)	6 (9 %)	1 (13 %)
Medikamente			
Gastrointestinal prokinetic drugs	2 (0 %)	1 (1 %)	0 (0%)
typische Neuroleptika	1 (0 %)	0 (0%)	0 (0%)
SSRI	26 (3 %)	5 (7 %)	0 (0%)
Cinnarzine	0 (0%)	1 (1 %)	0 (0%)

PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, SSRI = selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

(n) = Teilnehmerzahl; MPS = Mild parkinsonian Signs; IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom

3.3 Unterschiede zwischen Kontrollen, Probanden mit MPS und Parkinson Patienten in der Feinmotorik und der Kognition

3.3.1 Unterschiede im Trail-Making-Test (TMT)

Im primär motorischen Teil A des TMT zeigte sich hinsichtlich der benötigten Dauer zur Absolvierung nur zwischen der Kontroll- und der IPS-Gruppe ein signifikanter Unterschied ($p= 0.017$). Sonst unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander, wobei sich eine Verlangsamungstendenz der Mittelwerte der Kontrolle (38,01 Sekunden) über die MPS- (40,78 Sekunden) hin zur IPS-Gruppe (52,88 Sekunden) ergab. Im kognitiv anspruchsvolleren Teil B des TMT zeigten sich Unterschiede sowohl zwischen der Kontrollgruppe und den MPSlern ($p= 0.001$) als auch zwischen der Kontrollgruppe und der Parkinsongruppe ($p< 0.001$). Die MPS- und IPS-Gruppe unterschieden sich nicht. Absolut benötigten die Probanden, welche eine gesicherte Parkinson-Erkrankung hatten, am längsten (144,25 Sekunden), gefolgt von den Teilnehmern mit MPS (105,11 Sekunden). Die Kontrollgruppe beendete die Aufgabe am schnellsten (86,43 Sekunden).

Nach dem Herausrechnen der psychomotorischen Komponente mittels Differenz aus TMT B - TMT A zeigte sich ein Unterschied zwischen den Kontrollen und der MPS Gruppe (48,66 vs. 64,33 Sekunden $p< 0.001$) und den Kontrollen zur IPS-Gruppe (48,66 vs. 91,38 Sekunden $p<0.001$). Die Teilnehmer mit MPS unterschieden sich nicht von denen mit IPS. (siehe Tabelle 7 und Abbildung 13, dort sind die Werte zusätzlich mit Unterscheidung der Echogenität eingetragen).

Tabelle 7: Übersicht über TMT mit benötigter Zeit in Sekunden

	Kontrolle	MPS	IPS
TMT A (sec)	38,01 #	40,78	52,88
TMT B (sec)	86,43 ** ###	105,11	144,25
TMT B-A (sec)	48,66 *** ###	64,33	91,38

Kontrolle vs. MPS: *p<0.05; **p<0.01; *p<0.001**

Kontrolle vs. IPS: #p<0.05; ##p<0.01; ###p<0.001

TMT = Trailmaking Test; MPS= Mild parkinsonian signs; IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom; Sn- = normale Echogenität der Substantia nigra; Sn+ = hyperechogene Substantia nigra;

Ohne die Unterscheidung der Echogenität der Sn konnte ein signifikanter Unterschied im TMT A zwischen der Kontrolle und der IPS Gruppe nachgewiesen werden ($p < 0.05$). Im anspruchsvolleren TMT B konnte dies erneut nachgewiesen werden ($p < 0.001$), wobei zusätzlich ein Unterschied zwischen der Kontrolle und der MPS-Gruppe gefunden werden konnte. Bei Bildung der Differenz aus beiden Tests im TMT B-A waren die Unterschiede mit $p < 0.001$ für Kontrolle gegen MPS und Kontrolle gegen IPS nachweisbar. Ein Unterschied zwischen MPS- und IPS-Gruppe ergab sich nicht.

3.3.2 Unterschiede im Purdue Pegboard

Probanden mit MPS oder IPS benötigten über alle Tests (jeweils drei Durchgänge mit der linken Hand, rechten Hand und beidhändig) im Mittel länger um einen Stift auf dem Purdue Pegboard zu platzieren als die Kontrollgruppe (Kontrolle: 2,28 Sekunden/Stift, MPS: 2,47 Sekunden/Stift, IPS: 2,90 Sekunden/Stift; Kontrolle versus MPS und Kontrolle versus IPS: jedes $p < 0.001$). Jedoch unterschieden sich die MPS- und IPS-Gruppe bezogen auf die Geschwindigkeit nicht untereinander. Es zeigte sich jedoch auch hier ein Trend zur schlechteren Performance der IPS-Gruppe ($p = 0.079$) (siehe Tabelle 8 und Abbildung 14, dort sind die Werte zusätzlich mit Unterscheidung der Echogenität eingetragen).

Tabelle 8: Ergebnisse des Purdue Pegboard mit benötigter Zeit pro Pin

	Kontrolle	MPS	IPS
Sec/ Pin	2,28 *** ###	2,47	2,9

Kontrolle vs. MPS: *p<0.05; **p<0.01; *p<0.001**

Kontrolle vs. IPS: #p<0.05; ##p<0.01; ###p<0.001

MPS = Mild parkinsonian signs; IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom;

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrolle und der MPS- sowie der IPS-Gruppe nachgewiesen werden ($p < 0.001$). Ein Unterschied zwischen MPS- und IPS-Gruppe ergab sich nicht.

3.4 Einteilung der Kontrolle und Probanden mit MPS nach der Echogenität der Substantia nigra

Die gleichen Betrachtungen für den TMT und das Purdue Pegboard wurden unter dem Aspekt der Echogenität der Substantia nigra wiederholt. Dabei wurden die zwei bestehenden Gruppen der Kontrolle und MPS jeweils in Kontrolle Sn-, Kontrolle Sn+, MPS Sn- und MPS Sn+ anhand der Echogenität der Substantia nigra eingeteilt.

Bei einem Probanden der Parkinsongruppe konnte die Echogenität der Substantia nigra nicht bestimmt werden, so dass sich die IPS-Gruppe aus nur insgesamt sieben Probanden mit Unterscheidung Sn -/+ zusammensetzt. Aufgrund der geringen Gruppenstärke und der damit verbundenen verminderten Aussagekraft wurde auf eine statistische Subgruppenanalyse der IPS-Gruppe verzichtet. Die Werte der IPS-Untergruppen wurden der Vollständigkeit wegen in Abbildung 7 und 8 mit dargestellt.

3.4.1 TMT

Auch nach der Unterteilung der Kontrollgruppe und der MPS-Gruppe in Sn- bzw. Sn+ Subgruppen konnten keine Unterschiede innerhalb einer Gruppe oder im Subgruppenvergleich im TMT A festgestellt werden.

