

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Motorische (Früh-)Marker zur Prädiktion des klinischen
Prodromalverlaufs bei Morbus Parkinson**

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

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

vorgelegt von

Hallwachs, Jochen

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Giese

Tag der Disputation: 05.06.2019

Meiner Familie und meiner WG „Willi 144“

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
1.1 Morbus Parkinson	2
1.1.1 Historisches	2
1.1.2 Klinische Symptomatik.....	3
1.1.3 Definition und heutige Diagnosekriterien	3
1.1.4 Klassifikationen und Differentialdiagnose	5
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Ätiopathogenese	8
1.3.1 Das Braak-Modell	8
1.4 Früherkennung der PD – die Prodromalphase.....	11
1.4.1 Frühmarker	11
1.4.2 Risikofaktoren.....	13
1.4.3 Nicht-motorische Prodromalmarker	15
1.4.4 Motorische Prodromalmarker.....	21
1.5 Studien mit Bildung von Risikogruppen.....	23
1.5.1 Populations-basierte Kohortenstudien	25
1.5.2 „Enriched-risk“ Kohorten.....	25
1.5.3 "Highly enriched-risk" Kohorten.....	26
1.6 Kinematische Bewegungsanalyse.....	27
1.6.1 Besonderheiten dieser Untersuchungsmethode.....	28
1.6.2 Bewegungsanalysen in der Parkinsonforschung.....	29
1.7 Zielsetzung und Fragestellungen	32

2	Methoden	34
2.1	Studiendesign	34
2.1.1	Rekrutierung der Probanden	35
2.1.2	Durchführung der klinischen Visiten	36
2.1.3	Allgemeine Einschlusskriterien der Studienteilnehmer	37
2.1.4	Spezifische Einschlusskriterien	37
2.1.5	Allgemeine Ausschlusskriterien	40
2.1.6	Genehmigung der Ethikkommission und Einverständniserklärung	41
2.2	Material und Geräte	41
2.2.1	Transkranielle Sonographie	41
2.2.2	Klinisch-neurologische Untersuchung	43
2.2.3	Kinematische Untersuchung (VICON®)	45
2.2.4	Vegetative Funktionsstörungen	50
2.2.5	Riechtestungen	52
2.2.6	Depressionsanamnese	54
2.2.7	Fragebogen zu Schlafstörungen	55
2.2.8	Neuropsychologische Testungen	56
2.3	Durchführung und Studienablauf	64
2.3.1	Untersuchungen, die nicht in diese Arbeit eingingen	66
2.3.2	Beitrag des Doktoranden	67
2.4	Datenanalyse und Statistik	68
3	Ergebnisse	69
3.1	Übersicht Studienteilnehmer und Studienabbrecher	69
3.2	Charakteristik der Studiengruppen	70
3.2.1	Verifikation der Gruppenzuordnung PD, HR- und Kontrollgruppe	70
3.2.2	Klassifikation der HR _{mov+} und HR _{mov-} Gruppe	72

3.3	Prävalenz und Schwere klinischer Symptome in der HR _{mov+} und HR _{mov-} Gruppe	73
3.3.1	Motorische Frühmarker	73
3.3.2	Nicht-motorische Frühmarker	76
4	Diskussion.....	109
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	109
4.2	Interpretation der Ergebnisse	110
4.2.1	Fragestellung I.....	110
4.2.2	Fragestellung II.....	116
4.3	Limitationen der Studie.....	127
4.4	Ausblick.....	129
5	Zusammenfassung	132
6	Literaturverzeichnis.....	134
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	147

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht einer Einteilung für Parkinson-Syndrom	5
Abbildung 2: Darstellung des Modells von Braak	10
Abbildung 3: Übersicht und zeitlicher Verlauf des Auftretens der Frühmarker der PD	13
Abbildung 4: Klassifizierung der Hochrisikogruppe mittels 3D-Bewegungsanalyse....	32
Abbildung 5: Rekrutierung der Studienteilnehmer	35
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Studie	36
Abbildung 7: Übersicht Einschlusskriterien der Parkinsongruppe.....	38
Abbildung 8: Übersicht Einschlusskriterien der Hochrisikogruppe.....	39
Abbildung 9: Übersicht Einschlusskriterien der Kontrollgruppe	40
Abbildung 10: Schnittebene und Beispielbilder im TCS	43
Abbildung 11: Markerpositionen bei der Bewegungsmessung.....	47
Abbildung 12: Trail-Making-Test Teil A und B (Ausschnitt)	58
Abbildung 13: Farb-Wort-Interferenz Test (FWIT) nach Stroop.....	59
Abbildung 14: Klinische Untersuchungen im 2-Jahresverlauf	64
Abbildung 15: Darstellung der beiden Untersuchungstage	65
Abbildung 16: Übersicht Studienteilnehmer und –abbrecher/ Gründe für Studien- ausschluss	69
Abbildung 17: Veränderung des Kardinalsymptoms Ruhetremor	74
Abbildung 18: Δ UPDRS Gesamtscore - Veränderung zwischen EU und FU2	76
Abbildung 19: Veränderung der Riechfunktion (Sniffin´ Sticks)	78
Abbildung 20: Veränderung der Riechfunktion (UPSIT)	79
Abbildung 21: Δ UPSIT Score - Veränderung zwischen EU und FU2.....	80
Abbildung 22: Veränderung der Stimmungslage gemäß ICD-10	82
Abbildung 23: Veränderung der Stimmungslage gemäß BDI	83
Abbildung 24: Δ BDI Score - Veränderung zwischen EU und FU2.....	83
Abbildung 25: Δ Differenz (liegend-stehend) Herzfrequenz - Veränderung zwischen EU und FU2.....	85
Abbildung 26: Δ Differenz (liegend-stehend) systolischer RR - Veränderung zwischen EU und FU2.....	86

Abbildung 27: Δ Differenz (liegend-stehend) diastolischer RR - Veränderung zwischen EU und FU2.....	87
Abbildung 28: orthostatische Dysregulation objektiv (UMSARS III).....	88
Abbildung 29: orthostatische Dysregulation subjektiv (UMSARS I Item 9).....	89
Abbildung 30: Probleme bei der Miktion.....	90
Abbildung 31: Störung der Sexualfunktion.....	91
Abbildung 32: Stuhlgangfrequenz < 1 pro Tag.....	92
Abbildung 33: Veränderung des Schlafverhaltens (Durchschlafstörungen).....	96
Abbildung 34: Veränderung des Schlafverhaltens (REM-Schlafstörung).....	96
Abbildung 35: Δ PDSS Score - Veränderung zwischen EU und FU2.....	97
Abbildung 36: Δ RBD Score - Veränderung zwischen EU und FU2.....	98
Abbildung 37: Änderung der Prozentränge der neuropsychologischen Testungen zwischen EU und FU2.....	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Cut-off Kriterien für eine orthostatische Dysregulation.....	52
Tabelle 2: Verteilung der Einschlusskriterien/ Selektionsvariablen für den Studieneinschluss.....	71
Tabelle 3: Demographische Daten der Studiengruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung.....	72
Tabelle 4: Motorisches Leistungsprofil der Hochrisikogruppen.....	75
Tabelle 5: Leistungsprofil der Hochrisikogruppen in der Geruchsprüfung	77
Tabelle 6: Depressionsanamnese im Gruppenvergleich.....	81
Tabelle 7: Autonome Dysfunktion im Gruppenvergleich	93
Tabelle 8: Schlafverhalten im Gruppenvergleich	95
Tabelle 9: Kognitives Leistungsprofil im Gruppenvergleich	102
Tabelle 10: Kognitives Leistungsprofil im Gruppenvergleich (< 16. Prozentrang).....	107

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDS	Basic Data Set
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CBD	Kortikobasale Degeneration
CT	Computertomographie
DaTSCAN™	Dopamintransporter-Szintigraphie
DLD	Lewy-Körper-Demenz
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDS	Extended Data Set
EEG	Elektroenzephalogramm
EU	Erstuntersuchung
FU1/2	Folgeuntersuchung nach 1 bzw. 2 Jahren
FWIT	Farbe-Wort-Interferenz-Test
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HR-Gruppe	Hochrisikogruppe
HR _{mov+}	Hochrisikogruppe mit „parkinsonassoziiertem“ Bewegungsprofil in der Bewegungsanalyse
HR _{mov-}	Hochrisikogruppe mit „nicht-parkinsonassoziiertem“ Bewegungsprofil in der Bewegungsanalyse
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LRRK2	Leukinreiche-Repeat-Kinase 2
MCI	mild cognitive impairment – milde kognitive Beeinträchtigung
MDS	Movement Disorder Society
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MMSE	Mini Mental State Examination
MPS	Mild Parkinsonion Signs

MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
PD	Parkinson´s Disease – Morbus Parkinson
PDSS	Parkinson´s Disease Sleep Scale
PMPP	Progression Markers in the Premotor Phase
PR	Prozentrang
PRIPS	Prospective validation of risk markers for Parkinson´s disease
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
RBD	REM Sleep Behavior Disorder – REM-Schlafstörung
RBDSQ	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
REM	Rapid Eye Movement
RR	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
RR _{sys}	systolischer Blutdruckwert
RR _{dia}	diastolischer Blutdruckwert
SN	Substantia nigra
SN _{pc}	Substantia nigra pars compacta
SN ₊	hyperechogene Substantia nigra
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TCS	Transkranielle Sonographie
TMT	Trail Making Test
UKBB	United Kingdom Brain Bank Society
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson´s Disease Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
WMS-R	Wechsler Memory Scale- revidierte Fassung
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die Parkinson-Krankheit (Synonyme: Morbus Parkinson, Parkinson's Disease, kurz PD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, an der weltweit mehr als 4 Millionen Menschen der über 50-Jährigen leiden (Dorsey, Constantinescu et al. 2007). In den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, dass ein gewachsenes Gesundheitsbewusstsein in der Allgemeinbevölkerung zur Abnahme der altersadjustierten Inzidenz neurodegenerativer Erkrankungen geführt hat; vermutlich zurückzuführen auf einen gesünderen Lebensstil mit reger körperlicher und geistiger Aktivität sowie auf eine ausgewogene Ernährung (Schulz, Deuschl 2015). Allerdings wird sich aufgrund der demographischen Prognose einer immer älter werdenden Gesellschaft Schätzungen zufolge die Anzahl Erkrankter im Verlauf der nächsten zwei Jahrzehnte verdoppeln (Dorsey, Constantinescu et al. 2007). Diese Veränderungen in der Altersstruktur haben u.a. zur Folge, dass insbesondere neurodegenerative Erkrankungen zunehmend in den Fokus der medizinischen Forschung gelangen. Auch aus gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten ist es von großem Interesse, durch neue und frühzeitige Behandlungsmöglichkeiten die erheblichen Kosten dieser Erkrankungen für das Gesundheitssystem einzudämmen (Spotke, Reuter et al. 2005).

Die Behandlungsfortschritte der vergangenen Jahrzehnte haben zwar zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenserwartung und der Lebensqualität von Parkinsonpatienten geführt. Dennoch ist bis zum heutigen Tag eine Heilung dieser Erkrankung nicht möglich und die therapeutischen Möglichkeiten sind derzeit noch begrenzt. Aktuell wird viel an der Entwicklung krankheitsmodulierender und neuroprotektiver Therapien geforscht, doch scheinen sie im Krankheitsverlauf bisher zu spät eingesetzt zu werden, wenn der Patient bereits die für die Erkrankung charakteristischen motorischen Symptome aufweist (Rascol, Fitzer-Attas et al. 2011; Olanow and Obeso 2012). Dieser Zeitpunkt des Therapiebeginns ist jedoch für einen neuroprotektiven Therapieansatz sehr spät, da bei Auftreten der Diagnose weisenden motorischen Symptome schon bereits ca. 60 Prozent der dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra degeneriert sind (Savica, Rocca et al. 2010; Berg, Marek et al. 2012). Der größte Effekt wird diesen Behandlungsmethoden allerdings zugeschrieben, wenn sie in einem frühen Stadium der Neurodegeneration eingesetzt werden, wo noch möglichst wenige Neurone degeneriert sind (Olanow

and Obeso 2012) und dadurch die schweren Krankheitssymptome erst viel später auftreten (Rascol, Fitzer-Attas et al. 2011).

Je mehr Wissen die Forschung über diese Krankheit erlangt, desto eher können auch neue Methoden entwickelt werden, die den frühen Krankheitsverlauf vor dem Auftreten motorischer Symptome darstellen. Möglicherweise finden sich dann auch neue neuroprotektive Behandlungsansätze, die das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten oder das Ausbrechen der Erkrankung gar vollständig verhindern können (Pavese and Brooks 2009; Ren and Zhang 2009; Schapira 2009). Um diese Therapieansätze dann zukünftig auch an Personen anwenden zu können, ist es aber zunächst einmal wichtig, zuverlässige Erkennungsmerkmale und Frühsymptome der PD zu identifizieren, die Ausdruck des bereits begonnenen neurodegenerativen Prozesses sind, sogenannte Prodromalmarker.

Ziel dieser Arbeit ist es, innerhalb einer potentiellen Risikopopulation für PD (Bio-) Marker zu identifizieren, die auf einen fortschreitenden neurodegenerativen Prozess hindeuten und den beginnenden Krankheitsprozess der PD kennzeichnen. Im Fokus dieser Arbeit steht die Evaluation motorischer Charakteristika, die mit Hilfe von modernen Messmethoden erfasst und bezüglich ihrer Ausprägung in einer Kontroll- und Parkinsongruppe in Beziehung gesetzt werden.

1.1 Morbus Parkinson

1.1.1 Historisches

Mit seiner "Abhandlung über die Schüttellähmung" („Essay on the Shaking Palsy“) beschrieb der Arzt und Naturforscher James Parkinson Anfang des 19. Jahrhunderts (1817) zum ersten Mal eine Krankheit, die allein in Deutschland heute fast 280.000 Menschen betrifft. Anhand von sechs Patientenfällen beschrieb James Parkinson zum ersten Mal die motorische Symptomtrias einer Erkrankung, der er selbst den Namen „Paralysis agitans“ (Schüttellähmung) gab (Parkinson 2002). Treffend beschrieb er die Kernsymptome Tremor und Rigor. Die Akinese deutete er noch als Parese (Parkinson 1817). Erst durch Jean-Martin Charcot wurde Mitte des 19. Jahrhunderts die Akinese als wichtigstes der drei Kernsymptome hervorgehoben (Goetz, Chmura et al. 2001).

Auf seinen Vorschlag hin wurde die Erkrankung schließlich nach seinem Erstbeschreiber als „Maladie de Parkinson“ (Parkinson’s Disease) benannt (Goetz 2011).

1.1.2 Klinische Symptomatik

Leitsymptom der PD stellt die *Bradykinese* dar (Reichmann 2010). Hierunter versteht man eine allgemeine Bewegungsverlangsamung, die so stark ausgeprägt sein kann, dass es für den Patienten unmöglich ist, Bewegungen zu initiieren. Diese Schwierigkeit eine Bewegung zu beginnen, bezeichnet man als *Akinese* (Reuter 2007). Des Weiteren kann sich die Bewegungsarmut u.a. in einer verminderten Mimik (Hypomimie) sowie in einer kleiner werdenden Handschrift (Mikrographie) äußern (Bohlhalter, Kaegi et al. 2011). Als *Rigor* bezeichnet man einen erhöhten Muskeltonus, der während des passiven Durchbewegens eines Gelenkes als wachsartiger, zähflüssiger Widerstand nachweisbar ist. Der *Tremor* gehört zu den Leitsymptomen des Parkinson-Syndroms, ist aber keineswegs obligat. Fast immer handelt es sich um einen distal betonten Ruhetremor, der bei aktiver Innervation und Intentionsbewegungen abnimmt (Mattle, Mumenthaler 2013). Emotionen verstärken typischerweise das Zittern (Eggert et al. 2012). Die *posturale Instabilität* ist eine Störung der aufrechten Körperhaltung, die durch Verlust der Haltungsreflexe ausgelöst wird. Dadurch sind die Betroffenen immer weniger in der Lage, sich selbst „aufzufangen“, wenn sie aus dem Gleichgewicht gebracht werden (Smania, Corato et al. 2010). Die posturale Instabilität stellt gemäß den neuen Kriterien der Movement Disorder Society (kurz MDS-Kriterien) allerdings kein Kardinalsymptom mehr dar (Postuma, Berg et al 2015). Näheres hierzu wird im folgenden Kapitel 1.1.3 erläutert.

1.1.3 Definition und heutige Diagnosekriterien

Es wird zwischen dem Parkinson-Syndrom (kurz PS) als syndromatischem Oberbegriff und den verschiedenen Ätiologien (idiopathisches, nicht idiopathisches PS) unterschieden. Die wichtigste und häufigste Erkrankung ist der in dieser Arbeit behandelte Morbus Parkinson, eine idiopathische Erkrankung, also eine Erkrankung ohne eindeutige

Ursache. Der Begriff „Morbus Parkinson“ wird nachfolgend in dieser Arbeit synonym mit dem Begriff "Parkinson´s Disease (PD)" verwendet. Die Diagnose PD wird auch heute noch in erster Linie klinisch diagnostiziert. In der Literatur gibt es verschiedene Vorschläge für diagnostische Kriterien der PD (Gibb, Lees 1988; Gelb1999). Die bisher am häufigsten in klinischen Studien verwendeten standardisierten Kriterien sind die sogenannten "UK Parkinson´s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria" (UKBB-Kriterien), die in vielen Studien als Goldstandard in der Diagnostik gelten (Gibb, Lees 1988; Hughes et al. 1992). Sie bestehen aus einem dreistufigen Algorithmus, um die Verdachtsdiagnose einer PD zu sichern.

So fordern die UKBB-Kriterien das obligate Vorliegen einer Bradykinese/ Akinese und mindestens eines der folgenden drei auftretenden Kardinalsymptome: Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität (Reichmann 2010). Zudem müssen unterstützende Kriterien wie bspw. ein einseitiger Beginn mit persistierender Asymmetrie oder ein eindeutig positives Ansprechen auf die Gabe von L-Dopa erfüllt sein. (Gelb, Oliver et al. 1999; Eggert 2012). Erkrankungen, welche die vorhandene Symptomatik hinreichend erklären würden, stellen Ausschlusskriterien dar und dürfen nicht vorliegen. Hierzu zählen bspw. ischämische Insulte, rezidivierende Schädel-Hirn-Traumata oder Enzephalitiden in der Vorgeschichte.

Neuerdings liegen überarbeitete Kriterien für die Diagnose der PD vor, die vor kurzer Zeit von der Movement Disorder Society (MDS) vorgestellt wurden (Postuma, Berg et al. 2015). Sie weisen im Vergleich zu den UKBB-Kriterien einige relevante Änderungen auf. So unterscheiden diese sogenannten MDS-Kriterien im Gegensatz zu den bisherigen UKBB-Kriterien bei der Diagnose je nach Diagnosesicherheit zwischen einer "klinisch definitiven" (Spezifität >90%) und einer "klinisch wahrscheinlichen" (Spezifität >80%) PD. Zudem wird in den neuen Kriterien die posturale Instabilität nicht mehr als Kardinalsymptom geführt (Postuma, Berg et al. 2015). Auf weitere Details der neuen MDS-Kriterien soll in dieser Arbeit jedoch nicht eingegangen werden.

1.1.4 Klassifikationen und Differentialdiagnose

Nach einer ätiologisch orientierten Klassifikation werden Parkinson-Syndrome in 4 Gruppen eingeteilt (aus S3-Leitlinie Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Stand 2016) (Oertel, Deuschl et al. 2016). Abbildung 1 soll dies graphisch veranschaulichen.