Im TMT B ergaben sich einzig Unterschiede zwischen den Kontrollen (Sn- und Sn+) zur MPS-Untergruppe mit Sn+ (Kontrolle Sn- zu MPS Sn+: $p=0.006$ und Kontrolle Sn+ zu MPS Sn+: $p=0.01$). Es gab keinen Unterschied zwischen Sn+ und Sn- innerhalb der Kontrollgruppe und innerhalb der MPS-Gruppe (Kontrollen $p=0.977$; MPS: 0.339). Unterschiede zwischen Kontrolle (Sn-/+) und MPS Sn- konnten nicht nachgewiesen werden. Absolut gesehen war das Ranking der im Mittel benötigten Zeiten: Kontrolle Sn- (84,66 Sekunden) < Kontrolle Sn+ (85,79 Sekunden) < MPS Sn- (92,79 Sekunden) < MPS Sn+ (106,94 Sekunden) < IPS Sn- (140 Sekunden) < IPS Sn+ (161 Sekunden).

Im TMT B-A konnten signifikante Unterschiede erneut nur zwischen den Kontrolluntergruppen (Sn- und Sn+) und der MPS-Gruppe Sn+ (Kontrolle Sn- zu MPS Sn+: $p=0.002$ und Kontrolle Sn+ zu MPS Sn+: $p=0.006$) gefunden werden. Unterschiede zwischen Kontrolle (Sn-/+) und MPS Sn- konnten nicht gefunden werden. Innerhalb den Kontroll- und MPS-Untergruppen gab es keine Unterschiede. Das Ranking der benötigten Mittelwerte blieb wie zuvor schon gesehen erhalten: Kontrolle Sn- (47,80 Sekunden) < Kontrolle Sn+ (48,17 Sekunden) < MPS Sn- (52,49 Sekunden) < MPS Sn+

(66, 67 Sekunden) < IPS Sn- (88 Sekunden) < IPS Sn+ (105 Sekunden). Übersicht über alle Ergebnisse liefern Tabelle 9 und Abbildung 13.

Tabelle 9: Übersicht TMT mit Angabe der benötigten Zeit in Sekunden (mit Differenzierung der Sn)

	Kontrolle		MPS		IPS	
	Sn-	Sn+	Sn-	Sn+	Sn-	Sn+
TMT A (sec)	38,10	37,57	40,30	40,27	52	56
TMT B (sec)	84,66 \$\$	85,79 §§	92,79	106,94	140	161
TMT B-A (sec)	47,80 \$\$	48,17 §§	52,49	66,67	88	105

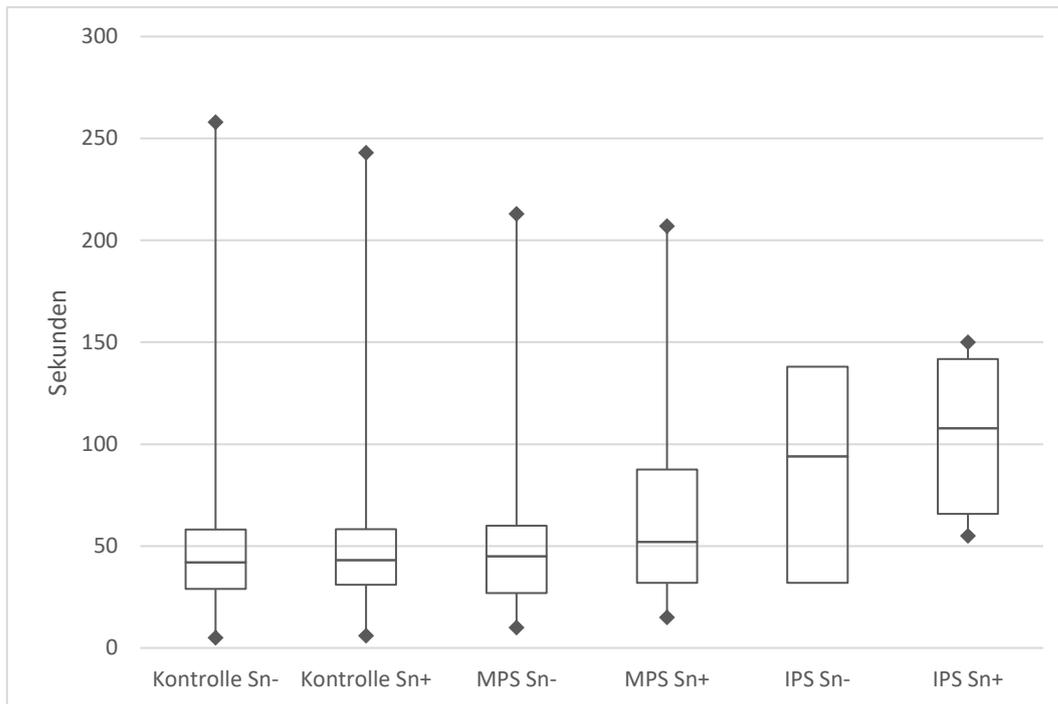
Kontrolle Sn- vs. MPS Sn+: \$p < 0.05; \$\$p < 0.01; \$\$\$p < 0.001

Kontrolle Sn+ vs. MPS Sn+: §p < 0.05; §§p < 0.01; §§§p < 0.001

TMT = Trailmaking Test; MPS = Mild parkinsonian signs; IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom; Sn- = normale Echogenität der Substantia nigra; Sn+ = hyperechogene Substantia nigra;

Mit Unterscheidung der Echogenität der Sn ließ sich kein Unterschied im TMT A mehr nachweisen. Im TMT B als auch im TMT B-A gab es Unterschiede zwischen der Kontrolle mit Sn- und der MPS-Gruppe Sn+ als auch zwischen der Kontrollgruppe mit Sn+ und der MPS-Gruppe Sn+. Die IPS-Gruppe wurde aufgrund der zu kleinen Gruppenstärke nicht mit in die Berechnungen nach Einteilung der Echogenität der Sn einbezogen.

Abbildung 13: Sekunden TMT B-A (mit Differenzierung Sn)



TMT = Trailmaking Test; MPS= Mild parkinsonian signs; IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom; Sn- = normale Echogenität der Substantia nigra; Sn+ = hyperechogene Substantia nigra;

Darstellung von Boxplots der Mittelwerte und der Minimal- und Maximalwerte für die einzelnen Subgruppen der Arbeit mit jeweiliger Unterteilung in Sn- und Sn+ für die Differenz aus dem TMT B-A.

3.4.2 Purdue Pegbord

Wird die Hyperechogenität der Substantia nigra (Sn-/+) als weiteres Unterscheidungsmerkmal hinzugezogen, so zeigt sich auch hier eine zunehmende Verlangsamung für die im Mittel benötigte Zeit einen Stift zu platzieren mit erhöhter Echogenität und Zunahme der motorischen Auffälligkeiten. Innerhalb einer Gruppe waren die Probanden mit Sn+ langsamer als die mit Sn- (Kontrolle Sn- 2,25 Sekunden pro Stift, Kontrolle Sn+ 2,31 Sekunden pro Stift, MPS Sn- 2,36 Sekunden pro Stift, MPS Sn+ 2,57 Sekunden pro Stift, IPS Sn- 3,01 Sekunden pro Stift und IPS Sn+ 3,05 Sekunden pro Stift).

In den beiden Kontrollgruppen ergab sich ein Trend im Unterschied in Bezug auf die Geschwindigkeit (Kontrolle Sn- zu Kontrolle Sn+: $p=0.050$), welcher jedoch innerhalb der MPS-Gruppe (MPS Sn- zu MPS Sn+: $p=0.053$) knapp nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Es konnte keine Differenz zwischen Kontroll Sn+ und MPS Sn- gefunden werden ($p=0.944$). Ebenso ergab sich kein Unterschied zwischen Kontroll Sn- und

MPS Sn- ($p= 0.312$). Signifikante Unterschiede zeigten erneut Kontroll Sn- zu MPS Sn+ ($p<0.001$) und Kontroll Sn+ zu MPS Sn+ ($p= 0.003$). Zusammengefasst finden sich die Ergebnisse in Tabelle 10 und Abbildung 14.

Tabelle 10: Ergebnisse des Purdue Pegboard mit Unterscheidung der Echogenität der Sn

	Kontrolle		MPS		IPS	
	Sn-	Sn+	Sn-	Sn+	Sn-	Sn+
Sec/ Pin	2,25 + \$\$\$	2,21 §§§	2,37	2,57	3,01	3,05

Kontrolle Sn- vs. Kontrolle Sn+: + $p< 0.05$; ++ $p<0.01$; +++ $p< 0.001$

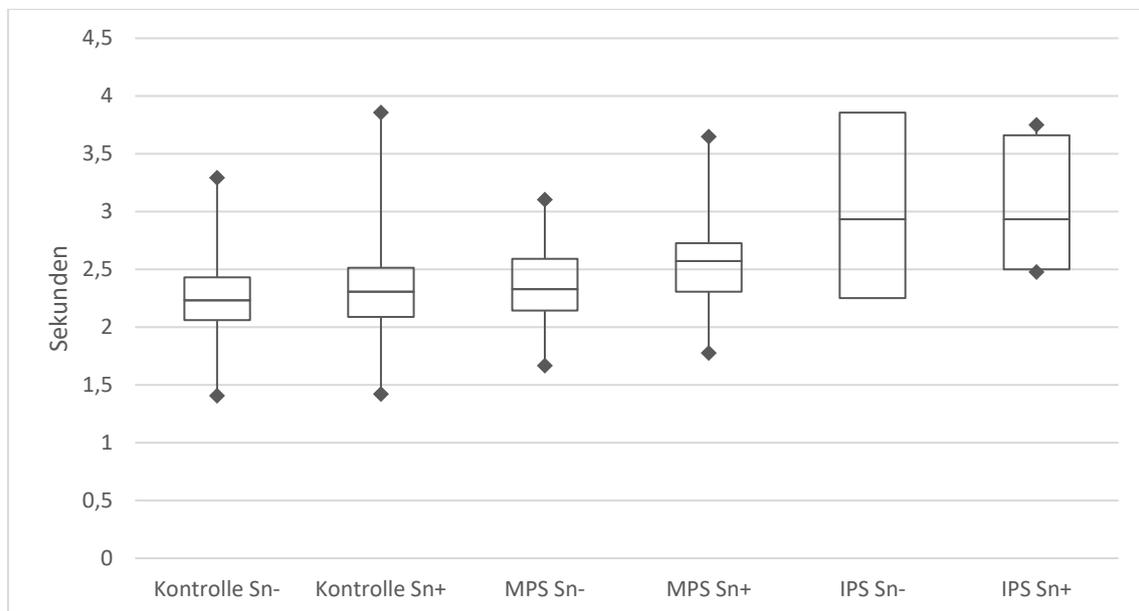
Kontrolle Sn- vs. MPS Sn+: \$ $p< 0.05$; \$\$ $p<0.01$; \$\$\$ $p< 0.001$

Kontrolle Sn+ vs. MPS Sn+: § $p< 0.05$; §§ $p<0.01$; §§§ $p< 0.001$

MPS = Mild parkinsonian signs; IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; Sn- = normale Echogenität der Substantia nigra, Sn+ = hyperechogene Substantia nigra;

Mit Unterscheidung der Echogenität der Sn konnte eine Abgrenzung innerhalb der Kontrollgruppe erfolgen ($p< 0.05$). Ebenfalls fand sich ein Unterschied zwischen der Kontrolle mit Sn- und der MPS-Gruppe mit Sn+ ($p< 0.001$) sowie zwischen der Kontrolle mit Sn+ und der MPS-Gruppe mit Sn+. Die IPS-Gruppe wurde aufgrund der zu kleinen Gruppenstärke nicht in die Berechnungen nach Einteilung der Echogenität der Sn einbezogen.

Abbildung 14: Übersicht Purdue Board (Sekunden pro Pin und Unterscheidung der Echogenität der Sn)



MPS = Mild parkinsonian signs; IPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; Sn- = normale Echogenität der Substantia nigra, Sn+ = hyperechogene Substantia nigra

Auftragen von Boxplots der Mittelwerte und der jeweiligen Minimal- und Maximalwerte für die benötigte Zeit in Sekunden um einen Pin auf dem Purdue Board zu platzieren.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Probanden mit MPS vereinten relativ betrachtet mehr Risikofaktoren und Prodromalmarker auf sich als die Kontrollgruppe. Dabei ist der häufigste Risikomarker männliches Geschlecht und der häufigste Prodromalmarker die Hyposmie. Damit ähnelt die MPS-Gruppe der IPS-Gruppe. Einzelne Gruppenunterschiede in Bezug auf Risikofaktoren und Prodromalfaktoren zwischen Kontrolle und MPS konnten hinsichtlich des Alters, RBD, Hyposmie und MMST gefunden werden.

Im TMT A (primär motorisch) unterschieden sich nur die Kontroll- von der IPS-Gruppe. Im TMT B (motorisch und kognitiv) und TMT B-A (primär kognitiv) ergaben sich Differenzen zwischen Kontrolle und MPS sowie Kontrolle zu IPS.

Im Purdue Pegboard wurden Unterschiede zwischen Kontrolle zu MPS und Kontrolle zu IPS nachgewiesen.

Bei zusätzlicher Berücksichtigung des Risikofaktors der Hyperechogenität der Substantia nigra zeigten sich differenziertere Ergebnisse:

Im TMT A unterschieden sich die Subgruppen nicht mehr voneinander. Im gemischten TMT B und im TMT B-A ergaben sich Unterschiede zwischen den Kontrollgruppen Sn-/+ und der MPS-Gruppe Sn+. Die Subgruppen der Kontrolle (Sn- und Sn+) zeigten sich homogen mit den Probanden mit MPS Sn-. Es konnten keine Unterschiede innerhalb der Subgruppen (Sn- und Sn+) von Kontrolle und MPS festgestellt werden.

Für das Purdue Pegboard ergaben sich erneut Unterschiede zwischen den Kontrollgruppen Sn-/+ und der MPS-Gruppe Sn+. Zusätzlich konnte innerhalb der Kontrollsubgruppe eine Differenz zwischen Sn- und Sn+ nachgewiesen werden. Es kam zu keiner Unterscheidung zwischen der Kontrolle (Sn- und Sn+) und MPS Sn-. Es ergaben sich keine Auffälligkeiten innerhalb der MPS-Subgruppen.