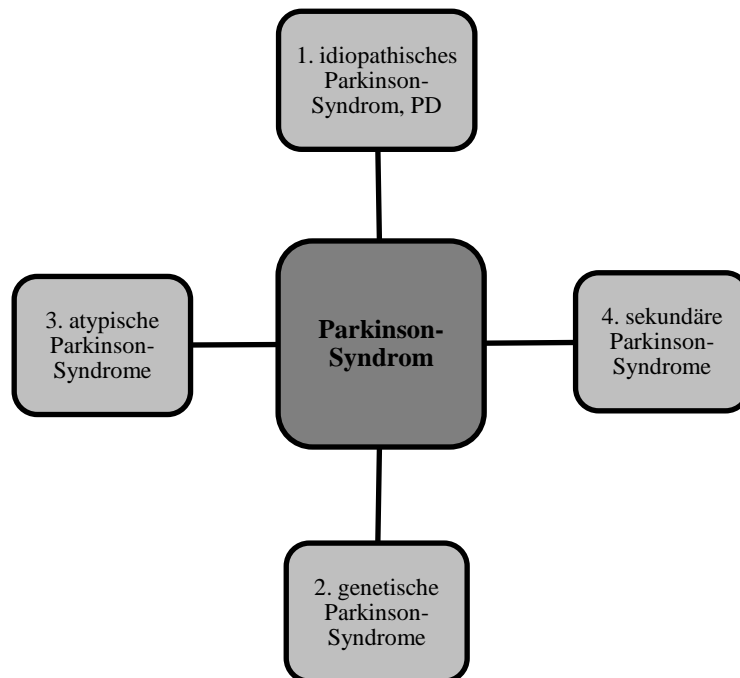


Abbildung 1: Übersicht einer Einteilung der Parkinson-Syndrome

1. Idiopathisches Parkinsonsyndrom (Morbus Parkinson, PD)

Etwa 75% aller PS sind idiopathisch und treten sporadisch auf. Hinsichtlich der klinischen Symptomatik wird die PD in folgende Verlaufsformen eingeteilt:

- akinetisch-rigider Typ
- Äquivalenz-Typ
- Tremordominanz-Typ
- monosymptomatischer Ruhetremor (seltene Variante)

2. genetische/ familiäre Formen des PS

Mögliche Hinweise auf das Vorliegen einer familiären Parkinson-Erkrankung sind eine positive Familienanamnese sowie ein besonders früher Krankheitsbeginn vor dem 40.

Lebensjahr. Häufig liegen familiären PS monogenetische Mutationen zugrunde. Bis heute sind mindestens 16 monogene Formen (Park 1-16) entdeckt (z.B. Mutationen in den SNCA, LRRK2, PARK2, PINK1, DJ-1 und ATP13A2 Genen). Bei den monogenetischen Parkinson-Syndromen ist sowohl eine autosomal dominante als auch autosomal rezessive Vererbung möglich, wobei die rezessiven Vererbungsformen ihren Krankheitsbeginn in der Regel früher haben (Hardy, Lewis et al. 2009).

3. atypische Parkinson-Syndrome

Es gibt Parkinson-Syndrome, die Bestandteil anderer neurodegenerativer Erkrankungen sind. Sie werden auch atypische Parkinson-Syndrome genannt, da sie neben den typischen Kardinalsymptomen der idiopathischen PD auch noch andere Symptome aufweisen und schlecht auf die Gabe von Levodopa (L-Dopa) ansprechen. Zu ihnen zählen die Multisystematrophie (MSA) vom Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellären Typ (MSA-C), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) sowie die kortikobasale Degeneration (CBD) (Bohlhalter and Kaegi 2011). Die Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK) wird bei Vorliegen eines Parkinsonsyndroms in den neuen Kriterien der Movement Disorders Society der idiopathischen Parkinsonerkrankung zugerechnet (Postuma et al. 2015).

4. sekundäre / symptomatische Parkinsonsyndrome

Darüber hinaus gibt es Parkinson-Symptome, die im Rahmen anderer Krankheiten auftreten und nicht Ausdruck eines primär neurodegenerativen Prozesses sind. Man nennt sie sekundäre/ symptomatische Parkinson-Syndrome. Ursächlich können Durchblutungsstörungen (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, kurz SAE), ein Tumorgeschehen, eine Entzündung (z.B. AIDS-Enzephalopathie oder andere Enzephalitiden), eine Verletzung des Gehirns, eine Intoxikation (z.B. durch Kohlenmonoxid, Mangan), die Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Antipsychotika) oder eine metabolische Störung wie bspw. der Morbus Wilson sein (Eggert 2012).

Es ist wichtig, diese verschiedenen Formen des Parkinson-Syndroms zu erkennen, da sie unter Umständen kausal therapiert werden können. Im Fokus dieser Arbeit steht die Früherkennung der PD, der häufigsten Form des Parkinson Syndroms.

Bei PD handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, d.h. vor Diagnosestellung müssen sowohl symptomatische/sekundäre als auch atypische Parkinson-Syndrome ausgeschlossen werden (Hughes, Ben-Shlomo et al. 1992). Durch eine Bildgebung wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Cerebrums können häufig hirnorganische Ursachen des Parkinson-Syndroms ausgeschlossen bzw. detektiert werden (Bohlhalter and Kaegi 2011). Die definitive Diagnosestellung kann jedoch letztlich nur post mortem durch neuropathologische Gewebeuntersuchungen erfolgen (Litvan, Bhatia et al. 2003).

Des Weiteren finden bildgebende nuklearmedizinische Verfahren wie z.B. eine Dopamintransporter-Szintigraphie (DaTSCANTM) in der Diagnostik Verwendung, welche die präsynaptischen Dopamintransporter mithilfe eines Radiopharmakons und somit das dopaminerge Defizit bereits in frühen Stadien quantifizieren können (Alvarez-Fischer, Blessmann et al. 2007; Mascalchi, Vella et al. 2012).

1.2 Epidemiologie

Zahlreiche epidemiologische Studien zur Inzidenz und Prävalenz der PD wurden über Jahre weltweit durchgeführt. In einem Review verschiedener Studien zur Inzidenz der PD wird die jährliche Inzidenz mit 16-19/ 100 000 Personenjahre angegeben (Twelves, Perkins et al. 2003). Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz an einem Parkinson Syndrom zu leiden in der Gesamtbevölkerung bei 1-2%, bei den über 60-Jährigen sogar bei 1% (de Lau and Breteler 2006). Weltweit zeigen sich auch Unterschiede in der geographischen und ethnischen Verteilung der Parkinsonerkrankung. So fand sich bei Weißen eine höhere Prävalenz und Inzidenzrate für eine PD im Gegensatz zu Schwarzen und Asiaten (Wright Willis, Evanoff et al. 2010). Aufgrund der demographischen Entwicklung mit einer zunehmenden Lebenserwartung wird es bis zum Jahr 2030 zu einer Verdopplung der Erkrankung weltweit kommen (Dorsey, Constantinescu et al. 2007).

1.3 Ätiopathogenese

Die PD, eine neurodegenerative Erkrankung, kennzeichnet sich durch ein zunehmendes Absterben von Nervenzellen, infolgedessen es zu einem allmählichen Fortschreiten des Erkrankungsprozesses kommt (Dickson et al. 2012). Die genaue Ätiologie der PD ist unbekannt. Es wird eine multifaktorielle Genese vermutet, bei der es sowohl durch genetische als auch durch Umwelteinflüsse – vor allem durch bisher unbekannte toxische Faktoren – zu einer progredienten Degeneration und zum Absterben dopaminerger Neurone u.a. in der Pars compacta der Substantia nigra (SNpc) und deren Axonverbindungen zum Corpus striatum kommt (Wichmann and DeLong 2003). Jedoch ist das nigrostriatale System nicht der alleinige Ort des Krankheitsgeschehens. Braak und Kollegen kamen zur Erkenntnis, dass es vor dem Untergang dopaminerger Neurone in der SNpc bereits zu Zellveränderungen in anderen Bereichen und Transmittersystemen des ZNS kommt (Braak, Del Tredici et al. 2003).

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Substantia nigra im Mesencephalon stellen ein obligates Hauptmerkmal der PD dar. Dabei kommt es in der Substantia nigra histologisch zum Untergang melaninpigmenthaltiger Ganglienzellen und zur reaktiven Zunahme der Faser-glia (McGeer and McGeer 2008). Das Zytoplasma der erkrankten Ganglienzellen weist sogenannte Lewy-Körperchen auf (Gibb, Lees et al. 1989). Sie stellen das charakteristische neuropathologische Korrelat der Erkrankung dar und sind nach ihrem Erstbeschreiber Friedrich H. Lewy benannt (Spillantini et al. 1998). Diese intraneuronalen Einschlusskörperchen bestehen hauptsächlich aus dem fehlgefalteten Protein alpha-Synuclein (Uversky 2007). Die Kombination aus Lewy-Körperchen, Lewy-Neuriten, Depigmentierung der SN und Neurodegeneration stellen die Kernkriterien der pathologischen Diagnose dar (Uversky, 2007; Spillantini, Crowther et al. 1998).

1.3.1 Das Braak-Modell

Bezüglich der Ausbreitung der krankheitsspezifischen neuropathologischen Veränderungen geht man heute für die Mehrzahl der Patienten mit PD von einer im Nervensystem ascendierenden Veränderung aus, wie im „Braak-Modell“ (Braak et al. 2003) be-

schrieben. Dieses Modell beschreibt verschiedene Stadien, die bis zur Diagnosestellung möglicherweise durchlaufen werden.

Im Folgenden soll exemplarisch das Braak-Modell erläutert werden, anhand dessen sich die Ausbreitung der Pathogenese der PD wie folgt erklären lässt:

Die Klassifikation nach Braak und Kollegen orientiert sich an dem neuropathologischen mikroskopischen Nachweis von fehlgefaltetem alpha-Synuclein, welches sich in Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten in Gehirnen von noch Gesunden und Patienten mit PD findet. Die histopathologischen Veränderungen werden einem stadienhaften Ablauf zugeordnet. Gemäß der Stadienhypothese nach Braak werden für die PD 6 Stadien entsprechend der anatomischen Lokalisation der Lewy-Körperchen unterschieden (Braak, Del Tredici et al. 2003).

Die Dual-Hit Hypothese postuliert, dass ein bisher noch nicht identifizierter neurotroper Verursacher/ Erreger der PD über zwei mögliche Eintrittspforten (= dual hit) - entweder über die Riechnerven der Nasenschleimhaut oder über den enterischen Nervenplexus im Verdauungstrakt - in den Körper eindringen und sich dann entlang der Neurone ins ZNS ausbreiten (Hawkes et al. 2007).

So sind im Stadium 1 zunächst der Bulbus bzw. Tractus olfactorius, der für die Geruchswahrnehmung von Bedeutung ist, sowie die Medulla oblongata im unteren Hirnstamm (v.a. hier der dorsale motorische Vaguskern) betroffen (Braak, Bohl et al. 2006). Der neuronale Untergang im dorsalen motorischen Vaguskern kann sich klinisch mit autonomen Funktionsstörungen wie Obstipation, Libidoverlust und orthostatischer Dysregulation äußern.

Im Stadium 2 steigt der Prozess weiter nach rostral Richtung Pons auf. Hier finden sich Lewy-Körperchen im Bereich der serotonergen Raphekernen sowie im Kernkomplex des noradrenergen Locus coeruleus, was sich klinisch in Form von Depressionen und Schlafstörungen manifestieren kann. Erst im Stadium 3 kommt es zu einer Ausbreitung der pathologischen Veränderungen auf die SN, wodurch auch die typischen motorischen Parkinson-Symptome erstmals auftreten. Im Stadium 4 erreicht der aufsteigende Prozess erstmals kortikale Strukturen, wodurch es zu kognitiven Einschränkungen kommen kann. Im Stadium 5 und 6 sind präfrontale Areale und der Neokortex von den pathologischen Ablagerung betroffen. Klinisch kommt es in diesen Stadien häufig zur verstärk-

ten Ausprägung der vorangegangenen Symptome bis hin zur Demenz (Braak, Del Tredici et al. 2003; Braak, Ghebremedhin et al. 2004).

Abbildung 2 zeigt die Stadien nach dem Braak-Modell mit den jeweils betroffenen Hirnstrukturen und den potentiell zugehörigen Symptomen.

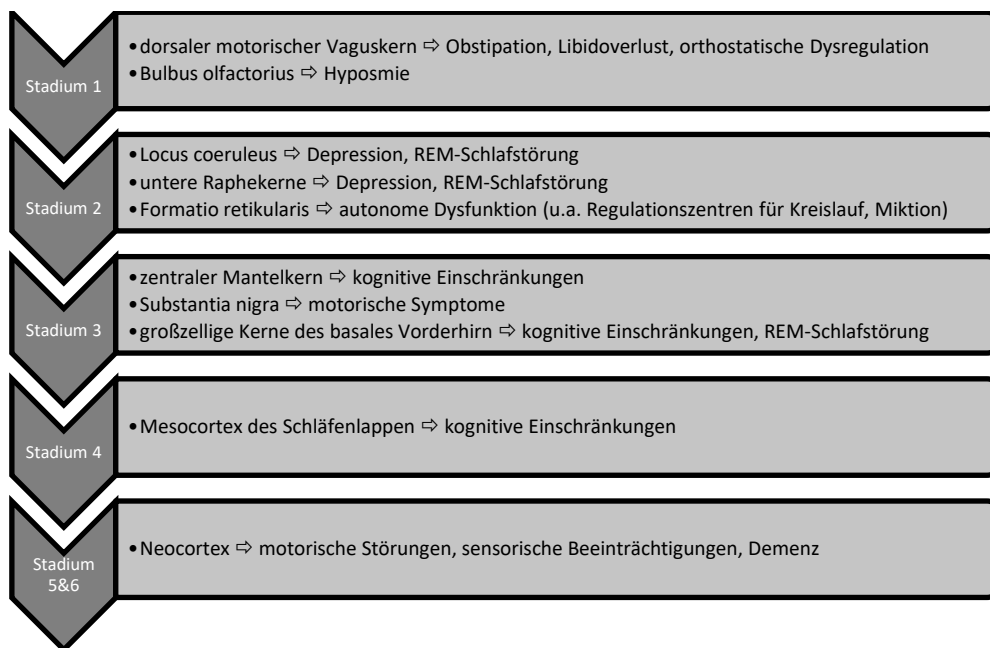


Abbildung 2: Darstellung des Modells von Braak und Kollegen (nach Parkkinen et al. 2008) sowie den Stadien zugeordneten begleitenden klinischen Symptomen

Das Braak-Modell bietet einen guten Erklärungsansatz, weshalb vor der Diagnosestellung der PD die im nächsten Absatz dargestellten Frühsymptome der Erkrankung auftreten. Das Modell veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der Topographie der neuropathologischen Veränderungen und dem variablen Auftreten der klinischen Symptomatik je nach Ausdehnung und Progression des neurodegenerativen Prozesses (Wolters and Braak 2006). Momentan werden auch Modelle diskutiert, die davon ausgehen, dass der Ausbreitung der Lewy-Körperchen ein Prozess zugrunde liegt, der analog einer Prionenerkrankung die progressive Neurodegeneration auslösen kann (Hilker et al. 2011). Diese sogenannte Prionen-Hypothese der PD sieht die fehlgefalteten alpha-Synuclein Ablagerungen als Auslöser der Erkrankung und vermutet, dass sich diese Proteinkomplexe im Verlauf der Erkrankung im Gehirn ausbreiten (Hilker et al. 2011).

1.4 Früherkennung der PD – die Prodromalphase

Braak und Kollegen legen in ihrem Krankheitsmodell dar, dass es bereits vor dem Auftreten der motorischen Symptomtrias zu nicht-motorischen Auffälligkeiten kommt. Es konnte mehrfach nachgewiesen werden, dass in der prodromalen Phase gehäuft Depressionen, Störungen des REM-Schlaf Verhaltens, autonome Dysfunktionen sowie Riechstörungen auftreten (Postuma, Gagnon et al. 2010). Nicht selten zeigt sich bereits in der Prodromalphase eine Hyperechogenität der Substantia nigra als Risikomarker für die Erkrankung (Berg, Seppi et al. 2011). Aus den aktuellen Befunden ergibt sich die Vorstellung, zukünftig durch geeignete Tests zur Früherkennung die PD bereits in einem nicht-motorischen Frühstadium diagnostizieren zu können als Grundlage potentieller krankheitsmodulierender Therapien (Olanow and Obeso 2012). Erklärtes Ziel ist es, geeignete Prodromalmarker ausfindig zu machen, die in der frühen Phase bereits eine neurodegenerative Progression anzeigen, die für PD spezifisch ist und eine Risikogruppe eingrenzt. (Olanow and Obeso 2012; Streffer, Grachev et al. 2012).

1.4.1 Frühmarker

Frühmarker deuten auf die Vulnerabilität bezüglich der Entwicklung einer PD hin, indem sie jeweils das Erkrankungsrisiko erhöhen (Gaig, Tolosa et al. 2009). Im Folgenden werden die aktuell in der Literatur diskutierten Frühmarker für die Entstehung einer PD besprochen. Wie in Abbildung 3 dargestellt, werden diese in die Bereiche *Risikofaktoren* und *Prodromalmarker (nicht-motorisch und motorisch)* gegliedert.

Risikofaktoren sind Eigenschaften oder Umwelteinflüsse einer Person, welche die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass diese Person im Laufe ihres Lebens an PD erkranken wird (Liepelt-Scarfone, Behnke et al. 2011). Bekannte potentielle Risikofaktoren für die idiopathische PD sind z.B. eine familiäre Disposition (Siderowf, Jennings et al. 2007), demographische Faktoren wie z.B. Alter (de Rijk, Launer et al. 2000) und Geschlecht (Baba, Putzke et al. 2005) sowie eine hyperechogene Substantia nigra (Berg, Seppi et al. 2011).

Im Gegensatz zu den Risikofaktoren sind Prodromalmarker Ausdruck einer PD-spezifischen Pathologie und deuten damit auf einen bereits begonnenen neurodegenera-

tiven Prozess hin. Sie sind jedoch für die Diagnosestellung einer PD nicht ausreichend, da sie häufig auch in der älteren Bevölkerung auftreten, mit anderen Erkrankungen assoziiert sein können oder sogar bei gesunden Personen vorliegen können (Berg 2006).

Nach wie vor wird die Diagnose der Parkinsonerkrankung klinisch anhand der bekannten motorischen Kardinalsymptome gestellt.

In Studien bereits gut untersuchte nicht-motorische Prodromalmarker sind bspw. eine Hyposmie (Ross, Petrovitch et al. 2008), Depression (Leentjens, Van den Akker et al. 2003), REM-Schlafphasenstörung (Iranzo, Molinuevo et al. 2006) oder eine autonome Funktionsstörung wie z.B. Obstipationsbeschwerden (Tolosa, Compta et al. 2007).

Motorische Prodromalmarker sind z.B. ein einseitig verminderter Armschwung (de Lau, Koudstaal et al. 2006) oder sogenannte Mild Parkinsonian Signs (leichte Parkinson Zeichen, kurz MPS) (Louis and Bennett 2007), die bereits auf eine Beteiligung des nigrostriatalen-dopaminergen Systems hindeuten. Auf diese MPS wird in Kapitel 1.4.4.2 näher eingegangen.

Im Folgenden werden die in der Literatur aktuell diskutierten Frühmarker im Einzelnen erläutert. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, werden diese in der vorliegenden Arbeit in Risikofaktoren sowie in nicht-motorische und motorische Prodromalmarker eingeteilt (Abbildung 3).