4 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, eine Antwort auf die Frage zu finden, ob es sich bei den leichtgradig motorisch auffälligen Probanden (MPS-Gruppe) um ein Zeichen des normalen Alterns, um ein Frühstadium einer idiopathischen Parkinsonerkrankung oder eines Parkinsonsyndroms handelt. Es konnte gezeigt werden, dass Probanden der MPS-Gruppe mehr Risiko- und auch Prodromalmarker im Vergleich zur Kontrolle aufwiesen. Eine Kombination der Prodromalmarker MPS und RBD und des Risikofaktors der Echogenität der Sn definiert eine Gruppe mit schlechter motorischer und kognitiver Leistung (siehe Tabellen 9 und 10). Dies findet aktuell auch Beachtung in der Definition eines Prodromalstadiums eines IPS [107].

Ein direkter Hinweis auf einen Krankheitswert des Prodromalmarkers MPS für noch gesunde Teilnehmer der Studie ließ sich innerhalb dieser Kohorte (noch) nicht nachweisen.

Dies kann u.a. an dem frühen Beobachtungszeitpunkt der Studie (erstes Follow-Up) und der Tatsache, dass zu wenige Personen der IPS-Gruppe angehörten um belastbare Vergleiche zwischen diesen Gruppen zu ziehen. Jedoch lassen sich Tendenzen hinsichtlich eines möglichen Krankheitswertes erkennen, besonders, wenn man die Gruppe der motorisch auffälligen Personen (MPSler) nochmals mit einem Risikofaktor, der Echogenität der Substantia nigra, unterteilt und diese Subgruppen miteinander vergleicht. So ließen sich in der Kombination aus MPS und der Echogenität der Substantia nigra Unterschiede im Purdue Pegboard zwischen der Kontrolle und der MPS-Gruppe nachweisen. Eine generelle schlechtere Performance im TMT der Teilnehmer der Studie der Kontrolle zur MPS- zur IPS-Gruppe konnte innerhalb dieser Arbeit belegt werden. Bei Hinzunahme des Risikofaktors Hyperechogenität der Substantia nigra wurden diese Tendenzen weiter verstärkt.

Andere Analysen der TREND-Daten zeigten bereits eine Häufung von Risikofaktoren und Prodromalmarkern in Personen, welche von MPS oder IPS betroffen sind im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen [108] [109] [68]. Auch in dieser Studie vereinen Probanden mit MPS und IPS mehr Prodromal- und Risikofaktoren in sich als die Kontrollgruppe. Auch konnte gezeigt werden, dass sich die Gruppe der MPSler hinsichtlich der Häufung der Risiko- und Prodromalmarker mit der Gruppe der IPSlern

ähnelt. Gerade die Personen, welche nicht nur in die MPS-Gruppe mit ersten motorischen Auffälligkeiten eingestuft wurden, sondern gleichzeitig auch mehrere Prodromal- und Risikofaktoren aufzeigen, könnten sich in einem frühen Stadium einer neurodegenerativen Erkrankung befinden. Bei den Probanden, welche nur wenige Prodromal- oder Risikofaktoren aufzeigen, könnte es sich hingegen um einen normalen Alterungsprozess handeln.

Im Sinne der frühzeitigen Identifikation von Menschen, welche an einer möglichen Neurodegeneration erkrankt sind, sollten die Personen, welche eine Kombination von MPS, Echogenität der Substantia nigra und RBD aufzeigen, besondere Aufmerksamkeit genießen. Diese Personen vereinen motorische Auffälligkeiten mit dem bisher am stärksten korrelierenden Risikofaktor für ein IPS, nämlich der Echogenität der Sn als auch dem stärksten korrelierenden Prodromalmarker für ein IPS, der RBD [91] [110]. Im Zuge von aktuellen Diskussionen zu neuen Definitionen des IPS und der Abgrenzung zwischen IPS und anderen Parkinsonsyndromen, wie z.B. der Multiplen Systematrophie, könnten die Beobachtungen von Personengruppen mit bestimmten Konstellationen von Risiko- und Prodromalmarkern vielleicht zum besseren Verständnis der verschiedenen Parkinsonsyndrome und deren Unterteilung und Einordnung helfen [111].

Die Beantwortung der Frage, ob die motorischen Auffälligkeiten der MPS-Gruppe dem natürlichen Alterungsprozess geschuldet sind oder ob es sich um ein Frühzeichen einer Neurodegeneration handelt, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher beantwortet werden. Es sprechen viele Indizien in dieser Studie dafür, dass in der Kombination des Prodromalmarkers der motorischen Auffälligkeiten und des Risikofaktors der Echogenität der Sn eine Gruppe mit erhöhtem Risiko an einem Parkinsonsyndrom zu erkranken identifiziert werden kann. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer hyperechogenen Substantia nigra könnten auch leichtgradige motorische Auffälligkeiten als pathologisch und relevant eingestuft werden.

In der Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Teilnehmer der Kontrollgruppe von der MPS- und IPS-Gruppe hinsichtlich ihrer feinmotorischen (Purdue Pegboard) und

kognitiven Fähigkeiten (TMT B-A) unterscheiden. Es konnte jedoch kein Unterschied zwischen MPS- und IPS-Gruppe in diesem Zusammenhang gefunden werden.

Eine Interpretation dieses Ergebnisses ist, dass Probanden, die primär motorische Defizite im motorischen Teil des UPDRS zeigen, zusätzlich schon diskrete Einbußen in Kognition und Feinmotorik aufweisen. Im Zusammenhang mit dem Verständnis von neurodegenerativen Erkrankungen und ihrem langsamen Entstehen und ihrer Ausbreitung (wie z.B. von Braak postuliert wird) kann ein MPS als erstes Anzeichen eines Parkinsonsyndroms wahrgenommen und bei weiteren Auffälligkeiten in Kognition und Feinmotorikstörungen auch als krankheitsrelevant eingestuft werden. Untermauert wird dies, wenn die Echogenität der Substantia nigra als bisher größter relativer Risikofaktor mit beobachtet wird [85]. Hier zeigen sich innerhalb dieser Studie signifikante Unterschiede sowohl zwischen der komplett unauffälligen Kontrollgruppe und der Kontrollgruppe mit Sn+ als auch der MPS-Gruppe mit dem Merkmal Sn+. Hieraus lässt sich vorsichtig folgern, dass sich das Vorliegen einer hyperechogenen Substantia nigra bei gleichzeitigem Vorhandensein erster motorischer Auffälligkeiten in schlechteren kognitiven Leistungen und motorischen Fähigkeiten widerspiegeln und somit ein Hinweis auf ein Frühstadium einer neurodegenerativen Erkrankung sein kann.

Umgekehrt liefert diese Studie keinen Hinweis auf ein schlechteres Abschneiden der Probanden in den Tests bei alleinigem Vorliegen einer hyperechogenen Substantia nigra. Zwar konnte im Purdue Pegboard ein Unterschied zwischen Kontrollen ohne Hyperechogenität zu Kontrollen mit hyperechogener Substantia nigra gefunden werden, jedoch ist dieser Vergleich nur auf einem schwachen Signifikanzniveau evident.