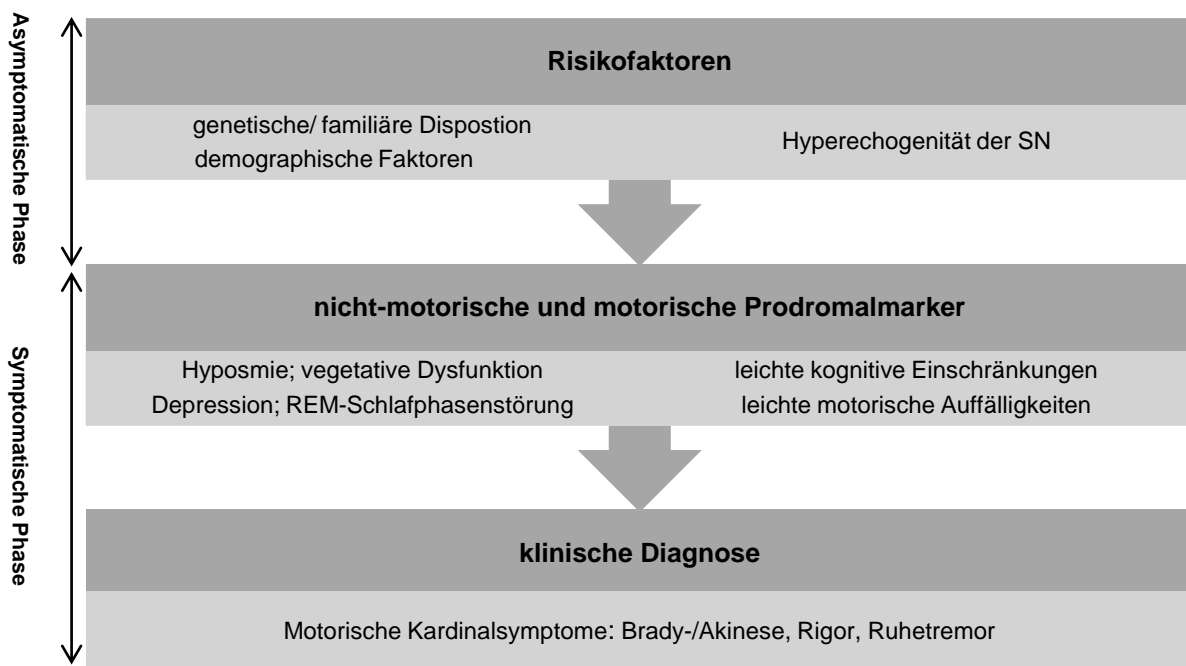


Abbildung 3: Übersicht und zeitlicher Verlauf des Auftretens der in dieser Arbeit diskutierten Frühmarker der PD

1.4.2 Risikofaktoren

1.4.2.1 Demographische Faktoren (Alter, Geschlecht)

Das Alter stellt einen der größten Risikofaktoren für die Entwicklung und das Fortschreiten einer PD dar (Hindle 2010). Die durchschnittliche Prävalenz in der Altersgruppe der über 65-Jährigen wird mit ca. 1,8% beziffert, wobei sie in den höheren Altersgruppen weiter ansteigt. So steigt die Prävalenz in der Gruppe der 85- bis 89-Jährigen auf beispielweise 2,6% (de Rijk, Launer et al. 2000).

Die Angaben zur Geschlechterverteilung der PD sind in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers, wobei die überwiegende Anzahl der Studien eine erhöhte Inzidenz für das männliche Geschlecht belegt. Das relative Risiko an PD zu erkranken ist für das männliche Geschlecht 1,5-fach erhöht ist (Wooten, Currie et al. 2004; Taylor, Cook et al. 2007; Berg, Marek et al. 2012).

Als mögliche Ursachen für das erhöhte Risiko bei Männern werden häufig eine erhöhte Exposition toxischer Substanzen (z.B. Mangan, Kohlenmonoxid) oder das Auftreten

eines Schädel-Hirn-Traumas genannt. Für Frauen wird vermutet, dass die weiblichen Sexualhormone neuroprotektiv wirken oder aber genetische Schutzfaktoren vorliegen (Tanner and Aston 2000; Wooten, Currie et al. 2004).

1.4.2.2 Familiäre Disposition

Epidemiologische Fall-Kontrollstudien haben gezeigt, dass eine positive Familienanamnese bezüglich einer PD bei einem erst- oder zweitgradig Verwandten mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert ist. Demnach ist das Risiko für das weitere Auftreten der Erkrankung innerhalb einer Familie um 10% - 40% erhöht (Zorzon, Capus et al. 2002; Pereira and Garrett 2010). Im Gegensatz zu den seltenen monogenetischen familiären Parkinsonerkrankungen, die auf ca. 5% der Fälle zutreffen und durch das Vorhandensein einzelner mutierter Gene erklärt werden können, ist die genetische Prädisposition bei der PD wahrscheinlich durch das Zusammenwirken gleichzeitig mehrerer Genvarianten bedingt. Einige dieser Gene, die im Zusammenhang mit PD stehen, konnten in den letzten Jahren entschlüsselt werden (Biskup, Gerlach et al. 2008; Hardy, Lewis et al. 2009).

1.4.2.3 Hyperechogene Substantia nigra

Eine ökonomische Methode um die Diagnose einer PD zu sichern ist die „Transkranielle Sonographie (TCS)“. Dieses Untersuchungsverfahren, welches durch die intakte Schädelkalotte erfolgt, wurde Anfang der neunziger Jahre entwickelt (Schoning, Grunert et al. 1989). Bei dieser Untersuchung kann eine hyperechogene Substantia nigra (SN+) als sonographisches Korrelat detektiert werden. Becker und Kollegen beschrieben diesen Zusammenhang erstmals (Becker, Seufert et al. 1995).

Die genauen pathophysiologischen Ursachen der im Ultraschall darstellbaren Hyperechogenität sind noch nicht endgültig geklärt. In histologischen Untersuchungen des Hirnstammes post mortem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Echogenität der SN und der Konzentration an Eisen und Ferritin. Hingegen sank der

Neuromelaningehalt mit zunehmender Hyperechogenität der SN. (Berg, Roggendorf et al. 2002; Zecca, Berg et al. 2005). Möglicherweise führt der vermehrte Eisengehalt in der SN zu oxidativem Stress und Zelluntergang der Neurone, insbesondere wenn die „schützende Wirkung“ des Neuromelanins fehlt (Behnke, Berg et al. 2003).

Die Definition einer als „hyperechogen“ bezeichneten SN-Fläche ist in Kapitel 2.2.1 erklärt. Bei mehr als 90% der diagnostizierten Parkinsonpatienten lässt sich eine hyperechogene SN-Fläche, auch als SN+ bezeichnet, nachweisen (Prestel, Schweitzer et al. 2006). Eine SN+ findet sich auch bei etwa 9% der gesunden Erwachsenen in der Bevölkerung (Berg, Becker et al. 1999; Berg, Roggendorf et al. 2002). Gesunde Personen über 50 Jahre mit SN+ im TCS haben ein 17- bzw. 20-fach erhöhtes Risiko eine PD innerhalb der nächsten 3 bzw. 5 Jahre zu entwickeln (Berg, Seppi et al. 2011; Berg, Behnke et al. 2013). Somit wird die Methode als potentieller Risikomarker für die frühzeitige Detektion einer PD diskutiert. Jedoch liegt die Prävalenz einer SN+ weit über der Altersprävalenz an einer PD zu erkranken (9% vs. 1,5%), d.h. nicht alle Personen mit einer SN+ werden auch zwangsläufig eine PD innerhalb der nächsten Jahre entwickeln.

1.4.3 Nicht-motorische Prodromalmarker

1.4.3.1 Olfaktorische Dysfunktion

Eine eingeschränkte Riechleistung, auch Hyposmie genannt, findet sich aktuellen Forschungsergebnissen zufolge bei mehr als 95% der Parkinsonpatienten (Haehner, Hummel et al. 2011). Dabei handelt es sich um eine Störung beim Identifizieren und Unterscheiden von Gerüchen (Tissingh, Berendse et al. 2001). Diese Assoziation der PD mit einem eingeschränkten Geruchssinn wurde erstmals 1975 beschrieben (Ansari and Johnson 1975).

Braak beschreibt in seinem Stadienmodell ein Degenerieren des Tractus und Bulbus olfactorius im Zusammenhang mit dem Auftreten von Lewy-Körperchen. Dieses Zugrundegehen der olfaktorischen Bahnen konnte auch radiologisch durch eine MRT-gestützte Studie dargestellt werden (Scherfler, Schocke et al. 2006).

Die Hyposmie kann den klassischen motorischen Symptomen der PD um mehrere Jahre, vielleicht sogar Jahrzehnte, vorausgehen (Tolosa, Gaig et al. 2009). Die Einschränkung des Riechvermögens scheint jedoch unabhängig von der Schwere und Dauer der Parkinsonkrankheit im zeitlichen Verlauf Schwankungen zu unterliegen (auch eine Besserung ist möglich), zumindest aber nicht zwangsläufig progredient zu sein (Maetzler, Liepelt et al. 2009; Tolosa, Gaig et al. 2009).

Ross und Kollegen fanden in einer groß angelegten Studie über 8 Jahre lang heraus, dass ältere Probanden mit einer Störung des Geruchssinns, häufiger eine PD im Verlauf entwickelten. Interessanterweise war das Risiko an PD zu erkranken, innerhalb der ersten 4 Jahre nach Auftreten der Hyposmie am höchsten (Ross, Petrovitch et al. 2008).

In der sogenannten "Parkinson At Risk Syndrome" (PARS) Studie zeigte sich, dass gesunde Probanden mit einer Hyposmie signifikant häufiger auch an weiteren nicht-motorischen Prodromalmarkern der PD wie bspw. Depression, Obstipation und REM-Schlafphasenstörung leiden (Siderowf, Jennings et al. 2012). Daraus kann vermutet werden, dass sich durch das Kombinieren einer Hyposmie mit weiteren Frühmarkern ein Risikokollektiv für die Entwicklung einer PD weiter eingrenzen ließe.

1.4.3.2 Autonome Dysfunktionen

Zu den häufigsten Manifestationen der autonomen Dysfunktion der Parkinsonerkrankung gehören die orthostatische Hypotension sowie urogenitale und gastrointestinale Funktionsstörungen (Jost 2003).

Eine orthostatische Hypotension bei Aufstehen aus liegender Position kann zum einen asymptomatisch oder symptomatisch sein und äußert sich dann durch ein Schwindelgefühl, Verschwommensehen, Schmerzen in Nacken und Schultern oder durch Synkopen (Lahrman, Cortelli et al. 2006). Die symptomatische orthostatische Hypotension ist somit mitverantwortlich für die häufige Sturzneigung bei Parkinsonpatienten.

Urogenitale Funktionsstörungen umfassen eine Störung der Blasenentleerung im Sinne vermehrten Harndrangs mit häufigem Wasserlassen, Dranginkontinenz sowie eine inkomplette Blasenentleerung mit Restharnbildung (Winge, Fowler et al. 2006). Des Wei-

teren bestehen Störungen der Sexualität, die sich bei männlichen Patienten als erektile oder ejakulatorische Dysfunktion manifestieren.

Bei den gastrointestinalen Funktionsstörungen steht eine chronische Obstipation im Vordergrund, die der Entwicklung einer PD häufig um Jahre vorausgeht. Studien zeigen, dass Obstipationsbeschwerden um mehr als 20 Jahre dem Auftreten motorischer Symptome vorausgehen können und bei gesunden Probanden mit chronischer Obstipation ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PD besteht (Abbott, Petrovitch et al. 2001; Savica, Carlin et al. 2009). In einer retrospektiven Studie fand sich bei gesicherter PD eine Prävalenz der orthostatischen Hypotension von 30%, von Blasenfunktionsstörungen in 32% und chronischer Obstipation in 36% (Poewe 2007). Die Sydney Multi-center Study of Parkinson's Disease beschreibt bei fortgeschrittener Krankheitsdauer von 20 Jahren sogar noch höhere Prävalenzen autonomer Dysfunktionen von bis zu 48% (Hely, Reid et al. 2008). Aufgrund ihrer hohen Prävalenz auch in Frühstadien der Erkrankung – in retrospektiven Studien ist die Rede von bis zu 61% (Kaye, Gage et al. 2006; Poewe 2007) – erlangt die chronische Obstipation Bedeutung in der Früherkennung der PD. Lewy-Körperchen innerhalb des enterischen Nervensystems, erstmals erwähnt im Jahre 1984 (Qualman, Haupt et al. 1984), stellen dabei wahrscheinlich die neuropathologische Grundlage für die gastrointestinalen Symptome dar (Dickson, Fujishiro et al. 2009).

Dennoch gilt es zu bedenken, dass die Spezifität vegetativer Symptome wahrscheinlich gering ist: so liegt in der Gesamtbevölkerung bspw. die Prävalenz der Obstipation bei ungefähr 30% verglichen mit einer Prävalenz der PD von 1-2% (Postuma, Gagnon et al. 2010).

Symptome und Anzeichen für autonome Dysfunktionen sind in frühen Krankheitsstadien nicht generell vorhanden und zeigen häufig erst im Verlauf einen Progress, was auf eine geringere Sensitivität beim Erkennen früher Krankheitsstadien hindeutet (Postuma, Gagnon et al. 2010).

1.4.3.3 Depression

Depressionen können bei fast einem Drittel (27,6%) der Patienten bereits zu Beginn der Erkrankung vorkommen (Ravina, Camicioli et al. 2007) und mehrere Studien konnten

zeigen, dass Symptome einer Depression dem Auftreten motorischer Kardinalsymptome vorausgehen können (Santamaria, Tolosa et al. 1986; Gonera, van't Hof et al. 1997; Ishihara and Brayne 2006). In einem systematischen Überblick konnte errechnet werden, dass Patienten mit Depression ein 1,2- bis 3,1-fach erhöhtes Risiko haben, an PD zu erkranken (Ishihara and Brayne 2006). Ebenso konnte in einer Fall-Kontrollstudie gezeigt werden, dass Parkinsonpatienten in 9,2% der Fälle eine Vorgeschichte mit Depression aufzeigten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, in der lediglich 4% der Probanden an einer Depression litten (Leentjens, Van den Akker et al. 2003).

Depressionen im Rahmen der PD werden pathophysiologisch mit verschiedenen Neurotransmittersystemen in Verbindung gebracht. Diese neuronalen Dysfunktionen umfassen die Neurotransmitter Dopamin (Substantia nigra, pars compacta), Serotonin (Raphekerne) sowie Noradrenalin (Locus coeruleus) (Lieberman 2006). Im Modell nach Braak kommt es im Stadium 2 zur Beteiligung der Raphekerne sowie des Locus coeruleus – ein mögliches Indiz dafür, dass die Depression ein Prodromalsymptom der PD darstellt (Postuma, Aarsland et al. 2012).

Wenn man bedenkt, dass Depressionen in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet sind, stellt die Depression - aufgrund der geringen Spezifität- für sich alleine wohl keinen geeigneten Marker für die Prodromalphase der Parkinsonerkrankung dar (Postuma, Aarsland et al. 2012). Jedoch weisen neueste Untersuchungen daraufhin, dass die Depression mit weiteren potentiellen Frühmarkern der PD wie z.B. einer positiven Familienanamnese oder einer hyperechogenen SN assoziiert sein kann (Liepelt-Scarfone, Behnke et al. 2011).

In einer Studie von Lord und Kollegen konnte kürzlich gezeigt werden, dass bei früher PD eine depressive Symptomatik gleichzeitig mit motorischen Gangunregelmäßigkeiten assoziiert ist. Eine Depression könnte demzufolge möglicherweise Einfluss auf die motorischen Mechanismen des Gangbildes bei Parkinsonpatienten nehmen (Lord, Galna et al. 2013). Ob dies für die spätere Diagnose einer PD von Relevanz ist, muss in weiteren prospektiven Studien evaluiert werden.

1.4.3.4 REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Unter dem Begriff REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Rapid Eye Movement [REM] Sleep Behaviour Disorder, kurz: RBD) versteht man eine Störung der REM-Schlafphase mit einem Verlust der im physiologischen REM-Schlaf vorliegenden Skelettmuskelatonie. Infolgedessen zeigen Patienten abnorme und lebhaftere Verhaltensweisen im Schlaf, die sich in Form von unruhigen Bewegungsabläufen (z.B. um sich schlagen, treten, zappeln) oder lauten verbalen Äußerungen (z.B. sprechen, schreien, lachen) äußern können (Gagnon, Postuma et al. 2006). Diese können Traumata bei den Betroffenen selbst oder dem Bettpartner nach sich ziehen.

Pathophysiologisch liegen einer symptomatischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung strukturelle Läsionen im Pons (v.a. im pontinen Tegmentum) zugrunde, wodurch unabhängig von der Ätiologie ein RBD-Phänotyp entsteht (Lai, Hsieh et al. 2008; Boeve 2013). Gemäß dem Stadienmodell nach Braak könnte somit im Rahmen der PD die Ablagerung von Lewy-Körperchen im Bereich des Pons die RBD Symptomatik erklären (Braak, Del Tredici et al. 2003).

Unter Parkinsonpatienten zeigen 15-34% klinische Symptome einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Comella, Nardine et al. 1998; Scaglione, Vignatelli et al. 2005). Im Umkehrschluss zeigen an einer idiopathischen RBD erkrankte Personen im zeitlichen Verlauf eine hohe Konversionsrate zu neurodegenerativen Erkrankungen wie der PD, der Lewy-Körper-Demenz oder der Multisystematrophie (Iranzo, Molinuevo et al. 2006). Wie Iranzo und Kollegen berichten, hat die Langzeitbeobachtung von 44 Patienten mit einer idiopathischen RBD ergeben, dass innerhalb von 14 Jahren mehr als 80 Prozent dieser Personen eine Lewy-Körper-Krankheit (Parkinson-Krankheit oder seltener Lewy-Körper-Demenz) entwickeln (Iranzo, Tolosa et al. 2013). So offenbart die Statistik, dass fünf Jahre nach der Diagnosestellung einer idiopathischen RBD bei 34,8% der Patienten eine neurologische Erkrankung festgestellt worden war, nach zehn Jahren bereits bei 73,4% und nach 14 Jahren sogar bei 92,5% (Iranzo, Molinuevo et al. 2006; Postuma, Gagnon et al. 2009; Iranzo, Tolosa et al. 2013).

Das erstmalige gemeinsame Auftreten von RBD Symptomen in Verbindung mit Symptomen einer PD ist variabel: RBD Symptome können bereits vor, gleichzeitig oder auch nach der Manifestation motorischer Symptome der PD in Erscheinung treten (Olson,

Boeve et al. 2000). Häufig besteht allerdings eine sehr lange Latenzzeit von mehr als 10 Jahren zwischen dem erstmaligen Auftreten einer RBD und dem Manifestwerden motorischer Symptome einer PD. Dieser lange Zeitraum ermöglicht es eventuell, bei frühzeitiger Diagnose und geeigneten Therapiemöglichkeiten neuroprotektiv zu intervenieren (Postuma, Aarsland et al. 2012). Jedoch tritt eine RBD nur bei ca. einem Drittel der Patienten mit PD im Frühstadium auf (Comella, Nardine et al. 1998; Scaglione, Vignatelli et al. 2005), so dass weitere Biomarker der Prodromalphase basierend auf weiteren Risiko- und Prodromalmarkern benötigt werden.

1.4.3.5 Kognitive Leistungseinschränkung

Während James Parkinson in seiner ursprünglichen Beschreibung noch der Meinung war, dass die Kognition bei der PD unbeeinträchtigt bleibt (Parkinson 1817), ist heutzutage bekannt, dass sich bei genauer neuropsychologischer Testung bereits bei Krankheitsbeginn leichte kognitive Defizite in verschiedenen Domänen finden lassen (Foltnie, Brayne et al. 2004; Aarsland, Bronnick et al. 2011). In der Literatur werden diese Defizite unter dem englischen Begriff „Mild Cognitive Impairment (MCI)“ zusammengefasst (Reisberg and Borenstein 1988). Der Begriff MCI beschreibt dabei eine Art Zwischenstadium kognitiver Einschränkungen, das den Zustand zwischen dem normalen Alterungsprozess und dem Auftreten einer dementiellen Entwicklung darstellt (Mariani, Monastero et al. 2007). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer PD lassen sich je nach Studie und Methodik bei 20-50% der Patienten kognitive Einschränkungen feststellen (Goldman and Litvan 2011; Monastero, Di Fiore et al. 2012; Postuma, Aarsland et al. 2012). Im Verlauf erleiden 40% der Parkinsonpatienten eine Demenz (Emre 2003), ca. 60-80% Patienten entwickeln eine Demenz nach ca.12 Erkrankungsjahren (Aarsland, Bronnick et al. 2009).

Betroffene Domänen sind vor allem die Exekutivfunktionen wie z.B. die Handlungsplanung, die Aufmerksamkeit, visuell-konstruktive Fähigkeiten sowie die Gedächtnisfunktion (Dubois, Burn et al. 2007; Postuma, Aarsland et al. 2012). Gemäß des Modells nach Braak tritt diese Pathologie zeitgleich mit den Veränderungen in der Substantia nigra im Stadium 3 auf (Braak, Del Tredici et al. 2003). Möglicherweise tritt ein MCI

bereits im Stadium 2 nach Braak auf. Hier kommt es zu pathologischen Veränderungen in den noradrenergen (Locus coeruleus) sowie serotonergen (Raphekerne), was wiederum zu frühen kognitiven Defiziten hinsichtlich Aufmerksamkeit und Vigilanz führen könnte (Kehagia, Barker et al. 2010; Postuma, Aarsland et al. 2012). In diesem Zusammenhang könnten kognitive Störungen als Prodromalmarker für die Entstehung und Früherkennung einer PD zukünftig von Bedeutung sein.

So ließ sich in einer Studie zeigen, dass gesunde Probanden mit dem Merkmal SN+ im Vergleich zu Probanden, die dieses Merkmal nicht aufweisen, in den neuropsychologischen Testungen stets auch kognitive Defizite vor allem im Bereich Gedächtnis aufweisen (Liepelt, Wendt et al. 2008; Piloto, Yilmaz et al. 2015). Interessanterweise zeigten sich dabei bei mehr als 30% der Probanden der SN+ Kohorte zusätzlich weitere Risikomarker wie z.B. eine positive Familienanamnese für PD oder bereits diskrete motorische Auffälligkeiten wie einen einseitig reduzierten Armschwung (Liepelt, Wendt et al. 2008).

1.4.4 Motorische Prodromalmarker

1.4.4.1 Verminderter Armschwung

Während normalerweise beim Gehen die Arme mit ungefähr gleicher Amplitude mitschwingen, ist der Armschwung bei PD Patienten bereits im Frühstadium einseitig vermindert bis fehlend und weist eine leichte Flexionsstellung im Ellbogengelenk (Nieuwboer, De Weerd et al. 1998; Lewek, Poole et al. 2010) auf. Auch im Verlauf der Erkrankung bleibt bei zunehmend vermindertem Mitschwingen auch der Gegenseite eine Seitenbetonung bestehen. Durch eine schnellere Gehgeschwindigkeit wird normalerweise auch der Armschwung mit beschleunigt. Bei PD Patienten zeigt sich diese Geschwindigkeitsanpassung des Armschwungs allerdings nicht. So bietet sich für den Untersucher die Möglichkeit, den verminderten Armschwung des Patienten leichter zu detektieren, indem er den Patienten auffordert, in schnellem Tempo zu gehen. (Roggendorf, Chen et al. 2012). Der einseitig verminderte Armschwung kann bereits in der prädiagnostischen Phase auffallen und stellt damit einen relativ spezifischen motorischen Frühmarker dar.

1.4.4.2 Mild Parkinsonion Signs (MPS)

Bereits Jahre vor dem Auftreten der Kardinalsymptome und der eigentlichen Diagnosestellung der PD können sich diskrete Veränderungen der Motorik bemerkbar machen (Maetzler, Hausdorff 2012). Patienten oder auch deren Angehörigen berichten rückblickend auf Nachfragen häufig von diesen leichten Bewegungsauffälligkeiten. Zu diesen leichten motorischen Veränderungen gehören beispielsweise Störungen der Feinmotorik, zunehmende muskuläre Steifigkeit, ein reduziertes Mitschwingen der Arme, Gleichgewichtsstörungen, eine verringerte Mimik oder auch eine monotone Stimme (de Lau, Koudstaal et al. 2006; Gaenslen, Swid et al. 2011). Die prospektive Rotterdam-Studie fand heraus, dass gesunde Probanden ohne klinische Anzeichen einer PD, die über muskuläre Steifigkeit, Tremor oder Gleichgewichtsstörungen klagten, ein erhöhtes Risiko haben, über Jahre an einer PD zu erkranken (de Lau, Koudstaal et al. 2006).

Man fasst diese schwach ausgeprägten motorischen Auffälligkeiten auch unter dem Begriff „MPS (Mild Parkinsonion Signs)“ zusammen (Louis and Bennett 2007). Hierzu zählen minimale Veränderungen in mindestens einer der für die Parkinsonerkrankung typischen Domäne wie Hypo-/Bradykinese, Rigor und Ruhetremor. Die Diagnosekriterien eines manifesten Parkinson-Syndroms dürfen jedoch noch nicht erfüllt sein (Boyle, Wilson et al. 2005). Die klinische Diagnostik dieser MPS ist allerdings schwierig, da die motorischen Auffälligkeiten anfänglich sehr subtil sind und häufig nur in Stresssituationen oder erst bei Aufgaben, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und Geschicklichkeit erfordern, auftreten (Lees, Hardy et al. 2009). Zudem können solche motorischen Manifestationen für gewöhnlich auch bei klinisch-neurologischen Untersuchungen in der älteren Bevölkerung ohne Krankheitswert gefunden werden, was die Abgrenzung zu normalen Alterungsprozessen erschwert (Louis and Bennett 2007; Maetzler and Hausdorff 2012). Verschiedene Studien beziffern die Prävalenz der MPS in der älteren Gesamtbevölkerung – je nach verwendeten Klassifikationskriterien – auf 27-40%, die damit deutlich über der Prävalenz der PD liegt (Louis and Bennett 2007).

Da die motorischen Kardinalsymptome der PD erst in Erscheinung treten, wenn bereits mehr als 50% der dopaminergen Neurone der SN degeneriert sind, geht man davon aus, dass der Körper verschiedene Kompensationsmechanismen besitzt, um motorische Funktionen in der frühen Krankheitsphase aufrecht zu erhalten und mögliche Defizite

auszugleichen (Schultz 2007; Nandhagopal, Kuramoto et al. 2011). So konnte in funktionellen MRT Studien gezeigt werden, dass Mutationsträger im Parkin- oder PINK1-Gen, was mit einem erhöhten PD Risiko verbunden ist, einfache motorische Bewegungsabläufe genauso wie Nicht-Mutationsträgern ohne Auffälligkeiten ausführen können, indem sie zusätzliche Gehirnareale aktivieren. Erst beim Ausführen komplexerer motorischer Aufgaben (z.B. Dual Tasking/ Aufgaben mit geteilter Aufmerksamkeit), fielen beispielsweise bei Trägern des mutierten LRRK2-Gens im Vergleich zu asymptomatischen Trägern Veränderungen in der Motorik und im Gangbild auf (Maetzler, Hausdorff 2012). Dies wiederum zeigt, dass sich bei Risikopatienten für PD subtile motorische Auffälligkeiten bereits in der Prodromalphase demaskieren, je kognitiv anspruchsvoller und komplexer der Bewegungsablauf ist.

In der Diagnostik stellen die MPS bisher insofern ein Problem dar, als dass die subklinischen Veränderungen der Motorik selbst in aufwändigen klinischen Bewertungsskalen wie dem UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale) nicht ausreichend erfasst werden. Da der UPDRS ausschließlich einfache motorische Funktionen beurteilt, stellt er keine geeignete Methode dar, um geringgradige klinisch noch inapparente Bewegungsstörungen zu detektieren (Maetzler, Hausdorff 2012). Die Diagnose MPS wird zwar durch ein Rating anhand des UPDRS-Scores gestellt, allerdings gibt es noch keinen einheitlichen Cut-off Wert. Durch die Anwendung moderner und objektiver Analyse- und Messmethoden wie bspw. dem Accelerometer (tragbare Sensoren am Körper zur Beschleunigungsmessung) oder der 3D-kameragestützten kinematischen Bewegungsanalyse könnte diese diagnostische Einschränkung gelöst werden.

1.5 Studien mit Bildung von Risikogruppen

Bis zum heutigen Tag gibt es keinen Marker im Blut oder Liquor, der es ermöglicht, die Diagnose einer PD (auch nicht in der motorischen Phase) zu stellen. Bildgebende Verfahren (z.B. DaTSCANTM) sind zwar in der Frühdiagnostik sehr wertvoll, eignen sich aber aus verschiedenen Gründen (Verfügbarkeit, Strahlenbelastung, Kosten) nicht als Screening-Methode (Berg 2012). Deshalb wird der Fokus zunehmend auf klinische Symptome, sogenannte nicht-motorische Prodromalmarker, gelegt, die den motorischen Kardinalsymptomen vorausgehen können (Ross, Petrovitch et al. 2008; Postuma,

Gagnon et al. 2010). Ein Hauptproblem dieser Marker ist allerdings ihre Unspezifität hinsichtlich der Entwicklung einer PD, da sie auch in der älteren Bevölkerung häufig idiopathisch auftreten können (Liepelt-Scarfone, Behnke et al. 2011). Es ist daher von essentieller Bedeutung, Sensitivität, Spezifität und den positiv prädiktiven Wert der einzelnen Marker bezüglich der Entwicklung einer PD zu bestimmen – sowohl für sich alleine als auch in Kombination mehrerer Marker (Berg, Marek et al. 2012). Es gibt nach heutigem Wissensstand keinen Prodromalmarker, der für sich alleine genommen die ausreichende Sensitivität und Spezifität besitzt, um die Diagnose PD vorherzusagen bzw. früher stellen zu können (Ross, Abbott et al. 2012). Vielmehr könnte durch das Kombinieren verschiedener Prodromalmarker und durch Berücksichtigen des individuellen Risikoprofils zukünftig vielleicht einmal eine Art „Testbatterie“ entwickelt werden, um eine Frühdiagnose zu ermöglichen (Berg, Postuma et al. 2015; Berg, Marek et al. 2012). Prospektive populations-basierte Kohortenstudien stellen u.a. hierfür einen geeigneten Ansatz dar.

In verschiedenen Kohortenstudien konnte bereits gezeigt werden, dass sich durch das Kombinieren von Risikofaktoren und Prodromalmarkern Kohorten identifizieren lassen, die mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einmal an PD erkranken werden (Liepelt-Scarfone, Behnke et al. 2011). Doch bis heute ist die Diagnose in der Prodromalphase der PD – bevor die motorischen Kardinalsymptome offensichtlich sind – durch das Fehlen geeigneter Testverfahren und Biomarker begrenzt (Lang 2011). Jedoch gibt es bereits konkrete Ansätze für Diagnosekriterien in der Prodromalphase der PD. Die MDS hat hierzu neue wissenschaftliche Kriterien für die Diagnostik eines "prodromalen PS" als mögliche Vorstufe einer PD publiziert (Berg, Postuma et al. 2015). Der Ansatz hierfür ist eine Risikoquantifizierung (Wahrscheinlichkeitsrechnung), in die sowohl Risikofaktoren als auch Prodromalmarker mit ihrem jeweiligen prognostischen Wert für eine zukünftige PD einfließen. Diese Art der Berechnung des PD-Risikos scheint insgesamt einen vielversprechenden Ansatz darzustellen, obwohl ihr Nutzen für die klinische Anwendung derzeit noch unklar ist (Mahlknecht, Gasperi et al. 2016).

1.5.1 Populations-basierte Kohortenstudien

Groß angelegte prospektive Kohortenstudien wie z.B. die "Honolulu-Asia Aging Study (HAAS)" (Ross, Abbott et al. 2012) oder die "Prospective Validation of Risk Factors for the Development of Parkinsonion Syndromes Study (kurz PRIPS-Studie)" (Berg, Godau et al. 2013) legen ihren Fokus auf Risikofaktoren und Prodromalmarker, um deren prädiktiven Wert hinsichtlich der späteren Entwicklung einer PD innerhalb einer Population zu ermitteln.

Ein großer Vorteil dieser Kohortenstudien ist, dass der diagnostische Wert eines Markers oder der Kombination mehrerer Marker innerhalb der Allgemeinbevölkerung evaluiert werden kann, um deren Spezifität zu bestimmen. Vor dem Hintergrund, dass die Inzidenz für PD 0,3/1000 bei den 55- bis 65-Jährigen beträgt (de Lau, Giesbergen et al. 2004), sind Kohortenstudien für pharmakologische Studien jedoch nicht primär geeignet. In diesem Ansatz müsste zunächst eine sehr große Teilnehmerzahl untersucht werden, um diejenigen zu identifizieren, die wahrscheinlich in naher Zukunft an einer PD erkranken werden.

Auch bleibt zu bedenken, dass für diese großen Kohortenstudien nur schnell und ohne großen Aufwand durchführbare Untersuchungsmethoden geeignet sind, was eine detaillierte und quantitative Erfassung verschiedener Symptome unmöglich macht (Liepelt-Scarfone, Gauss et al. 2013).

1.5.2 „Enriched-risk“ Kohorten

Die Untersuchung sogenannter „enriched-risk“ Kohorten scheint ein vielversprechender Ansatz zu sein, da hier ein großer Anteil an Probanden, die zuvor durch das gleichzeitige Auftreten mehrerer Risikomerkmale definiert werden, mit hoher Wahrscheinlichkeit in einem bestimmten Zeitraum an einer PD erkranken wird. Probanden für die „enriched-risk“ Kohorten werden in einem zweistufigen Prozess definiert. Zunächst wird auf allgemeine Risikofaktoren wie Alter, positive Familienanamnese oder erste Prodromalmarker wie "Hyposmie" gescreent und in einem zweiten Schritt auf zusätzliche, spezifischere Marker untersucht (Berg, Marek et al. 2012).

Ein Beispiel stellt die "Parkinson At-Risk Syndrome Study (PARS-Studie)" (Stern, Siderowf 2010) dar. In dieser Studie wurden mehr als 9000 Probanden älter als 50 Jahre und ohne das Vorliegen neurodegenerativer Erkrankungen auf das Vorliegen einer Hyposmie hin gescreent. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass Probanden mit einer Hyposmie auch signifikant häufiger weitere nicht-motorische Prodromalmarker aufweisen (Siderowf, Jennings et al. 2012).

Ein weiteres Beispiel für eine enriched-risk Kohorte stellt die für die Teilnehmer lebenslanglich angelegte "TREND-Studie" (Tübinger Studie zu Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration) dar. Ihr Fokus liegt darauf, Probanden mit verschiedenen Profilen von Frühmarkern im Langzeitverlauf zu beobachten. Eingeschlossen wurden Probanden älter als 50 Jahre, die zugleich nicht-motorische Prodromalmarker wie Hyposmie, Depression oder Zeichen einer REM-Schlafstörung aufwiesen. Insgesamt umfasst die Kohorte 1200 Probanden, die alle 2 Jahre auf das Vorliegen von motorischen (UPDRS-III, Accelerometer, q-motor) und nicht-motorischen Prodromalmarkern (Geruchsprüfung, visuelle und kognitive Funktionen, autonome Funktionen) untersucht werden (Berg, Marek et al. 2012). Sowohl in der PARS- als auch in der TREND-Studie gilt die Entwicklung einer manifesten PD als primärer Endpunkt.

1.5.3 "Highly enriched-risk" Kohorten

Bis heute ist nur wenig bekannt über die Prävalenz, das gemeinsame Auftreten und die Progression der Prodromalmarker, ehe man anhand klinischer Symptome letztlich die Diagnose einer PD stellen kann. Aus diesem Grund sind Studien vonnöten, die sich mit der frühen Entwicklung hin zu einer manifesten PD beschäftigen.

Um Veränderungen innerhalb eines Krankheits- oder neurodegenerativen Prozesses zu verifizieren, benötigt man Biomarker, die sich in kurzen Zeitintervallen verändern - sogenannte Progressionsmarker - und in Follow-up Studien repetitive und quantitative Assessments erlauben. Dieses Prinzip von Studien, die Progressionsmarker untersuchen, wird auch als "highly enriched risk cohorts" bezeichnet. Eine solche Studie, die sich mit diesen Anforderungen beschäftigt und dieser Arbeit zugrunde liegt, ist die sogenannte PMPP-Studie (**P**rogression **m**arkers in the suspected **p**re-motor **p**hase).

Die PMPP-Studie wurde entworfen, um die Progression verschiedener klinischer Marker in der Prodromalphase der PD zu untersuchen und hinsichtlich ihrer Güte in der Detektion der Progression im zeitlichen Intervall zu evaluieren (Liepelt-Scarfone, Gauss et al. 2013). Ihr ausdrückliches Ziel ist es dabei, die prodromale Krankheitsphase besser zu verstehen. Denn nur durch die Kenntnis von Prodromalmarkern, die auch eine Progression im zeitlichen Verlauf anzeigen, kann es möglich werden, innerhalb einer Risikogruppe diejenigen Personen herauszufiltern, die anhand ihres prodromalen Symptomenkomplexes auch eine Progression hin zur manifesten PD durchlaufen werden.

1.6 Kinematische Bewegungsanalyse

Beeinträchtigungen im Gangbild spielen eine Hauptrolle in der motorischen Manifestation der PD. Instrumentelle Messmethoden ermöglichen es heutzutage, das menschliche Gangbild sehr detailliert zu beschreiben. Mit Hilfe moderner kinematischer Untersuchungstechniken (sogenannten *motion-capture Verfahren*) können dabei komplexe dynamische Bewegungen wie das Gehen aufgezeichnet und durch eine spezielle Software (z.B. VICON[®]) am Computer in 3D analysiert werden.

Diese instrumentierten Ganganalysen werden u.a. in der Orthopädie und Medizintechnik eingesetzt, um individuelle Bewegungsabläufe eines Patienten zu evaluieren oder um z.B. nach therapeutischen Eingriffen das funktionelle Resultat objektiv zu analysieren. Auch in der medialen Unterhaltungsindustrie finden motion capture Verfahren zunehmend Verwendung. Naturgetreue Animationen in Filmen gehören ebenso dazu wie Action geladene Szenen in Computerspielen (Reber 1999).

Kleine reflektierende Sensoren werden dabei auf Mensch oder Objekt angebracht und mittels mehrerer Infrarotkameras können schließlich Bewegungsmuster, die jedes Gelenk bei der Bewegung durchläuft, detektiert und quantifiziert werden (Kramers 2008). In der hier vorliegenden Studie wurden bei den Probanden standardisierte Bewegungsabfolgen untersucht und analysiert, von denen man weiß, dass sie bereits im frühen Krankheitsstadium einer PD auftreten können. Eine detaillierte Beschreibung dieser untersuchten Bewegungsmuster findet sich im *Kapitel 2.2.3 Kinematische Untersuchung (VICON[®])*. So beinhalten häufig beobachtete Auffälligkeiten im Gangbild von

Parkinsonpatienten u.a. eine verminderte Schrittlänge und eine zunehmende Variabilität in der Schrittfolge (Blin, Ferrandez et al. 1990; Hausdorff, Cudkowicz et al. 1998).