Der Trend zur schlechteren kognitiven und motorischen Performance der einzelnen Untergruppen, beginnend mit den besten Leistungen der Kontrolle Sn- bis zu den schlechtesten Leistungen der IPS Sn+ Gruppe, kann aktuell nicht mit Cut-off-Werten in den einzelnen Tasks verknüpft werden. Eventuell können zukünftige Studien diese Cut-off-Werte nachliefern und damit ein wichtiges Werkzeug zur klinischen Erkennung von Neurodegeneration sein. Ein Schlüssel könnte die Einteilung in weitere Subgruppen sein. Es wird sich zeigen, ob die Hauptrisikogruppe für die Entwicklung eines IPS aus der Gruppe der MPSler mit einer hyperechogenen Substantia nigra und gleichzeitigem Vorliegen einer RBD entsteht. Die Aufgliederung und Vergleiche diesbezüglich wurden

in dieser Arbeit nicht untersucht, sollten jedoch in einer zukünftigen Abhandlung erfolgen.

Unabhängig von den Ergebnissen dieser Arbeit ist die Diagnose der Parkinsonerkrankung und die Einteilung des IPS in Subgruppen aktuell Gegenstand lebhafter Diskussion. Die MDS hat in einem Diskussionspapier von 2014 über ein Festhalten an den „alten“ Kriterien und neuen Aspekten referiert und Vorschläge zum Goldstandard der Diagnostik verfasst und diese 2015 veröffentlicht [8] [107]. Hier fließen sowohl neue Erkenntnisse über Bio- und Prodromalmarker, die klinische Manifestation als auch die Frage der Ausbildung einer Demenz mit ein [111].

Da der genaue Pathomechanismus und auch das auslösende Nox/Agens für die Ausbildung eines IPS oder eines Parkinsonsyndroms noch nicht identifiziert sind, ist das Verständnis der Erkrankungen noch sehr eingeschränkt. In dieser Arbeit wurden ausschließlich Risiko- und Prodromalmarker der Probanden erfasst und gruppiert verglichen, um das mögliche Vorliegen einer zukünftigen neurodegenerativen Erkrankung zu erkennen.

Ein Schwachpunkt der Studie ist der sehr frühe Beobachtungszeitpunkt (Baseline und erstes Follow-up) und die zu kleine Gruppe der an einem idiopathischen Parkinsonsyndrom erkrankten Probanden. So wurde in dieser Studie auf Vergleiche mit der Unterscheidung der Echogenität der Substantia nigra der IPS-Gruppe verzichtet. Besondere Aufmerksamkeit sollte zukünftigen Konvertierern innerhalb der Kontroll- und MPS-Gruppe gelten. Besonders dann, wenn weitere Prodromalmarker innerhalb einer Testperson neu hinzukommen (z.B., wenn eine noch gesunde Person der Kontrollgruppe eine RBD entwickelt).

Interessant für weitere Studien sind die Entwicklung von MPS bei der Sn+ Kontrolle, sowie die Konversion von MPS Sn+ zu einem IPS. Eine Vermutung wäre, dass ein Großteil der neuen IPS-Diagnosen Probanden mit MPS und Sn+ betrifft. Dies wurde in der Review „MDS Research Criteria for prodromal PD“ schon mit einer stark erhöhten „likelihood ration“ (LR) (likelihood rations beschreiben, wie sich ein Testresultat auf die Chance für das Vorliegen einer Krankheit auswirkt) erläutert. Sie berechnet sich aus Sensitivität und Spezifität. Bei einer $LR > 1$ nimmt das Risiko zu, bei einer $LR < 1$ ab. Für eine erhöhte Echogenität der Sn und das Vorliegen eines IPS wurde in dieser Studie

die LR mit 4,7, für eine RBD eine LR von 130 berechnet und ermöglicht dadurch eine Definition eines Prodromalstadiums [107].

Insbesondere Konvertierer der MPS- zur IPS-Gruppe könnten in der Zukunft einen besseren Aufschluss über die Bedeutung der Risikofaktoren und Prodromalmarker geben.

Die Einteilung der Echogenität der Substantia nigra ist prinzipiell mit jedem geeigneten Gerät zur transkraniellen Sonographie möglich. Jedoch hängt diese Untersuchung von der Erfahrung des Untersuchers ab. Auch muss mit dem verwendeten Gerät eine ausreichend große Kontrollgruppe untersucht sein, um Grenzwerte festzulegen. Somit wird diese Methode aktuell v.a. in Zentren durchgeführt, die regelmäßig transkranielle Sonographie durchführen.

Derzeit werden Verfahren entwickelt, die Echogenität der Sn objektiv zu quantifizieren. Sollten diese Methoden validiert werden, kann ein breiterer Einsatz möglich sein. Damit könnten, mit Informationen zu weiteren Risiko- und Prodromalmarkern, schnell größere Personengruppen identifiziert werden, welche sich in einem Frühstadium der Neurodegeneration befinden. Diese Gruppe könnte dann zum besseren Verständnis zur Entstehung von Neurodegeneration untersucht werden.

Eine weitere interessante Fragestellung im Zusammenhang mit der Echogenität der Substantia nigra, welche in dieser Arbeit nicht untersucht wurde, ist, ob es einen Zusammenhang mit der betroffenen Seite der Hyperechogenität (links, rechts, beidseits) und der Performance oder einem möglichen Krankheitswert gibt.

Da die TREND-Studie longitudinal angelegt ist, ist davon auszugehen, dass in den kommenden Jahren Daten von mehr Konvertierern zur Verfügung stehen, so dass viele der noch offenen Fragen beantwortet werden können.

5 Zusammenfassung

Mit der fortschreitenden Überalterung der Gesellschaft gewinnt die Früherkennung von Parkinsonerkrankungen sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung zunehmend an Bedeutung. Zu nennen sind hier u.a. die aktuellen Bestrebungen die Diagnosekriterien für IPS zu überprüfen, ggf. neu zu formulieren und ggf. neue Entitäten zu beschreiben. So wurden erst kürzlich neue Diagnosekriterien publiziert und Kriterien für die Diagnose in der Prodromalphase vorgeschlagen [19, 107].

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob es sich bei milden motorischen Auffälligkeiten (Mild Parkinsonian Signs (MPS)) um Zeichen des normalen Alterns oder eines Frühstadiums einer neurodegenerativen Krankheit handelt. Hierfür wurden Ergebnisse der 925 Probanden umfassenden TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration) hinsichtlich ihres Risikoprofils und dem Vorliegen möglicher Prodromalmarker und hinsichtlich eines motorischen Tests (Purdue Pegboard) und eines gemischten kognitiv-motorischen Tests (Trail-Making-Test) verglichen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Fragestellung, ob die motorischen Auffälligkeiten der MPS-Gruppe dem natürlichen Alterungsprozess geschuldet sind oder ob es sich um ein Frühzeichen einer neurodegenerativen Erkrankung handelt, zum jetzigen Zeitpunkt anhand der hier ausgewerteten (erstes Follow-Up) Tests der TREND-Studie nicht eindeutig beantwortet werden kann. Dies ist primär durch den noch frühen Beobachtungszeitpunkt der longitudinalen Studie und dem langsamen Verlauf der zur Parkinsonerkrankung führenden Neurodegeneration, die sich z.T. über Jahrzehnte erstreckt, sowie durch die noch zu kleine Vergleichs-Gruppe der an einem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) erkrankten Probanden begründet. Eben diese ist derzeit für zuverlässige statistische Aussagen, auch bzgl. möglicher Cut-Off-Werte, noch zu klein. Ein direkter Hinweis auf einen Krankheitswert des Prodromalmarkers MPS für noch gesunde Teilnehmer der Studie ließ sich innerhalb dieser Kohorte daher (noch) nicht nachweisen (Kapitel 4).

Dennoch sprechen schon zum jetzigen Zeitpunkt viele Indizien der betrachteten Studie dafür, dass mittels der Kombination der Prodromalmarker MPS und RBD (Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder) und des Risikofaktors der Echogenität der Substantia nigra (Sn) eine Gruppe mit erhöhtem Risiko an einem Parkinsonsyndrom zu erkranken identifiziert werden kann (vgl. die schlechtere motorische als auch kognitive Performance in den Tabellen 9 und 10).

Daher ist zu hoffen, dass die transkranielle Sonographie (TCS) ihren Weg in die klinische Praxis findet und das aktuelle Problem der Kalibrierung zur Erkennung der Echogenität der Sn für alle Ultraschallgeräte einheitlich gelöst wird.

Dies würde ermöglichen, Risikogruppen zu identifizieren und im Verlauf besser beobachten zu können. Aus diesen Informationen könnte ein besseres Verständnis der Entstehung des IPS gewonnen werden, was langfristig für die Entwicklung von, den Verlauf positiv beeinflussenden, Therapiestrategien hilfreich sein würde. Eventuell werden sich auch neue Krankheitsbilder in Form von Subtypen des IPS oder gar neuer Entitäten ergeben. Eine frühzeitigere Erkennung gefährdeter Personen, eine neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln, sollte Ziel weiterer Studien sein.

Einen ersten Schritt in diese Richtung werden zukünftige Ergebnisse der TREND-Studie hoffentlich liefern können: mit mehr Konvertierern werden bessere Beurteilungskriterien zur Unterscheidung, ob ein normaler Alterungsprozess oder eine Frühform einer neurodegenerativen Erkrankung vorliegt, erwartet. Langfristig besteht daher die Chance, dass die Ergebnisse der TREND-Studie dazu beitragen können, Neurodegeneration frühzeitiger zu erkennen und ggf. entsprechend zu therapieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Polymeropoulos, M.H., et al., *Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease*. *Science*, 1997. **276**(5321): p. 2045-7.
2. Kitada, T., et al., *Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism*. *Nature*, 1998. **392**(6676): p. 605-8.
3. Gilman, S., et al., *Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy*. *J Neurol Sci*, 1999. **163**(1): p. 94-8.
4. Steele, J.C., J.C. Richardson, and J. Olszewski, *Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia*. *Arch Neurol*, 1964. **10**: p. 333-59.
5. Mena, M.A. and J.G. de Yébenes, *Drug-induced parkinsonism*. *Expert Opin Drug Saf*, 2006. **5**(6): p. 759-71.
6. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 181-4.
7. Gibb, W.R. and A.J. Lees, *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988. **51**(6): p. 745-52.
8. Postuma, R.B., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(12): p. 1591-601.
9. de Rijk, M.C., et al., *Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. **62**(1): p. 10-5.
10. Univadis. *Krankenkassen-Daten deuten darauf hin, dass die Zahl der Parkinsonkranken in Deutschland massiv unterschätzt wird*. 2017; Available from: <https://www.univadis.de/viewarticle/krankenkassen-daten-deuten-darauf-hin-dass-die-zahl-der-parkinsonkranken-in-deutschland-massiv-unterschaetzt-wird-553293>.
11. Berardelli, A., et al., *Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease*. *Brain*, 2001. **124**(Pt 11): p. 2131-46.
12. Hong, M., J.S. Perlmuter, and G.M. Earhart, *Enhancement of rigidity in Parkinson's disease with activation*. *Mov Disord*, 2007. **22**(8): p. 1164-8.
13. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan*. *Mov Disord*, 2007. **22**(1): p. 41-7.
14. Sethi, K.D., *Clinical aspects of Parkinson disease*. *Curr Opin Neurol*, 2002. **15**(4): p. 457-60.
15. Kollensperger, M., et al., *Red flags for multiple system atrophy*. *Mov Disord*, 2008. **23**(8): p. 1093-9.
16. Horak, F.B., *Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls?* *Age Ageing*, 2006. **35 Suppl 2**: p. ii7-ii11.

17. Hunt, A.L. and K.D. Sethi, *The pull test: a history*. *Mov Disord*, 2006. **21**(7): p. 894-9.
18. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. *Neurology*, 1967, modifiziert 1987. **17**(5): p. 427-42.
19. Marsili, L., G. Rizzo, and C. Colosimo, *Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease*. *Front Neurol*, 2018. **9**: p. 156.
20. Gelb, D.J., E. Oliver, and S. Gilman, *Diagnostic criteria for Parkinson disease*. *Arch Neurol*, 1999. **56**(1): p. 33-9.
21. Au, W.L., et al., *Neuroimaging in Parkinson's disease*. *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): p. 241-8.
22. Bhattacharya, K., et al., *Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm*. *Arch Neurol*, 2002. **59**(5): p. 835-42.
23. Schrag, A., et al., *Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI*. *Neurology*, 2000. **54**(3): p. 697-702.
24. Tolosa, E., G. Wenning, and W. Poewe, *The diagnosis of Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2006. **5**(1): p. 75-86.
25. Brooks, D.J. and N. Pavese, *Imaging biomarkers in Parkinson's disease*. *Prog Neurobiol*, 2011. **95**(4): p. 614-28.
26. Pavese, N. and D.J. Brooks, *Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease*. *Biochim Biophys Acta*, 2009. **1792**(7): p. 722-9.
27. Braune, S., et al., *Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy*. *Neurology*, 1999. **53**(5): p. 1020-5.
28. Becker, G., et al., *Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study*. *Biol Psychiatry*, 1995. **38**(3): p. 180-4.
29. Berg, D., et al., *Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound*. *Neurology*, 1999. **53**(5): p. 1026-31.
30. Behnke, S., D. Berg, and G. Becker, *Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease?* *J Neurol*, 2003. **250 Suppl 1**: p. I24-7.
31. Stolz, E., von Reutern, G.M., *Physikalische und technische Grundlagen der Ultraschallanwendung*. 2. Auflage ed. *Ultraschall in der Neurologie*, ed. M. Kaps, von Reutern, G.M., Stolz, E., von Büdingen, H.J. 2005, Stuttgart: Thieme.
32. Berg, D., C. Siefker, and G. Becker, *Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings*. *J Neurol*, 2001. **248**(8): p. 684-9.
33. Walter, U., et al., *Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease*. *J Neural Transm*, 2002. **109**(2): p. 191-6.
34. Berg, D., et al., *Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury*. *Arch Neurol*, 2002. **59**(6): p. 999-1005.
35. Zecca, L., et al., *In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage*. *Mov Disord*, 2005. **20**(10): p. 1278-85.