Studien deuten darauf hin, dass bei neu diagnostizierten Parkinsonpatienten durch eine quantitative Bewegungsanalyse auch schon dann Veränderungen im Gangbild detektiert werden können, bevor von einer sichtbaren Gangbildstörung berichtet wird (Frenkel-Toledo, Giladi et al. 2005; Baltadjieva, Giladi et al. 2006; Carpinella, Crenna et al. 2007).

1.6.1 Besonderheiten dieser Untersuchungsmethode

Der Vorteil dieser computergestützten Verfahren besteht zum einen in der Unabhängigkeit vom Untersucher, wodurch eine höhere Objektivität erzielt wird. Zudem können die Ergebnisse durch die softwarevermittelte Auswertung gut reproduziert werden und erlangen dadurch eine hohe Vergleichbarkeit. Da auf die erhobenen Daten auch noch nach Jahren zurückgegriffen werden kann, ist es möglich, Veränderungen im Bewegungsprofil eines Probanden im langjährigen Verlauf zu evaluieren. Des Weiteren handelt es sich um eine nicht-invasive und gesundheitlich völlig unbedenkliche Untersuchung.

Da diese Hochgeschwindigkeitskameras eine hohe Auflösung besitzen und somit sehr exakt und sensitiv sind, können dadurch bereits auch feinste Auffälligkeiten und Abweichungen in einer standardisierten Bewegung detektiert werden, womit das menschliche Auge noch überfordert wäre. Die Beurteilung der Bewegungen mittels klinischer Untersuchung durch einen Arzt kann hingegen sehr subjektiv sein und ist oftmals inadäquat, um diskrete motorische Symptome ausfindig zu machen (Das, Trutoiu et al. 2011). Zudem hängt sie stets von dessen Ausbildungsgrad, Erfahrung und Expertise ab. Einziger Kritikpunkt an der kinematischen Untersuchungsmethode ist ihr nicht zu unterschätzender zeitlicher und räumlicher Aufwand (z.B. Positionierung der Elektroden, Kalibration des Systems).

1.6.2 Bewegungsanalysen in der Parkinsonforschung

Bewegungsanalytische Untersuchungen werden seit einigen Jahren in der klinischen Parkinsonforschung angewandt. Bereits in den Siebzigerjahren führte E. Knutsson als einer der Ersten Ganganalysen bei Parkinsonpatienten durch, indem er bei ihnen Parameter wie Gehgeschwindigkeit und Schrittlänge mithilfe zweidimensionaler Kinematographie untersuchte (Knutsson 1972). Koozekanani und Kollegen untersuchten in einer Pilotstudie Ende der Achtzigerjahre wie sich Gangstörungen bei Parkinsonpatienten auf die Reaktionskräfte am Boden auswirken (Koozekanani, Balmaseda et al. 1987).

Im Laufe der letzten Jahre folgten zahlreiche weitere Studien auf diesem Gebiet. Nicht zuletzt auch aufgrund der Weiterentwicklung hin zu dreidimensionalen Messverfahren eröffneten sich neue Untersuchungsmöglichkeiten und Fragestellungen (Blin, Ferrandez et al. 1990; Morris, Huxham et al. 2001; Alice, Fabienne et al. 2007). So untersuchten bspw. manche Forschungsgruppen mittels 3D-Bewegungsanalyse an der oberen Extremität, inwiefern eine Tiefenhirnstimulation im Nucleus subthalamicus bei Parkinsonpatienten einen messbaren therapeutischen Nutzen darstellt (Dafotakis, Fink et al. 2008; Khandwala, Burack et al. 2009). Andere untersuchten die Wirkung und den Nutzen von Tiefenhirnstimulation bei gleichzeitiger Gabe von L-Dopa Medikamenten (Crenna, Carpinella et al. 2008) (Carpinella, Crenna et al. 2007) oder die Auswirkungen einer medikamentösen Therapie auf das Handschriftbild (Tucha, Mecklinger et al. 2006).

Durch Fortschritte in dem pathophysiologischen Verständnis der PD in den letzten Jahren entstand u.a. das Bestreben einer frühzeitigeren Diagnostik und Therapie. In diesem Kontext wurde auch der Fokus bei der kinematischen Bewegungsanalyse anders ausgerichtet. Mittlerweile beschäftigten sich ein Großteil der Forschungsarbeiten mit dem kinematischen Quantifizieren motorischer Auffälligkeiten im Frühstadium der Erkrankung (Carpinella, Crenna et al. 2007; Haaxma, Bloem et al. 2010; Lewek, Poole et al. 2010). Hier sind vor allem Bewegungsstörungen in der Feinmotorik Gegenstand verschiedener Untersuchungen gewesen, da gerade feinmotorische Bewegungen wie z.B. alternierende Hand-Arm-Bewegungen oder das sogenannte Finger-Tapping (Koop, Shivitz et al. 2008) bereits in frühen Stadien der Erkrankung auffällig zu sein scheinen. Da die Parkinsonsymptomatik zusätzlich typischerweise auf einer Körperseite stärker ausgeprägt ist (Nieuwboer, De Weerd et al. 1998), fokussierten sich wiederum andere

Studien auf die quantitative Messung dieser Seitendifferenzen und Asymmetrien der beiden Körperhälften (Baltadjieva, Giladi et al. 2006; Yogev, Plotnik et al. 2007). Ein einseitig verminderter Armschwung stellt hierbei die häufigste motorische Beeinträchtigung dar (Lewek, Poole et al. 2010). So fanden Lewek und Kollegen heraus, dass PD Patienten sich von nicht an PD erkrankten Kontrollpersonen hauptsächlich in der Asymmetrie des Armschwunges unterschieden, weniger im Ausmaß ihres Armschwunges. Sie sehen darin einen möglichen Nutzen für die Früherkennung und Verfolgung der Krankheitsprogression einer PD (Lewek, Poole et al. 2010). Andere Forschungsgruppen konzentrierten sich bei der Ganganalyse hingegen auf die unteren Extremitäten. So fanden Carpinella und Kollegen mittels quantitativer Analysen bei Parkinsonpatienten in einem frühen Krankheitsstadium (Hoehn & Yahr 1-2) u.a. eine Reduktion der Gehgeschwindigkeit und vor allem Auffälligkeiten bei der Veränderung der Gehrichtung (Carpinella, Crenna et al. 2007).

Zusammenfassend zeigt sich, dass motorische Bewegungsprofile von PD Patienten bereits in diversen Studien durch kinematische Analysen untersucht wurden und somit gut verstanden sind. Aktuelle Studien fokussieren sich auf die kinematische Untersuchung neu erkrankter Patienten und hierbei insbesondere auf Störungen in der Feinmotorik sowie auf Auffälligkeiten in der Bewegung der oberen Extremität. Von diesen Einschränkungen weiß man inzwischen, dass sie bereits im frühen Krankheitsstadium auftreten. Das Augenmerk der hier vorliegenden Studie liegt auf der kinematischen Untersuchung von Probanden, für die ein erhöhtes PD Erkrankungsrisiko besteht. Hierzu finden sich in der Literatur bisher kaum Untersuchungen. Es gibt in diesem Zusammenhang eine Studie, die sich mit der quantitativen Ganganalyse von gesunden asymptomatischen Trägern der LRRK2-G2019S Mutation befasste (Mirelman, Gurevich et al. 2011). Von Trägern dieser Genmutation innerhalb der Population aschkenasischer Juden weiß man inzwischen, dass sie ein stark erhöhtes Risiko haben an PD zu erkranken (Ozelius, Senthil et al. 2006; Goldwurm, Zini et al. 2007). Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass sich gesunde Kontrollprobanden und Träger der LRRK2-Genmutation rein klinisch nicht in ihrem Bewegungsprofil unterschieden, in der quantitativen Bewegungsanalyse jedoch sehr wohl motorische Unterschiede detektiert werden konnten. Die Gangvariabilität erwies sich bei Trägern der Mutation als deutlich erhöht im Vergleich zu den Nicht-Trägern. Vor allem bei zeitgleichem Lösen von Rechenaufgaben zeigten

die LRRK2-Probanden starke Auffälligkeiten in der Schrittfolge. Zudem belegt die Studie, dass sich diskrete motorische Auffälligkeiten nicht immer durch etablierte klinische Assessments (wie z.B. UPDRS-III) erfassen lassen, da sie für das menschliche Auge kaum wahrnehmbar sind. Hier ist der Einsatz quantitativer Messverfahren wie der kinematischen Analyse als Messverfahren äußerst hilfreich.

In der vorliegenden Arbeit findet die 3D-kameragestützte kinematische Bewegungsanalyse Anwendung. Mit ihrer Hilfe wird es möglich, Bewegungsmuster zu erkennen und anschließend dichotom zu klassifizieren. Ein spezielles „lernfähiges“ Computerprogramm besitzt dabei die Fähigkeit, anhand multivariater Analysen und verschiedener Algorithmen die Bewegungsmuster Parkinsonerkrankter von denen gesunder Kontrollprobanden zu unterscheiden. Mit einer ermittelten Sensitivität von 94,4% bzw. Spezifität von 96,7% kann der Klassifikator dabei reproduzierbar zwischen parkinsonähnlichen und nicht-parkinsonähnlichen Bewegungsprofilen unterscheiden (Ilg et al. 2011). Eine Besonderheit ist, dass Bewegungen dabei nicht für sich isoliert analysiert werden, sondern vielmehr die Kombination der verschiedenen untersuchten Bewegungsabfolgen. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung des klinischen Verlaufs von Probanden mit Risikoprofil für PD mit und ohne parkinsonassoziertem Bewegungsprofil basierend auf den Ergebnissen der quantitativen Bewegungsanalyse. Neben der Beurteilung des klinischen Verlaufs von Parkinsonpatienten und Kontrollprobanden stellt es eine besondere Neuheit dar, dass Personen mit Risikomerkmale für eine PD untersucht wurden.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es bisher nur wenig vergleichbare Studien, die sich ebenfalls mit der Güte eines solchen lernfähigen Klassifikators befasst haben. In einer Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Parkinsonpatienten mit Tiefenhirnstimulatoren das motion-capture Verfahren in der Lage ist, je nachdem ob der Tiefenhirnstimulator an- oder abgeschaltet ist, zwischen milden und schwerwiegenden motorischen Symptomen in ungefähr 90% korrekt zu differenzieren (Das, Trutoiu et al. 2011). In einer anderen Bewegungsstudie gelang es dem Klassifikator in 85% der Fälle korrekt zwischen gesunden und an Parkinson erkrankten Probanden zu unterscheiden (Brewer, Pradhan et al. 2009)

1.7 Zielsetzung und Fragestellungen

Im Fokus der vorliegenden Arbeit stand die Unterteilung der Personen mit Risikoprofil für eine PD anhand der Bewegungsanalyse in 2 Subgruppen: zum einen in eine Hochrisikogruppe, die in der kinematischen Analyse bereits ein Bewegungsprofil aufweist, das dem Parkinsonerkrankter entspricht. Diese Hochrisikogruppe erhielt die Bezeichnung **HR_{mov+}**. Probanden der Hochrisikogruppe, deren Bewegungsprofil durch den Klassifikator als nicht-parkinsonassoziiert/ parkinsonoid eingestuft wurde, wurden der anderen Subgruppe zugeordnet und erhielten die Bezeichnung **HR_{mov-}**. Abbildung 4 veranschaulicht diese Klassifizierung der Hochrisikogruppe in 2 Subgruppen anhand der 3D-kameragestützten Bewegungsanalyse.

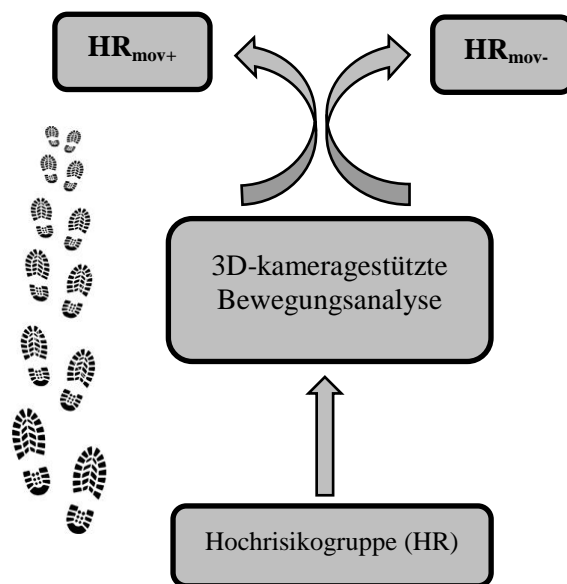


Abbildung 4: Klassifizierung der Hochrisikogruppe mittels 3D-Bewegungsanalyse

HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikogruppe mit nicht-parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse

Wie bereits zuvor erwähnt, wird in dieser Arbeit die Hochrisikogruppe mittels kinematische Bewegungsanalyse weiter unterteilt, um letztlich beurteilen zu können, ob sich die beiden Hochrisikogruppen nicht nur in motorischen Markern unterscheiden sondern auch die klinischen Marker in der motorisch auffälligen Hochrisikogruppe HR_{mov+} ein anderes Progressionsverhalten als in der motorisch unauffälligen Hochrisikogruppe HR_{mov-} aufweisen.

Folgende Fragestellungen sollen in der vorliegenden Arbeit primär untersucht werden:

1. Gibt es klinische Merkmale, anhand derer sich die beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-} zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bzw. der Folgeuntersuchung nach 2 Jahren unterscheiden?
2. Welche Marker verändern sich bereits in der Frühphase und zeigen eine Progression im Verlauf von 2 Jahren an? Zeigen dabei Probanden der Hochrisikogruppe HR_{mov+} mit parkinsonassoziiertem Bewegungsmuster hinsichtlich klinischer Merkmale eine Progression, die bei Probanden der Hochrisikogruppe HR_{mov-} ohne parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil nicht vorliegt?

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Analysen der vorliegenden Arbeit beinhalten Daten der „**Progression Markers in the Premotor Phase (PMPP)**“ Studie (Liepelt-Scarfone, Gauss et al. 2013). Bei der PMPP Studie handelt es sich um eine auf 2 Jahre ausgelegte kontrollierte prospektive Studie zur Identifikation von Progressionsmarker in der Prodromalphase bei PD.

Im Rahmen dieser Studie wird das klinische Profil von PD Patienten im Frühstadium der Erkrankung mit Probanden, die ein Risikoprofil für die Entwicklung einer PD aufweisen, und Probanden ohne ein solches Risikoprofil verglichen.

Basierend auf diesem Ansatz untersucht die PMPP-Studie eine Hochrisikogruppe, die durch eine Kombination verschiedener Risikofaktoren (Hyperchogenität der SN, positive Familienanamnese) und Prodromalmarker (z.B. leichte motorische Parkinsonzeichen, Hyposmie, Depression) ein besonderes Risikoprofil für PD aufweist – teilweise ähnlich dem klinischen Profil von Parkinsonpatienten. Dieses Studiendesign ist neuartig, da es versucht, innerhalb einer Hochrisikogruppe, die sich womöglich im Prodromalstadium der PD befindet, Biomarker zu identifizieren, die eine Progression hin zur PD anzeigen und sich damit möglicherweise potentiell für ein Monitoring eignen. Insbesondere das Miteinbeziehen diskreter motorischer Marker – in dieser Arbeit repräsentiert durch die kinematische Bewegungsanalyse – soll bei Hochrisikoprobanden die Wahrscheinlichkeit erhöhen, innerhalb eines kurzen Zeitrahmens zu einer manifesten PD zu konvertieren (Berg 2012).

Die klinischen Untersuchungen fanden im Zeitraum Januar 2009 bis Dezember 2012 in der Ambulanz der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen statt. Die hier vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Ergebnisse der Erst- und Folgeuntersuchung nach 2 Jahren der PMPP-Studie, in einer Subgruppe von 20 Probanden, bei denen das Bewegungsprofil mittels kinematischer Analyse ermittelt wurde.

2.1.1 Rekrutierung der Probanden

Aus dem Patientenkollektiv der Parkinsonambulanz der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen erfolgte die Rekrutierung der PD Patienten. Insgesamt wurden 16 PD Patienten nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen.

Die Probanden für die Kontrollgruppe (=Probanden ohne Risikoprofil für die Entwicklung einer PD) und die HR-Gruppe (=Probanden mit Hochrisikoprofil für die Entwicklung einer PD) wurden u.a. aus den insgesamt 812 Teilnehmern der vorausgehenden Studie „Prospective Research Of Idiopathic Parkinson Syndrome“ (kurz PRIPS) rekrutiert (Berg, Godau et al. 2013). Dabei handelt es sich um eine Longitudinalstudie, deren Baseline- und Verlaufsuntersuchungen im Jahre 2005 und 2010 in Tübingen durchgeführt wurden. Aus vorhergehenden Analysen war bekannt, dass die hier berücksichtigte Merkmalskombination der HR-Gruppe bei ca. 4% der Probanden der PRIPS Studie vorlag, eng verknüpft mit dem Auftreten des Ultraschallmerkmals SN+ (Liepelt, Behnke et al. 2011).

So konnten 21 Probanden mit Risikoprofil für die Entwicklung einer PD für eine Teilnahme an der Studie rekrutiert werden, deren Daten kinematisch analysiert wurden. Weitere 14 Probanden wurden für die Kontrollgruppe ausgewählt, die bezüglich der Merkmale Alter, Geschlecht und Bildungsstatus der PD-Gruppe möglichst ähnlich waren (siehe Abbildung 5).

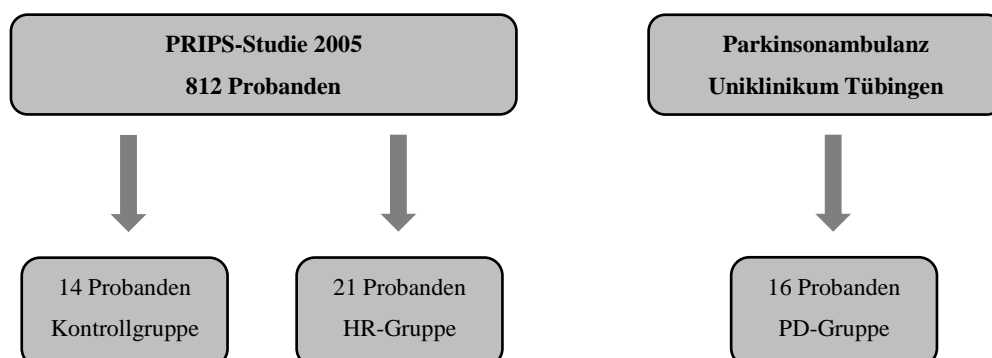


Abbildung 5: Rekrutierung der Studienteilnehmer

PRIPS: Prospective Research of idiopathic Parkinson Syndrome; HR: Hochrisikogruppe;
PD : Parkinson's Disease, an Morbus Parkinson erkrankte Probanden

2.1.2 Durchführung der klinischen Visiten

Umfangreiche Untersuchungen zahlreicher klinischer Parameter und mit zum Teil gerätegestützten Verfahren fanden jährlich statt (Extended Data Set, EDS) (Liepelt-Scarfone, Gauss et al. 2013). In diesem Zusammenhang wurden Probanden der Parkinson- sowie Hochrisikogruppe zu einer Erstuntersuchung (EU) sowie zu weiteren Follow-up Untersuchungen nach 12 und 24 Monaten [Folgeuntersuchung 1 (FU1) und Folgeuntersuchung 2 (FU2)] einbestellt.