36. Schweitzer, K.J., et al., *Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease*. J Neurol, 2007. **254**(5): p. 613-6.
37. Walter, U., et al., *Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism*. Mov Disord, 2004. **19**(12): p. 1445-9.
38. Ruprecht-Dorfler, P., et al., *Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease*. Neuroimage, 2003. **18**(2): p. 416-22.
39. Summerfield, C., et al., *Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study*. Arch Neurol, 2005. **62**(2): p. 281-5.
40. Maetzler, W. and J.M. Hausdorff, *Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2012. **27**(5): p. 627-33.
41. Maetzler, W., et al., *Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease*. PLoS One, 2012. **7**(3): p. e32240.
42. Iwanami, M., et al., *Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder*. Sleep Med, 2010. **11**(4): p. 361-5.
43. Liepelt-Scarfone, I., et al., *Relation of risk factors and putative premotor markers for Parkinson's disease*. J Neural Transm, 2011. **118**(4): p. 579-85.
44. Berg, D., et al., *Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly*. Mov Disord, 2010. **25**(10): p. 1464-9.
45. Liepelt, I., et al., *Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population*. Neurobiol Aging, 2011. **32**(9): p. 1599-606.
46. Walter, U., et al., *Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease*. Neurology, 2005. **64**(10): p. 1726-32.
47. Behnke, S., et al., *Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(3): p. 423-5.
48. Walter, U., et al., *Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes*. Neurology, 2003. **60**(1): p. 74-7.
49. Berg, D., et al., *Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging*. J Neurol, 1999. **246**(12): p. 1186-93.
50. Becker, G., et al., *Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings*. Int J Neuropsychopharmacol, 2001. **4**(1): p. 21-31.
51. Jost, W., *Diagnostik des Parkinsonsyndroms*. 2008: Uni-Med.
52. Singleton, A.B., et al., *alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease*. Science, 2003. **302**(5646): p. 841.
53. Zimprich, A., et al., *Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology*. Neuron, 2004. **44**(4): p. 601-7.
54. Breit, S., J.B. Schulz, and A.L. Benabid, *Deep brain stimulation*. Cell Tissue Res, 2004. **318**(1): p. 275-88.
55. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(2): p. 197-211.

56. Braak, H., et al., *Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen*. J Neural Transm, 2003. **110**(5): p. 517-36.
57. Braak, H., et al., *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. Cell Tissue Res, 2004. **318**(1): p. 121-34.
58. Lang, A.E. and J.A. Obeso, *Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough*. Lancet Neurol, 2004. **3**(5): p. 309-16.
59. Siderowf, A. and A.E. Lang, *Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions*. Mov Disord, 2012. **27**(5): p. 608-16.
60. Leentjens, A.F., et al., *Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study*. Mov Disord, 2003. **18**(4): p. 414-8.
61. Berendse, H.W. and M.M. Ponsen, *Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract*. J Neural Transm Suppl, 2006(70): p. 321-5.
62. Postuma, R.B., et al., *Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder*. Neurology, 2009. **72**(15): p. 1296-300.
63. Stern, M.B. and A. Siderowf, *Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted?* Mov Disord, 2010. **25 Suppl 1**: p. S89-93.
64. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity*. Brain, 1991. **114 (Pt 5)**: p. 2283-301.
65. Biglan, K.M. and B. Ravina, *Neuroprotection in Parkinson's disease: an elusive goal*. Semin Neurol, 2007. **27**(2): p. 106-12.
66. Lang, A.E., *The progression of Parkinson disease: a hypothesis*. Neurology, 2007. **68**(12): p. 948-52.
67. Hawkes, C.H., K. Del Tredici, and H. Braak, *Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2007. **33**(6): p. 599-614.
68. Gaenslen, A., et al., *The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2011. **26**(4): p. 653-8.
69. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
70. Remy, P., et al., *Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system*. Brain, 2005. **128**(Pt 6): p. 1314-22.
71. Costa, F.H., et al., *Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment*. Arq Neuropsiquiatr, 2012. **70**(8): p. 617-20.
72. Ross, G.W., et al., *Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2008. **63**(2): p. 167-73.
73. Factor, S.A., et al., *Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease*. Mov Disord, 1990. **5**(4): p. 280-5.
74. Romanets, S.R., et al., *Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2012. **27**(8): p. 996-1003.
75. Postuma, R.B., et al., *Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies*. Mov Disord, 2013. **28**(5): p. 597-604.
76. Baloh, R.W., S.H. Ying, and K.M. Jacobson, *A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people*. Arch Neurol, 2003. **60**(6): p. 835-9.
77. Louis, E.D., et al., *Parkinsonian signs in older people: prevalence and associations with smoking and coffee*. Neurology, 2003. **61**(1): p. 24-8.

78. Spiegel, J., et al., *FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2005. **20**(5): p. 552-61.
79. Lieberman, A., et al., *Dementia in Parkinson Disease*. *Ann Neurol*, 1979. **6**(4): p. 355-9.
80. Roberts, R.O., et al., *The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics*. *Neuroepidemiology*, 2008. **30**(1): p. 58-69.
81. Petersen, R.C., et al., *Mild cognitive impairment: ten years later*. *Arch Neurol*, 2009. **66**(12): p. 1447-55.
82. Goldman, J.G. and I. Litvan, *Mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Minerva Med*, 2011. **102**(6): p. 441-59.
83. Baba, Y., et al., *Gender and the Parkinson's disease phenotype*. *J Neurol*, 2005. **252**(10): p. 1201-5.
84. Siderowf, A., et al., *Risk factors for Parkinson's disease and impaired olfaction in relatives of patients with Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2007. **22**(15): p. 2249-55.
85. Berg, D., et al., *Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons*. *Arch Neurol*, 2011. **68**(7): p. 932-7.
86. Taylor, K.S., J.A. Cook, and C.E. Counsell, *Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(8): p. 905-6.
87. Van Den Eeden, S.K., et al., *Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity*. *Am J Epidemiol*, 2003. **157**(11): p. 1015-22.
88. Sato, K., et al., *Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations*. *Mov Disord*, 2006. **21**(9): p. 1384-95.
89. Simunovic, F., et al., *Evidence for gender-specific transcriptional profiles of nigral dopamine neurons in Parkinson disease*. *PLoS One*, 2010. **5**(1): p. e8856.
90. Noyce, A.J., et al., *Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease*. *Ann Neurol*, 2012. **72**(6): p. 893-901.
91. Berg, D., et al., *Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2013. **28**(2): p. 216-9.
92. Berg, D., J. Godau, and U. Walter, *Transcranial sonography in movement disorders*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(11): p. 1044-55.
93. Berg, D., et al., *Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2005. **20**(3): p. 383-5.
94. Spiegel, J., et al., *Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease*. *Brain*, 2006. **129**(Pt 5): p. 1188-93.
95. Marder, K., et al., *Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study*. *Neurology*, 1996. **47**(1): p. 155-60.
96. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results*. *Mov Disord*, 2008. **23**(15): p. 2129-70.
97. Louis, E.D., et al., *Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community*. *Neurology*, 2005. **64**(7): p. 1157-61.
98. Hummel, T., et al., *Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001. **110**(10): p. 976-81.

99. Stiasny-Kolster, K., et al., *The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument*. *Mov Disord*, 2007. **22**(16): p. 2386-93.
100. Beck, *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
101. Huber, H., *Transcranial sonography--anatomy*. *Int Rev Neurobiol*, 2010. **90**: p. 35-45.
102. Sterne, D.M., *The Purdue pegboard and MacQuarrie tapping and dotting tasks as measures of motor functioning*. *Percept Mot Skills*, 1969. **28**(2): p. 556.
103. Morris, J.C., et al., *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease*. *Neurology*, 1989. **39**(9): p. 1159-65.
104. L, M., *Orientation and Attention*. New York: Oxford University Press, pp. 335-384.
105. Drane, D.L., et al., *Demographic characteristics and normative observations for derived-trail making test indices*. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 2002. **15**(1): p. 39-43.
106. Ble, A., et al., *Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study*. *J Am Geriatr Soc*, 2005. **53**(3): p. 410-5.
107. Berg, D., et al., *MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(12): p. 1600-11.
108. Lerche, S., et al., *Reasons for mild parkinsonian signs - which constellation may indicate neurodegeneration?* *Parkinsonism Relat Disord*, 2015. **21**(2): p. 126-30.
109. Lerche, S., et al., *Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Cross-sectional findings in 992 individuals*. *PLoS One*, 2014. **9**(3): p. e92878.
110. Postuma, R.B., *Prodromal Parkinson's disease--using REM sleep behavior disorder as a window*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. **20 Suppl 1**: p. S1-4.
111. Berg, D., et al., *Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2014. **29**(4): p. 454-62.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TCS mit unterschiedlichen Befunden der Substantia nigra.....	12
Abbildung 2: Übersicht über den Ablauf der TREND-Studie.....	23
Abbildung 3: Übersicht über die Schallebenen der TCS.....	29
Abbildung 4: Übersicht über die Studiengruppen	35
Abbildung 5: Verteilung der positiven Familienanamnese für ein IPS.....	36
Abbildung 6: Verteilung der Echogenität der Sn	37
Abbildung 7: Altersverteilung zum Zeitpunkt des 1. Follow Ups.....	38
Abbildung 8: Übersicht über Vorhandensein einer Depression	39
Abbildung 9: Vorhandensein einer RBD.....	40
Abbildung 10: Vorhandensein einer Hyposmie	41
Abbildung 11: Verteilung der Risikofaktoren	43
Abbildung 12: Verteilung der Prodromalmarker.....	44
Abbildung 13: Sekunden TMT B-A (mit Differenzierung Sn).....	50
Abbildung 14: Übersicht Purdue Board (Sekunden pro Pin und Unterscheidung der Echogenität der Sn)	51

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typische Befunde der transkraniellen Sonographie bei unterschiedlichen Parkinsonsyndromen [51].....	13
Tabelle 2: verwendete Items des UPDRS Teil III (motorischer Teil) [13]	26
Tabelle 3: Geräteeinstellungen des Siemens ACUSON Antares für TCS	28
Tabelle 4: Übersicht über fehlende Werte der Datenerfassung	32
Tabelle 5: Demographische Daten, Risikofaktoren und Prodromalmarker.....	42
Tabelle 6: Übersicht über die Verteilung der Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme.....	45
Tabelle 7: Übersicht über TMT mit benötigter Zeit in Sekunden	47
Tabelle 8: Ergebnisse des Purdue Pegboard mit benötigter Zeit pro Pin	47
Tabelle 9: Übersicht TMT mit Angabe der benötigten Zeit in Sekunden (mit Differenzierung der Sn)	49
Tabelle 10: Ergebnisse des Purdue Pegboard mit Unterscheidung der Echogenität der Sn.....	51

9 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt.

Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen wurden von mir als solche gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurologie des UKT unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Daniela Berg (nun Leiterin der Neurologie am UKSH) durchgeführt.

Die Konzeption der Dissertation erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Stefanie Lerche, meiner Betreuerin, im Rahmen der TREND-Studie.

Ich habe während des 1. FU der TREND-Studie im Frühjahr 2012 zusammen mit zwei weiteren Promovenden die Feinmotorik- sowie die Anamnesestation betreut und die dort anfallenden Daten erhoben. Insgesamt wurden von uns zu gleichen Teilen ca. 400 Probanden eigenständig untersucht.

Zusätzlich wurden die gesamten Daten dieser Erfassungsrunde von mir und den zwei Promovenden in die Datenbank der TREND-Studie eingegeben.

Die statistische Auswertung erfolgte mit JMP und, nach Einarbeitung durch meine Betreuerin Dr. Stefanie Lerche, selbstständig.

Saarbrücken, den 13.08.2018

Daniel Holz

10 Danksagung

Ich bedanke mich bei meiner Betreuerin Dr. Stefanie Lerche und bei meiner Doktor Mutter Frau Prof. Dr. Daniela Berg für die überaus große Geduld und Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meiner Frau, die mich auch in Zeiten größter Motivationsflauten animierten diese Arbeit zu beenden.

11 Anhang

11.1 Rapid Eye Movement Sleep Behavior Screening Questionnaire

1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume. Ja – nein
2. Meine Träume haben des Öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt. Ja – nein
3. Die Traumhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein. Ja – nein
4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege. Ja – nein
5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe. Ja – nein
6. Bei mir treten oder traten während des Traumes folgende Erscheinungen auf:
 - laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen. Ja – nein
 - plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen, „Krämpfe“. Ja – nein
 - Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind (z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett). Ja – nein
 - um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille. Ja – nein
7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde. Ja – nein
8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern. Ja – nein
9. Mein Schlaf ist häufiger gestört. Ja – nein
10. Bei mir liegt/ lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns). Ja (welche?) – nein

11.2 Beck Depression Inventory II

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

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

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

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

E: 0 – Ich habe keine Schuldgefühle. 1 – Ich habe häufig Schuldgefühle. 2 – Ich habe fast immer Schuldgefühle. 3 – Ich habe immer Schuldgefühle.

F: 0 – Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein. 1 – Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden. 2 – Ich erwarte bestraft zu werden. 3 – Ich habe das Gefühl bestraft zu sein.

G: 0 – Ich bin nicht von mir enttäuscht. 1 – Ich bin von mir enttäuscht. 2 – Ich finde mich fürchterlich. 3 – Ich hasse mich.

H: 0 – Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen. 1 – Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen. 2 – Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel. 3 – Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.

I: 0 – Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun. 1 – Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun. 2 – Ich möchte mich am liebsten umbringen. 3 – Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J: 0 – Ich weine nicht öfter als früher. 1 – Ich weine jetzt mehr als früher. 2 – Ich weine jetzt die ganze Zeit. 3 – Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K: 0 – Ich bin nicht reitbarer als sonst. 1 – Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizter als früher. 2 – Ich fühle mich dauern gereizt. 3 – Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L: 0 – Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren. 1 – Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher. 2 – Ich habe mein Interesse an anderen Menschen größtenteils verloren. 3 – Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M: 0 – Ich bin so entschlossen wie immer. 1 – Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf. 2 – Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen. 3 – Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N: 0 – Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher. 1 – Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe. 2 – Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen. 3 – Ich finde mich hässlich.

O: 0 – Ich kann so gut arbeiten wie früher. 1 – Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme. 2 – Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen. 3 – Ich bin unfähig zu arbeiten.

P: 0 – Ich schlafe so gut wie sonst. 1 – Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher. 2 – Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen. 3 – Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q: 0 – Ich ermüde nicht stärker als sonst. 1 – Ich ermüde schneller als früher. 2 – Fast alles ermüdet mich. 3 – Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R: 0 – Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst. 1 – Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher. 2 – Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen. 3 – Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr (ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: ja – nein)

S: 0 – Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen. 1 – Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen. 2 – Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen. 3 – Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

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

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