Darüber hinaus wurden Probanden der PD- sowie HR-Gruppe nach 6 und nach 18 Monaten bei einer Kurzvisite auf Veränderungen ihrer motorischen Funktion, der Riechleistung, des Schlafverhaltens, der psychischen Stimmungslage und der Medikamenteneinnahme untersucht (Basic Data Set, BDS). Die Probanden der Kontrollgruppe wurden insgesamt nur zweimal untersucht - zu Beginn der Studie (EU) und im Verlauf nach 2 Jahren (FU2), um zwischen parkinsonbedingten und altersassoziierten Veränderungen unterscheiden zu können (vgl. Abbildung 6). Da in dieser Gruppe nur eine minimale Progression zu erwarten war, wurde ein Zeitabstand von 2 Jahren als ausreichend erachtet. In der vorliegenden Arbeit fanden ausschließlich Daten der EU und FU2 Verwendung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Ergebnisse der Kurzvisiten und FU1 nicht miteinbezogen.

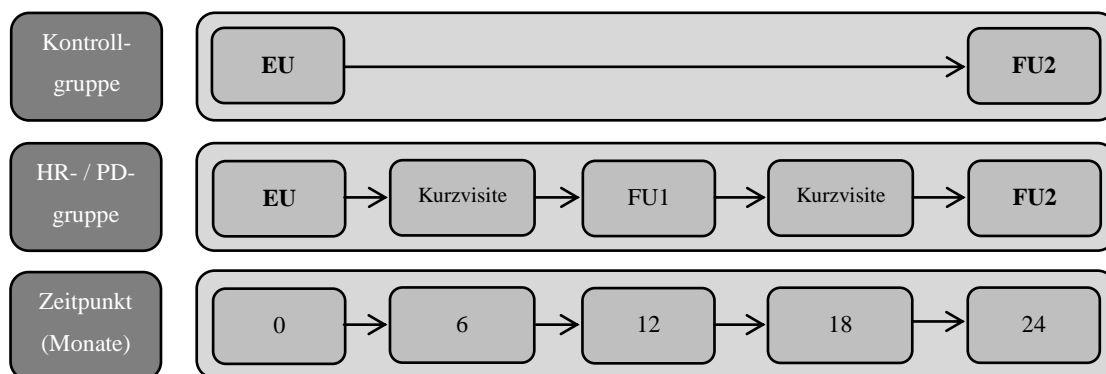


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Studie

HR: Hochrisikogruppe; PD: Parkinson's Disease, an Morbus Parkinson erkrankte Probanden; EU: Erstuntersuchung; FU: Folgeuntersuchung nach 1 bzw. 2 Jahren

Der zeitliche Umfang der klinischen Visiten für das BDS Assessment betrug ca. 3 Stunden. Das umfangreichere EDS Assessment nahm 12-14 Stunden in Anspruch und wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zwischen 8 Uhr und 15 Uhr durchgeführt. Die Visite der Probanden der Kontrollgruppe, bei welchen keine ¹²³I-FP-CIT-SPECT (DaTSCAN™) Untersuchung durchgeführt wurde, konnte an einem Tag abgehandelt werden (Liepelt-Scarfone, Gauss et al. 2013).

2.1.3 Allgemeine Einschlusskriterien der Studienteilnehmer

Die allgemeinen Einschlusskriterien für alle 3 Kohorten umfassten neben einem Mindestalter von 50 Jahren, die schriftliche Einverständniserklärung nach eingehender Aufklärung gemäß der Deklaration von Helsinki (Rickham, 1964, Giordano, 2010) sowie die volle Geschäftsfähigkeit des betroffenen Probanden.

2.1.4 Spezifische Einschlusskriterien

Für jede der 3 Kohorten gab es wiederum gruppenspezifische Einschlusskriterien, die im Folgenden dargestellt werden.

2.1.4.1 Spezifische Einschlusskriterien der Parkinsongruppe

Ausschließlich an PD erkrankte Patienten in einem milden Stadium der Erkrankung (Hoehn und Yahr Stadium zwischen 1 und 2.5) ohne Hinweise auf eine monogenetische Parkinsonform (genetisches Screening im Rahmen der Studienteilnahme und anamnestisch abgeklärt) wurden in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 7).

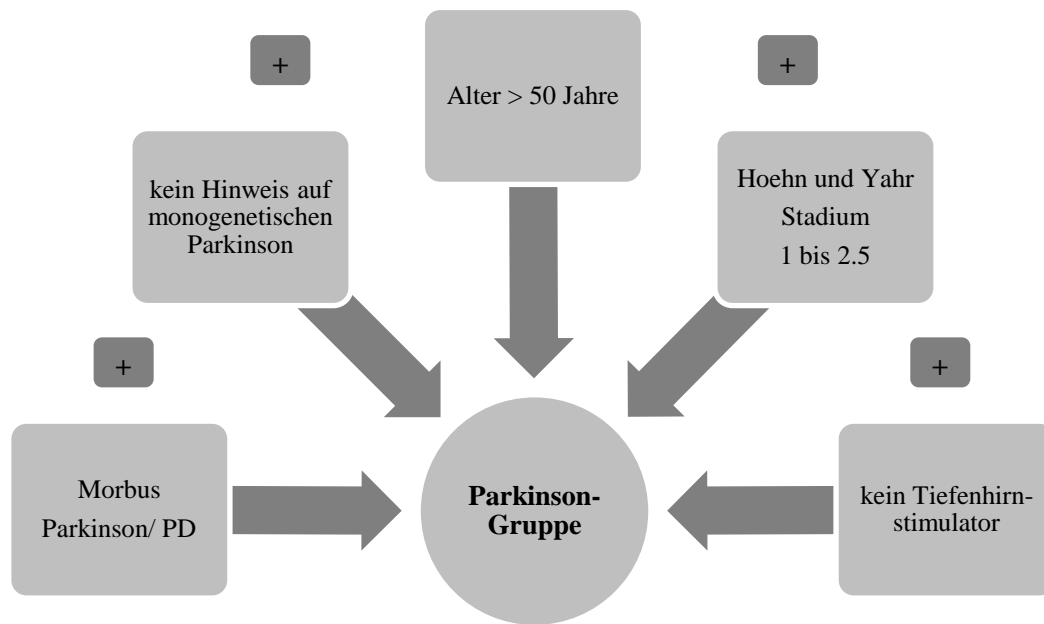


Abbildung 7: Übersicht Einschlusskriterien der Parkinsongruppe

2.1.4.2 Spezifische Einschlusskriterien der Hochrisiko-Gruppe

Bei Probanden der HR-Gruppe durfte keine Kombination von motorischen Kardinalsymptomen vorliegen, die die Diagnose PD ermöglicht hätte. Ferner mussten sie im transkraniellen Ultraschall mindestens einseitig eine hyperechogene Substantia nigra aufweisen (SN-Wert $\geq 0,20 \text{ cm}^2$, vgl. Abschnitt 2.2.1).

Des Weiteren wurde in der klinischen Untersuchung mindestens ein motorisches Kardinalsymptom (Bradykinese, Rigor oder Ruhetremor) eines Parkinsonsyndroms oder ein parkinsonassoziiertes Bewegungsmuster – ermittelt in der dreidimensionalen Bewegungsanalyse – gefordert.

Sofern eine Versuchsperson mit hyperechogener SN weder in der klinischen Untersuchung noch in der Bewegungsanalyse eine auffällige Motorik zeigte, wurde das Vorliegen mindestens zwei der folgenden Merkmale gefordert (vgl. Abbildung 8):

- Auftreten einer Lebenszeitdepression (gestellt nach ICD-10 Kriterien)
- eine Hyposmie (definiert als $< 75 \%$ korrekte Antworten im Sniffin´ Sticks Test)
- eine positive Familienanamnese für Morbus Parkinson bei einem Verwandten
- ein einseitig reduzierter Armschwung

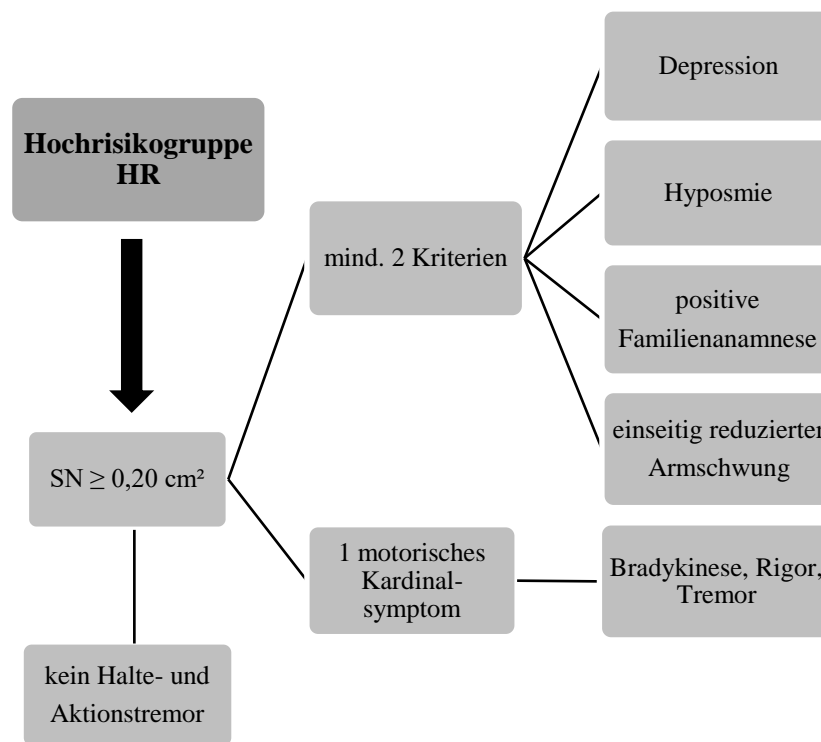


Abbildung 8: Übersicht Einschlusskriterien der Hochrisikogruppe

2.1.4.3 Spezifische Einschlusskriterien der Kontrollgruppe

Probanden der Kontrollgruppe sollten bei der transkraniellen Ultraschalluntersuchung (vgl. Abschnitt 2.2.1) beidseits eine unauffällige normoechogene Substantia nigra zeigen (SN-Wert $< 0,20 \text{ cm}^2$). Die klinisch-neurologische Untersuchung durfte keine motorischen Anzeichen auf einen Morbus Parkinson sowie keinen klinisch manifesten Halte- und/oder Aktionstremor aufweisen. Neben den Kriterien der Normoechogenität der Substantia nigra und einer normalen Motorik durften bei den Probanden der Kontrollgruppe *keine* der folgenden Auffälligkeiten, die als prämotorische Merkmale für die Parkinsonerkrankung diskutiert werden, vorliegen:

- eine aktuelle Depression (definiert anhand der ICD-10 Kriterien)
- eine Hyposmie (definiert als $< 75 \%$ richtige Antworten im Sniffin' Sticks Test)
- eine positive Familienanamnese für Morbus Parkinson bei einem Verwandten

- ein einseitig reduzierter Armschwung.

Darüber hinaus mussten die Teilnehmer frei von psychiatrischen Erkrankungen nach DSM-IV Achse I sein. Ferner wurden die Kontrollprobanden so ausgewählt, dass sie den Probanden der PD-Gruppe in den folgenden Merkmalen möglichst ähnlich waren. Dabei sollte der Kontrollproband neben einem Altersunterschied von maximal +/- 5 Jahren und dem gleichen Geschlecht soweit möglich den gleichen Bildungsstatus wie die zugeordnete Person aus der Parkinsonkohorte aufweisen. Somit konnte eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den beiden Kohorten gewährleistet werden. Abbildung 9 veranschaulicht die Einschlusskriterien der Kontrollgruppe.

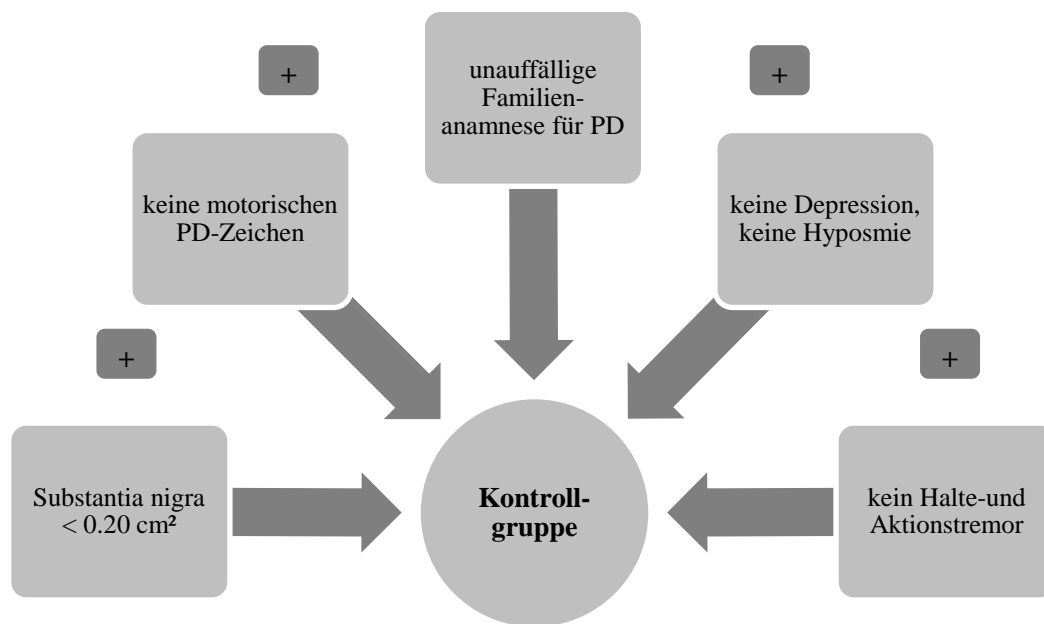


Abbildung 9: Übersicht Einschlusskriterien der Kontrollgruppe

2.1.5 Allgemeine Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten dazu, dass Personen nicht in die Studie eingeschlossen wurden:

- Alter < 50 Jahre
- anamnestischer Verdacht auf Alkohol- oder Drogenabusus

- Vorbehandlung mit Depot-Neuroleptika bis 6 Monate vor der Studienuntersuchung
- Vorliegen einer Erkrankung des zentralen Nervensystems, z.B. Zustand nach Apoplex oder anamnestischer Hinweis auf stattgehabte Bewusstlosigkeit > 2 Minuten
- Ergebnis < 25 Punkte im Minimal Status oder Einnahme von Cholinesterasehemmern in der aktuellen Medikation
- Probanden mit implantiertem Tiefenhirnstimulator

Für weibliche Teilnehmer hätte eine Schwangerschaft oder das nicht durch die Wechseljahre bedingte Ausbleiben der Menstruation zu einem Studienausschluss geführt. Bereits das Erfüllen nur eines der oben genannten Kriterien hätte zum Studienabschluss geführt.

2.1.6 Genehmigung der Ethikkommission und Einverständniserklärung

Im Dezember 2008 wurden die im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen und diagnostischen Testverfahren von der Ethikkommission der Universität Tübingen sowohl für die Erstuntersuchung im Jahr 2009 als auch für die Verlaufsuntersuchungen genehmigt (Antragsnummer: 480/2008B01). Jeder Proband wurde über die Studienteilnahme umfassend in schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt. Probanden, die Interesse hatten an der Studie teilzunehmen, unterschrieben nach ausreichender Bedenkzeit ihre Einverständniserklärung gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

2.2 Material und Geräte

2.2.1 Transkranielle Sonographie

Mittels der transkraniellen Sonographie ist die Darstellung von Gehirnparenchym durch den intakten Schädelknochen möglich. Die sogenannte Pars squamosa des Temporal-knochens, die sich vor dem Ohr oberhalb des Jochbeinbogens befindet, stellt aufgrund ihrer geringen Dicke in der Regel ein geeignetes Schallfenster für die Untersuchung dar.

Diese Untersuchung erfolgte durch einen erfahrenen Arzt der Parkinsonambulanz mit einem Farbdopplersonographiegerät namens Antares® der Firma Siemens, Erlangen. Verwendet wurde ein 2,5 MHz Schallkopf mit einer axialen Auflösung von 0,7 mm und einer lateralen Auflösung von 3mm, der auf 16 cm Penetrationstiefe und auf 45dB Messempfindlichkeit eingestellt war.

Die Untersuchung wird am liegenden Patienten in einem abgedunkelten Raum durchgeführt. Durch Aufsetzen der Ultraschallsonde lassen sich Strukturen wie Hirnstamm, Basalganglien und Ventrikelsystem im B-Mode darstellen. In der transversalen Schnittebene ist der mesencephale Hirnstamm durch Dichteunterschiede zum umgebenden Gewebe als eine schmetterlingsförmige hyperechogen begrenzte Struktur erkennbar. Innerhalb dieser Struktur lassen sich normalerweise Nucleus ruber, Raphe und Aquädukt als hyperechogene Strukturen visualisieren (Bogdahn, Becker et al. 1993). Die SN ist im rostralen Anteil des Hirnstamms vor dem kreisrunden Nucleus ruber liegend meist kommaförmig abgrenzbar.

Mit der Methode der Flächenbestimmung wird die hyperechogene SN in seiner größten Ausdehnung dargestellt, mittels Cursor umfahren und die eingegrenzte Fläche in ihrer Größenausdehnung in cm^2 berechnet (Berg, Becker et al. 1999).

Entsprechend den im hauseigenen Labor mit dem genannten Gerät ermittelten Grenzwerten (cut-offs) wurde eine SN-Fläche $< 0.20\text{cm}^2$ als „normoechogen“, eine SN-Fläche $\geq 0.20\text{cm}^2$ als „hyperechogen“ klassifiziert.

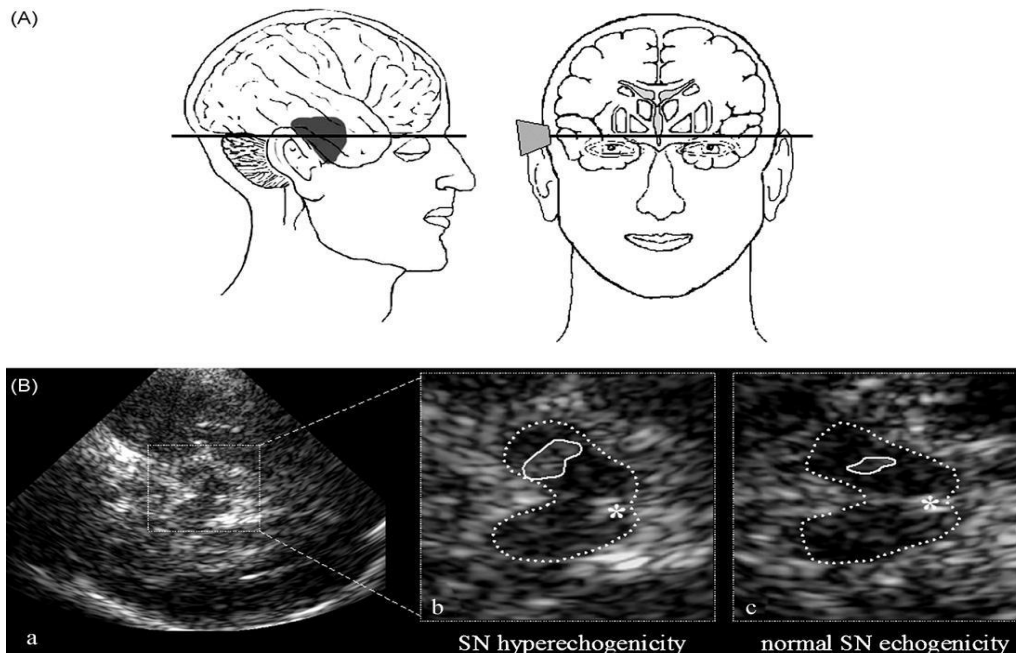


Abbildung 10: Schnittebene und Beispielbilder in der TCS

In (A) sind die Schallebene und die erfassten anatomischen Strukturen schematisch dargestellt. In (B-a) erkennt man das transversal angeschnittene, schmetterlingsähnliche Mittelhirn. (B-b) und (B-c) zeigen jeweils eine vergrößerte Darstellung des Mittelhirns (gepunktete Umrandung), sodass die Fläche der Substantia nigra (SN) ausgemessen werden kann (durchgängige Umrandungen). In (B-b) ist eine deutlich hyperechogene, im Gegensatz dazu in (B-c) eine normoechogene SN abgebildet. Quelle: Liepelt et al., 2008, Bilder zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. D. Berg

2.2.2 Klinisch-neurologische Untersuchung

Erfahrene Fach- und Assistenzärzte der Neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen führten die klinisch-neurologischen Untersuchungen aller Teilnehmer durch.

Parkinsonspezifische Anamnese

Bei allen PD Patienten wurde zunächst die Diagnose mit Hilfe der UK Brain Bank Kriterien überprüft. Zudem wurde die Erkrankungsdauer (Erstmanifestation der Symptome, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Beginn der medikamentösen Therapie) anamnestisch erhoben.

Hoehn & Yahr

Die modifizierte Hoehn & Yahr Skala von 2004 (Goetz, Poewe et al. 2004) wurde zur Beurteilung des Schweregrades der Parkinsonerkrankung herangezogen. Aufgrund der

Einschlusskriterien konnten hierbei nur Patienten mit ein- oder beidseitig ausgeprägter Erkrankung ohne posturale Instabilität (Stadium 1 bis 2.5) eingeschlossen werden.

UPDRS – Motorik

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* ist eine der am meisten verwendeten Beurteilungsskalen für die Ausprägung der Symptomatik, die in klinischen Studien im Bereich der Parkinsonforschung (2003) angewendet wird. Der US-Amerikaner Stanley Fahn und seine Kollegen des UPDRS Development Committee publizierten das umfangreiche Assessment erstmals im Jahre 1987. Neben motorischen Leitsymptomen berücksichtigt diese Skala auch typische Parkinsonbeschwerden wie Demenz, Psychosen, Depressionen und vegetative Störungen. Die Originalversion ist in 6 Abschnitte untergliedert, wobei im Rahmen dieser Studie ausschließlich der dritte Abschnitt verwendet wurde, mit dem sich die motorische Untersuchung beurteilen lässt. Der dritte Abschnitt umfasst 14 Einzeluntersuchungen (Items 18 bis 31), die folgende motorische Aspekte der PD umfassen:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ✓ Sprache | ✓ Pro- und Supination der Hand |
| ✓ Gesichtsausdruck | ✓ Beweglichkeit der Beine |
| ✓ Ruhetremor (Gesicht, Hände, Füße) | ✓ Aufstehen vom Stuhl |
| ✓ Aktions- oder Haltetremor | ✓ Körperhaltung |
| ✓ Rigor (Nacken, Arme, Beine) | ✓ Gang |
| ✓ Fingergeschicklichkeit | ✓ Haltungsstabilität |
| ✓ Handbewegungen | ✓ Brady- und Hypokinese
des Körpers |

Verschiedene Items wurden wiederum zum Charakterisieren der vier Kardinalsymptome der PD zusammengefasst: Bradykinese (Item 6 bis 9, 14), Ruhetremor (Item 3 und 4), Rigor (Item 5) sowie posturale Instabilität (Item 13). Die Bewertung der Untersuchung erfolgte anhand einer vierstufigen Skala von 0 (=Normalzustand) bis 4 (=extrem pathologische Ausprägung eines Merkmals).

Beurteilung des Armschwungs

Um den Armschwung zu beurteilen, wurde der Proband gebeten, eine ca. 10m lange Strecke in normaler Geschwindigkeit zu gehen. Ein sichtbar einseitig verminderter Armschwung rechts oder links wurde als auffällig gewertet und notiert.

Ein einseitig reduzierter Armschwung kann ein frühes klinisches Zeichen einer beginnenden PD darstellen (Lewek, Poole et al. 2010).

2.2.3 Kinematische Untersuchung (VICON®)

Anhand der kinematischen Untersuchung mithilfe des VICON® 3D Kamerasystems sollten Bewegungsabläufe wie Gehen, Finger-Tapping, alternierende Hand-Arm-Bewegungen und Fuß-Tapping dreidimensional erfasst werden. Im Folgenden soll das hierfür angewendete Computersystem, die Messmethode sowie die Durchführung dieser Untersuchung erläutert werden.

2.2.3.1 Messsystem

Für die computergestützte dreidimensionale Messung der kinematischen Untersuchungen wurde das sogenannte „*Vicon motion capture system 612*“ (Vicon 612, Oxford, UK, www.vicon.com) verwendet. Mithilfe dieses Systems lassen sich subtile Veränderungen im Bewegungsmuster detektieren und quantifizieren.

Die Untersuchungen fanden in einem dafür eingerichteten Bewegungslabor der kognitiven Neurologie des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung statt. Dieses Labor war mit 8 Infrarotkameras mit einer Auflösung von jeweils 1 Mio. Pixel ausgestattet, die an den Wänden des Raumes angebracht und auf das Aufnahmegebiet in der Mitte aus verschiedenen Perspektiven ausgerichtet waren. Diese Kameras sendeten für das menschliche Auge nicht sichtbare Infrarotimpulse aus. Die Infrarotimpulse wurden wiederum von einem Set aus 41 Markern, die an definierten Körperstellen des Probanden angebracht waren, reflektiert. Die Kameras detektierten die Reflexionen der verschiedenen Marker und übermittelten diese an den Computer, wo sie schließlich mit der Software

„Vicon Workstation“ aufgezeichnet und in einem dreidimensionalen Bewegungsmuster aller Marker dargestellt wurden. Mit dieser Software wurden die Daten später auch bearbeitet und ausgewertet.

2.2.3.2 Durchführung und untersuchte Bewegungsabläufe

Der Proband trug möglichst eng anliegende Sportkleidung wie beispielsweise eine Radlerhose oder eine Leggings. Ein Set aus insgesamt 41 Reflexionsmarkern wurde ihm an definierten anatomischen Körperstellen an Kopf, Rumpf und Extremitäten mit doppelseitigem Klebebandstreifen angebracht (vgl. Abbildung 11). Vor jeder Untersuchung erfolgte eine manuelle Kalibrierung des Systems zur Bestimmung der relativen Position der Kameras zueinander. Zudem wurden die Gelenkmaße, das Gewicht sowie die Größe des Probanden ermittelt und notiert.

Zunächst erfolgte eine statische Aufnahme mit ausgestreckten Armen im Stehen, um die Anzahl und Position der Marker zu überprüfen. Danach erfolgten alle Untersuchungsschritte bei jeder Testung nach dem gleichen Schema, wobei jeder Aufzeichnung eine kurze Instruktions- und Testphase vorausging.

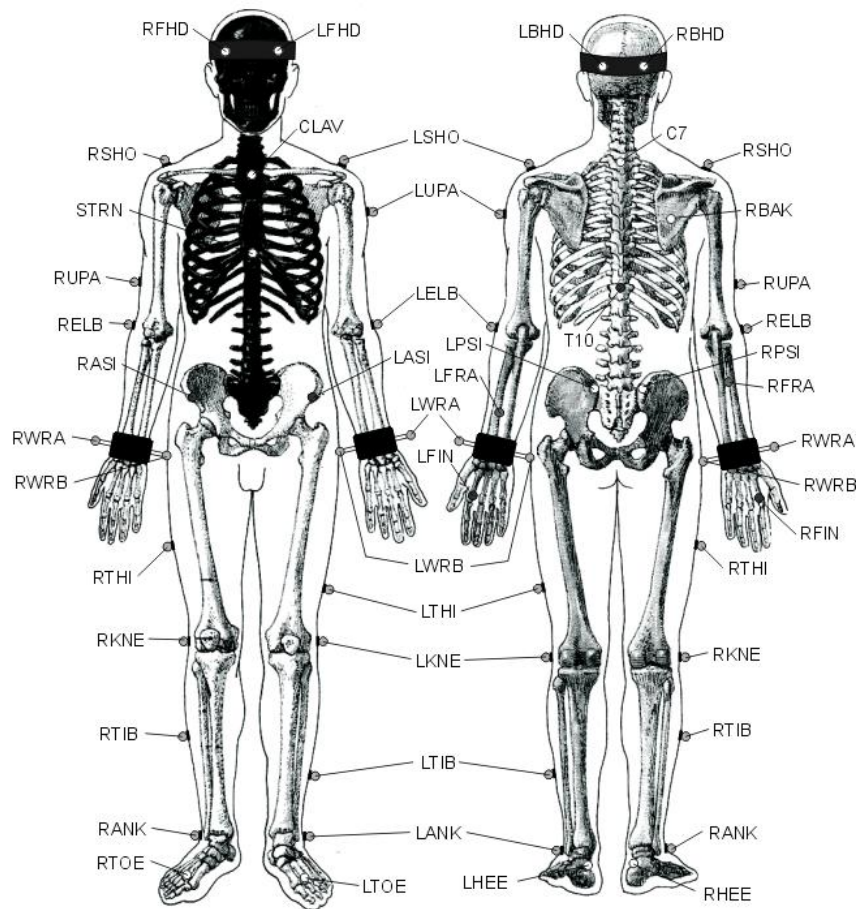


Abbildung 11: Markerpositionen bei der Bewegungsmessung

Quelle: [Online im Internet] URL:<http://www.uta.edu/faculty/ricard/Classes/KINE-5350/Plug-in-Gait%20Marker%20Placement%20&%20Force%20-%20Torque%20Directions.pdf> [Zugriff 15.05.2018]

Die kinematische Bewegungsanalyse der PMPP-Studie umfasste die im Folgenden erläuterten 4 Bewegungsabläufe. Es handelt sich dabei um Bewegungen, die bereits im Frühstadium einer PD auffällig sein können (Gunzler et al. 2009; Koop et al. 2008).

1. Walk/ Gehen

Der Proband wurde aufgefordert, insgesamt fünfmal nacheinander eine Gehstrecke von 4 Metern Länge in normalem Gehtempo zurückzulegen. Zwei schwarze Markierungen jeweils zu Beginn und am Ende der Gehstrecke begrenzten dabei das Aufzeichnungsfeld durch Kameras. Dabei wurden die Gehgeschwindigkeit, die mittlere Schrittlänge, der Armschwung sowie Seitendifferenzen im Armschwung analysiert.

Der Proband stand für jeweils 30 Sekunden mit offenen und im Anschluss mit geschlossenen Augen. Die Arme waren dabei nach vorne ausgestreckt, die Handflächen zeigten nach oben, die Füße mussten sich berühren. Dabei wurde untersucht, wie sehr der Körper ins Schwanken gerät.

2. Finger-Tapping

Der Proband saß ohne sich anzulehnen auf einem Stuhl in der Mitte des Aufzeichnungsfeldes. Auf das Startsignal hin begann er den Daumen und den Zeigefinger der jeweiligen Hand so schnell wie möglich bei größtmöglicher Amplitude zusammen- und wieder auseinander zu führen. Der Ellenbogen wurde dabei auf Brusthöhe gehalten und die Unterarme waren im 90° Winkel nach oben abgewinkelt.

Die Aufnahmen erfolgten zuerst mit der nicht-dominanten Hand, dann mit der dominanten Hand und abschließend mit beiden Hände gleichzeitig. Jeder Durchgang dauerte 30 Sekunden. In die Analyse flossen jeweils Geschwindigkeit, Frequenz, mittlere Amplitude und mittlere Amplitudensteigung mit ein.

3. Alternierende Hand- / Armbewegungen

Auch hier saß der Proband ohne sich anzulehnen auf einem Stuhl in der Mitte des Aufzeichnungsfeldes. Auf das Startsignal hin begann er, möglichst schnelle Wechselbewegungen mit möglichst hoher Amplitude zwischen Pronation und Supination im Unterarm durchzuführen – vergleichbar mit dem Ein- bzw. Ausdrehen einer Glühbirne. Der Ellenbogen wurde dabei auf Brusthöhe gehalten, um ca. 90° im Schultergelenk abduziert und die Unterarme waren im 90° Winkel nach oben abgewinkelt. Auch hier wurden nacheinander die nicht-dominante Hand, die dominante Hand und abschließend beide Hände gleichzeitig für jeweils 30 Sekunden untersucht. Analysiert wurden bei dieser Bewegung wiederum Geschwindigkeit, Frequenz, Amplitude und Steigung der Amplitude.

4. Fuß-Tapping

Der Proband saß wiederum ohne sich anzulehnen auf einem Stuhl in der Mitte des Aufzeichnungsfeldes. Er sollte nun nach dem Startsignal mit dem ganzen Fuß so schnell wie möglich und bei größtmöglicher Amplitude für 30 Sekunden auf den Boden stamp-

fen. Wichtig dabei war, dass die komplette Unterseite des Fußes den Boden berührte. Zuerst wurde die Bewegung mit dem nicht-dominanten Bein, anschließend mit dem dominanten Bein durchgeführt. Auch hier wurden jeweils die Geschwindigkeit, Frequenz, die mittlere Amplitude und die mittlere Amplitudensteigung ermittelt.

2.2.3.3 Klassifikation des Bewegungsmusters

Der verwendete kinematische Klassifikator stellt eine Weiterentwicklung sogenannter etablierter "support vector machines (SVM)" dar (Schoelkopf et al. 1999; Vapnik 1995). Hierbei handelt es sich um mathematische Algorithmen der Mustererkennung und des maschinellen Lernens. Anhand von Algorithmen und multivariater Analysen erlernte der Klassifikator in einem ersten Schritt, das Bewegungsprofil Parkinsonerkrankter und das gesunder Kontrollprobanden dichotom zu differenzieren (Brewer et al. 2009). In einem zweiten Schritt wurde dieser "trainierte" und lernfähige Klassifikator verwendet, um Probanden mit bestehenden Risikofaktoren und Prodromalmarkern für PD zu kategorisieren und diejenigen darunter zu identifizieren, die bereits ein PD-ähnliches Bewegungsprofil aufweisen (Ilg et al 2012).

Alle Hochrisikoprobanden der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie durchliefen vorab dieses dichotome Klassifikatorprogramm, welches sie anhand ihres Bewegungsmusters entweder einer Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil (HR_{mov+}) oder einer Hochrisikogruppe mit nicht-parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil (HR_{mov-}) zuordnete. Die Parameter und Kriterien, anhand derer der Klassifikator seine Bewegungsanalysen durchführte, wurden bereits in Voranalysen anderer Probanden festgelegt und auf diese Studiengruppe übertragen (siehe Ilg et al. 2012, unveröffentlichtes Manuskript). Als Analyseparameter gingen zum einen die Ergebnisse aus den in Kapitel 2.2.3.2 *Durchführung und untersuchte Bewegungsabläufe* untersuchten Bewegungsaufgaben ein. Des Weiteren wurde der in den Sniffin´ Sticks erzielte Score mit einberechnet, wodurch Trennschärfe und Genauigkeit weiter erhöht werden konnten. Zum Nachlesen weiterer Details sei an dieser Stelle auf das noch nicht veröffentlichte Paper von Ilg verwiesen (Ilg et al. 2012).

2.2.4 Vegetative Funktionsstörungen

Die Multiple Atrophy Rating Scale, kurz UMSARS genannt, ist eine multidimensionale semiquantitative Skala und wurde ursprünglich zur klinischen Beurteilung vegetativ-autonomer Funktionsstörungen von Patienten mit Multisystematrophie (MSA) entwickelt (Wenning, Tison et al. 2004). Sie besteht aus insgesamt vier Items, wobei in dieser Studie Teil I (anamnestisches Erfragen von vegetativen Funktionsstörungen) sowie Teil III (klinisches Überprüfen der autonomen Blutdruckregulierung) zur Anwendung kamen.

2.2.4.1 Miktionsstörungen (UMSARS I – Item 10)

Item 10 des UMSARS Teil I listet fünf nach Schweregrad geordnete Aussagen zu Störungen bei der Miktion bezüglich Harndrang, Häufigkeit und Inkontinenz auf. Je höher der Punktwert (wiederum 0 bis maximal 4 Punkte), desto schwerwiegendere Probleme bei der Miktion bis hin zum Gebrauch eines Katheters zur Blasenentleerung liegen bei dem Probanden im Alltag vor. Auch hier wurde der Cut-off bei mindestens einem oder mehr Punkten gelegt, um auf das Vorhandensein von Miktionsstörungen zu schließen.

2.2.4.2 Störung der Sexualfunktion (UMSARS I – Item 11)

Item 11 des UMSARS I fragt nach der Sexualfunktion. Nach aufsteigendem Schweregrad wird hierbei zwischen folgenden Kategorien „keine Sexualprobleme“ (0 Punkte) über „geringe“, „moderate“ und „schwerwiegende“ Beeinträchtigung bis hin zu „keine sexuelle Aktivität mehr möglich“ (4 Punkte) unterschieden. Somit ist die Beeinträchtigung der sexuellen Funktion im Vergleich zu gesunden Zeiten umso gravierender, je höher der vergebene Punktwert ist. Auch hier wurde der Cut-off-Wert für den Hinweis auf eine sexuelle Dysfunktion bei einem oder mehr Punkten gesetzt.

2.2.4.3 Obstipation (UMSARS I – Item 12)

Item 12 des UMSARS I erfragt die Darmtätigkeit in Bezug auf die Schwere einer eventuell vorliegenden Obstipation. Die Aussagen waren wiederum nach Schweregrad geordnet, wobei sich der Proband für eine Aussage entscheiden sollte. „Keine Veränderungen der Darmtätigkeit“ ergab 0 Punkte. Je höher der Punktwert, desto häufiger das Auftreten von Verstopfungen (gelegentlich – häufig – chronisch) mit dem eventuellen Gebrauch von abführenden Medikamenten (Laxantien). 4 Punkte bedeutete, dass eine spontane Darmentleerung nicht mehr möglich war.

Der Proband galt ab einem oder mehr Punkten als obstipiert. Des Weiteren wurden die Probanden nach ihrer Stuhlfrequenz befragt. Hierbei wurde eine Stuhlfrequenz < 1 pro Tag als auffällig gewertet (Berg, Marek et al. 2012). Zuletzt wurde mit einer direkten Frage erhoben, ob der Proband unter dem subjektiven Gefühl der Verstopfung leidet.

2.2.4.4 Orthostatische Dysregulation

(UMSARS Teil III, UMSARS Teil I - Item 9)

Teil III des UMSARS untersucht, ob bei einem Probanden orthostatische Symptome und Regulationsstörungen von Blutdruck und Herzfrequenz beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen auftreten. Hierzu wurden zuerst nach 2 min im Sitzen und anschließend nach 2 Minuten im Stehen der systolische und diastolische Blutdruck (in mmHg) sowie die Herzfrequenz (in Schlägen pro Minute) mit einem elektronischen Blutdruckmessgerät jeweils am gleichen Arm gemessen. Außerdem wurde der Proband während des Lagewechsels gefragt, ob er orthostatische Symptome wie z.B. Schwindel, Übelkeit, Schwäche, Palpitationen, unscharfes Sehen oder Zittern verspüre.

Die folgende Tabelle 1 zeigt die Cut-off Kriterien für das Vorliegen einer orthostatischen Dysregulation (Wenning et al. 2004). Erfüllte der Proband demnach einen oder mehrere der aufgelisteten Parameter, so wurde er als „orthostatisch dysreguliert“ eingestuft.

Tabelle 1: Cut-off Kriterien für eine orthostatische Dysregulation

Parameter	Cut-off Wert
RR _{systolisch} Differenz (Liegen → Stehen)	≥30 mmHg
RR _{diastolisch} Differenz (Liegen → Stehen)	≥15 mmHg
Orthostatische Symptome	Subjektives Auftreten orthostatischer Symptome

mmHg : Millimeter Quecksilbersäule; RR_{dia} : diastolischer Blutdruck; RR_{sys} : systolischer Blutdruckwert

Item 9 des UMSARS Teil I erfragt anamnestisch eine orthostatische Dysregulation innerhalb der letzten 2 Wochen vor Untersuchung. Die Schwere der Symptomatik wird in Form eines Punktwertes von 0 bis maximal 4 Punkten notiert. Ein höherer Punktwert deutet dabei auf ein gehäuftes Auftreten von orthostatischen Kreislaufproblemen mit zunehmender Einschränkung im Alltag hin. Der Cut-off-Wert für das Vorliegen einer orthostatischen Dysregulation wurde bei einem oder mehr Punkten definiert.

2.2.5 Riechtestungen

Anhand der Riechtestungen sollte orientierend überprüft werden, ob bei dem Probanden möglicherweise ein vermindertes Riechvermögen vorliegt. Vor Testbeginn wurden anamnestisch Erkrankungen bzw. wesentliche Lebensumstände, die mit einer Einschränkung der Riechfähigkeit einhergehen können, abgefragt, um auf diese Weise mögliche Testverfälschungen auszuschließen. So wurden Probanden, die anamnestisch Erkrankungen wie chronische Nasennebenhöhrentzündungen oder Polyposis nasi angaben, sowie Probanden mit langjährigem Kontakt mit Holz-, Metallstaub oder Rauch von der Riechprüfung ausgeschlossen. Lag anamnestisch aktuell eine Erkältung vor, so wurde das Ergebnis des Riechtests nicht in die Auswertung miteinbezogen.

Bei den Riechtestungen wurde beachtet, dass der Proband ca. 15 Minuten vor Testbeginn keine aromatischen Getränke, Mahlzeiten oder Zigaretten konsumiert hatte und die Testung fand in einer möglichst geruchsneutralen räumlichen Umgebung statt.

2.2.5.1 Sniffin' Sticks

Zur Testung des Riechvermögens wurden zum einen die sogenannten „Sniffin' Sticks“ verwendet (Burkhardt Medizintechnik, Deutschland). Prof. Dr. Gerd Kobal vom Institut für Pharmakologie der Universität Erlangen-Nürnberg entwickelte 1996 den sogenannten Erlanger Riechtest (ERT) mit Duftnoten auf Riechstäbchen ("Sniffin' Sticks") (Kobal, Hummel et al. 1996).

Bei einem der Untertests – der Identifikation von 12 verschiedenen alltäglichen Duftstoffen wie Zitrone, Kaffee, Fisch oder Benzin – wurden dem Probanden diese mit Duftstoffen gefüllten Stifte nacheinander im Abstand von ca. 1 cm unter die Nase gehalten. Aus jeweils vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten an Duftstoffen sollte sich der Proband für einen entscheiden. Der Testrohwert von maximal 12 richtig erkannten Duftstoffen wurde anschließend in einen Prozentwert umgerechnet. Als Grenzwert für eine pathologische Riechtestung im Sinne einer Hyposmie galt dabei ein festgelegter Grenzwert von <75 % korrekter Antworten.

2.2.5.2 UPSIT

Der University of Pennsylvania Smell Identification Test, kurz UPSIT, ist ebenfalls ein Testverfahren zur Beurteilung des Riechvermögens und wurde erstmals 1984 von Doty verwendet (Doty, Shaman et al. 1984). Der UPSIT ist ein Identifikationstest mit 40 verschiedenen Düften. Der Duftstoff ist in Mikrokapseln enthalten und wird durch Übermalen mit einem Bleistift freigesetzt (Scratch-and-Sniff-Test, vgl. Abbildung 13). Eine geringfügig veränderte deutsche Version ist seit dem Jahr 2000 erhältlich. Dem Probanden wurden vier Antwortmöglichkeiten im Multiple-Choice-Verfahren vorgegeben. Die Rohwerte wurden in alters- und bildungskorrigierte Standardwerte umgewandelt. Ein Prozentrang von 16 oder kleiner bedeutete das Vorliegen einer Hyposmie.

2.2.6 Depressionsanamnese

2.2.6.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist ein psychologisches Testverfahren zur Erfassung und Schwereemessung einer depressiven Symptomatik. Es wurde 1961 entwickelt und nach Aaron T. Beck benannt (Grunert, Stier et al. 1989). Der Fragebogen besteht aus 21 Fragen, wobei der Teilnehmer bestimmt, welche der jeweils vier vorgegebenen Aussagen für ihn innerhalb des vergangenen Monats am zutreffendsten ist. Die Aussagen erfragen im Einzelnen folgende Bereiche: Selbstwertgefühl, Traurigkeit, Pessimismus, Schuldgefühle, Selbsthass, Selbstanklagen, Weinen, Hypochondrie, Interesslosigkeit, Reizbarkeit, Entscheidungsunfähigkeit, Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Libidoverlust und Suizidabsichten. Die Testevaluation sah pro Frage zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (starke Ausprägung) zu vergebende Punkte vor, sodass in der Summe maximal 63, minimal 0 Punkte zu erreichen waren. Ein höherer Summenwert bedeutete somit eine ausgeprägtere Schwere der Symptomatik. Wählte der Proband bei einer Frage mehrere Antwortmöglichkeiten aus, so wurde der höhere Punktwert in die Auswertung miteinbezogen. Definitionsgemäß lag bei einem Punktwert unter 12 keine Depression vor, zwischen 12 und 18 Punkten bestand die Verdachtsdiagnose auf eine aktuelle depressive Episode und ab 18 Punkten wurde von einer aktuell manifesten Depression ausgegangen. In dieser Arbeit wurde die deutsche Übersetzung der Erstversion des BDIs verwendet (Hautzinger 1994).

2.2.6.2 ICD-10 Diagnosekriterien für Depression

Anhand der ICD-10 Kriterien wurde eine zurückliegende Depression erfasst und nach Schwere evaluiert (Lebenszeitdepression). Bei der Verlaufsuntersuchung nach 2 Jahren wurde dann schließlich das Neuauftreten einer depressiven Episode innerhalb der letzten zwei Jahre erfasst.

Folgende 4 Schweregrade einer depressiven Episode wurden unterschieden:

- leichte depressive Episode
- mittelgradige, depressive Episode

- schwere depressive Episode ohne psychotische Störung
- schwere depressive Episode mit psychotischer Störung

2.2.7 Fragebogen zu Schlafstörungen

2.2.7.1 Parkinson`s Disease Sleep Scale II – Deutsche Version

Die Parkinson`s Disease Sleep Scale, kurz PDSS genannt, ist ein Fragebogen zum Charakterisieren und Quantifizieren von parkinsonassoziierten Schlafstörungen und wird bei der Therapie von Schlafstörungen als objektives Kontrollinstrument benutzt (Trenkwalder, Kohlen et al. 2011). In dieser Arbeit wurde die deutschsprachige Ausgabe verwendet, welche aus insgesamt 15 Fragen besteht. Diese Fragen berücksichtigen Aspekte der allgemeinen Schlafqualität (Item 1) sowie Einschlaf- (Item 2) bzw. Durchschlafstörungen (Item 3), Merkmale einer REM-Schlafstörung (z.B. Aufwachen wegen Unruhe in Beinen und Armen oder gestörter Schlaf wegen des Drangs, die Extremitäten bewegen zu müssen) sowie parkinsontypische Merkmale (z.B. Tremor beim Aufwachen oder Unwohlsein wegen Unbeweglichkeit der Extremitäten oder dem Unvermögen sich umzudrehen).

Als Antwortmöglichkeiten standen fünf verschiedene Häufigkeitsangaben zur Auswahl: sehr oft (5 bis 7 Tage pro Woche), oft (4 bis 5 Tage pro Woche), manchmal (2 bis 3 Tage pro Woche), selten (1 Tag pro Woche) und niemals (0 Tage). In die Auswertung floss einerseits der Gesamtscore aller Items als individuelles Testergebnis eines Probanden ein. Pro Antwort wurden 1 bis 5 Punkte vergeben, sodass man minimal 0 und maximal 75 Punkte insgesamt erreichen konnte. Ein höherer Punktwert sprach dabei für eine geringere Problematik des Schlafverhaltens. Häufigeres Auftreten von Schlafstörungen wurde hingegen mit einer niedrigeren Punktzahl bewertet. Die Items 1-3 wurden zudem zusätzlich separat ausgewertet. Hierbei wurde für die einzelnen Items ein Punktwert < 3 als Grenzwert für eine pathologische Beurteilung gesetzt.

2.2.7.2 REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)

Der RBDSQ ist ein Screening-Fragebogen, bestehend aus 10 dichotom zu beantwortende Fragen, die verschiedene Charakteristika einer REM-Schlafstörung erfassen (Stiasny-Kolster, Mayer et al. 2007). Abgefragt werden durch Selbsteinschätzung des Probanden alle klinisch charakteristischen Symptome einer manifesten REM-Schlafstörung wie lebhaftes Traumerleben mit Inhalten, die z.B. durch Sprechen, Lachen oder Bewegungsabläufen von Armen und Beinen im Schlaf zum Ausdruck kommen. Der Gesamtwert variierte zwischen 0 (keine Symptome einer REM-Schlafstörung) und maximal 13 Punkten (alle Symptome einer REM-Schlafstörung vorhanden). Ab einem erzielten Punktwert von ≥ 5 besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer RBD.

2.2.8 Neuropsychologische Testungen

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

Das Leistungsprüfsystem 50+ wurde für 50 bis 90-Jährige – basierend auf dem Leistungsprüfsystem nach Horn (1983) – entwickelt und dient der Einschätzung kognitiver Fähigkeiten und der Erfassung wesentlicher Bereiche der Intelligenz älterer Menschen (Sturm, Willems et al. 1993). In dieser Arbeit wurde die Kurzversion des LPS 50+ verwendet, welche sich in insgesamt 6 Tests gliedert (LPS 1, 2, 3, 5, 7, 10). Im Einzelnen wurden hierbei Leistungen zur Allgemeinbildung (LPS 1 + 2), Rechtschreibkenntnisse (LPS 1 + 2), das Erkennen von logischen Gesetzmäßigkeiten (LPS 3), Worteinfall (LPS 5), räumliches Rotieren (LPS 7) sowie Form- und Gestalterfassung (LPS 10) abgefragt. Untertest 6 des LPS 50+ wurde als Maß für die verbale Flüssigkeit herangezogen. Aufgabe des Probanden war es, in jeweils 60 Sekunden so viele Wörter wie möglich mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben aufzuschreiben. Die erzielten Ergebnisse in den einzelnen Tests wurden zu einer Gesamtpunktzahl zusammengefasst. In die Analysen floss letztendlich ein absoluter Punktwert ein, der anhand von alters- und bildungsnormierten Prozenträngen ermittelt wurde.

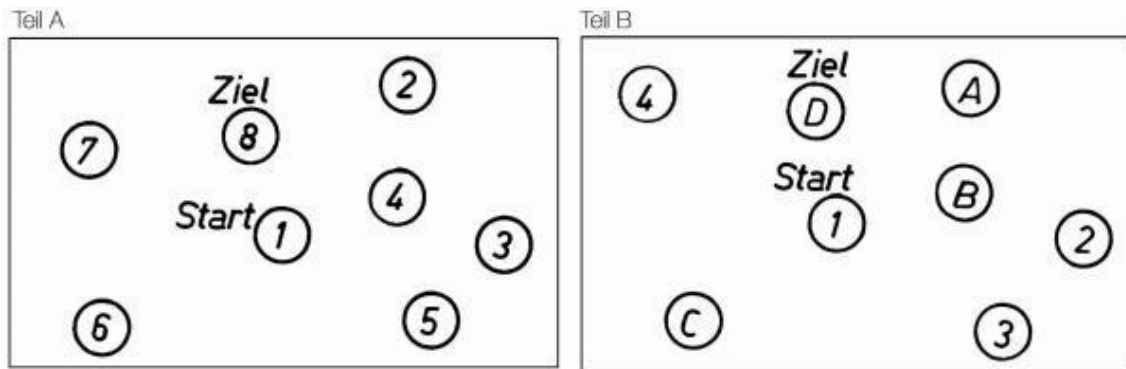
2.2.8.2 Tower of London, Deutsche Version (TL-D)

Der „Tower of London“ ist ein praktischer Test zur Bewertung von Planungsfähigkeiten und problemlösendem Denken. Ursprünglich basiert dieser Planungstest auf dem Turm von Hanoi, der 1982 von dem Neurologen Tim Shallice (Grunert, Schoning et al. 1989) weiterentwickelt wurde. 2004 publizierten Tucha und Lange die deutschsprachige Version des „Turms von London“ (TL-D), die einen standardisierten Testablauf sowie alters- und bildungsspezifische Normen enthält (Tucha und Lange, 2004).

Die Aufgabe bestand darin, drei verschiedenfarbige Kugeln (rot, blau, gelb) von einer vorgegebenen Ausgangsposition auf drei vertikal nebeneinander stehenden, unterschiedlich langen Holzstäben in eine vorgegebene Zielposition zu bringen. Für die jeweils zu erreichende Zielanordnung war eine Anzahl an Zügen vorgegeben, die nicht überschritten werden durfte. Dem Probanden wurden Aufgaben mit aufsteigendem Schwierigkeitsgrad gestellt (3-, 4-, 5- und 6 Züge). Der Rohwert ergab sich aus der Anzahl der korrekt gelösten Aufgaben und wurde zur Auswertung in bildungs- und altersnormierte Prozenträge umgewandelt.

2.2.8.3 Trail Making Test A und B

Der Trail-Making-Test – bestehend aus den Teilen A und B – ist Bestandteil der Testbatterie CERAD Plus und testet die Exekutivfunktion mittels Abbildung der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit. Nachfolgende Abbildung 12 stellt die beiden Teile A und B schematisch dar.



Hilger E, Kasper S Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2002; 3 (4): 17-22 ©

Abbildung 12: Trail-Making-Test Teil A und B (Ausschnitt)

Quelle: [Online im Internet:] URL: <http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/305.html#start> [Zugriff: 23.06.2017, 7:48]

In Teil A hatte der Proband die Aufgabe, Zahlen von 1 bis 25, die unsystematisch auf einem Blatt angeordnet waren, miteinander zu verbinden.

In Teil B sollte der Proband auf Geschwindigkeit alternierend Zahlen und Buchstaben in numerisch-alphabetisch aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden (Beispiel: 1-A-2-B-3-C...). Hiermit konnten zusätzlich die kognitive Geschwindigkeit und das sogenannte „Set shifting“ beurteilt und somit eine Aussage über Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsteilung getroffen werden. Der Test wurde mit einem Bleistift durchgeführt, der während der Bearbeitung nicht abgesetzt werden sollte. Unterlief dem Probanden während des Tests ein Fehler, so wurde er mit seinem Stift zur letzten korrekten Zahl/Buchstabe zurückgesetzt, um an dieser Stelle fortzufahren. Die benötigte Gesamtzeit wurde in Sekunden gemessen sowie die Fehleranzahl dokumentiert. In die Auswertung gingen die Prozentränge korrigiert nach Alter, Geschlecht und Ausbildungsgrad ein.

2.2.8.4 Farbe-Wort-Interferenz Test (FWIT) nach Stroop

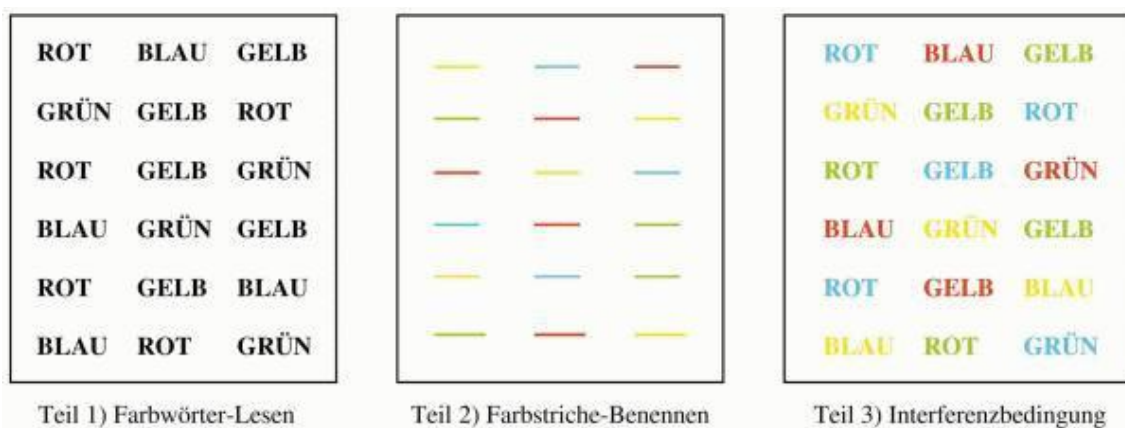
Der Coloured-Word-Test nach Stroop – hier verwendet die deutsche Version nach Bäumler (Bäumler 1985) – ist ein Verfahren zur Messung kognitiver Leistungsfunktionen wie Nominationsfähigkeit (Geschwindigkeit in der Benennung von Namen), Selektivität (Unterdrückung automatisierter Reaktionstendenzen durch Konzentration) und

Alertness (Schnelligkeit der Informationsverarbeitung). Der Test besteht aus 3 verschiedenen Aufgabentypen, die in Abbildung 13 veranschaulicht sind.

Teil 1 des FWIT verlangt das möglichst schnelle Vorlesen von 72 Farbwörtern ("Farbwörter-Lesen"). In Teil 2 sind farbige Balken abgedruckt, deren Farben der Proband wiederum schnellstmöglich vorlesen sollte ("Farbstriche-Benennen").

In Teil 3 ("Interferenzbedingung") sind 72 Farbwörter abgedruckt, wobei jedoch die Schriftfarbe nicht der Wortbedeutung entspricht. Die Aufgabe bestand darin, schnellstmöglich die Farbe des Wortes zu benennen, nicht aber das Wort vorzulesen. Dieser sogenannte „Konfliktwert“ untersucht, inwiefern die automatisierte Leseleistung zugunsten der Farbnomination supprimiert werden kann. Dadurch lässt sich eine Aussage über die Konzentrationsfähigkeit des Probanden treffen.

Die benötigte Zeit für jeden der drei Testdurchgänge wurde gestoppt sowie die Anzahl unkorrigierter bzw. durch den Probanden selbst korrigierter Fehler notiert. Aus den drei gemessenen Durchgängen wurde der Medianwert gebildet sowie in alters- und bildungsnormierte Prozentrangwerte umgewandelt.



Hilger E, Kasper S Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2002; 3 (4): 17-22 ©

Abbildung 13: Farb-Wort-Interferenz Test (FWIT) nach Stroop

Quelle: [Online im Internet:] URL: <http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/304.html> [Zugriff: 23.06.2017, 08:07]

2.2.8.5 Aufmerksamkeitsprüfung mittels TAP

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) ist ein computergestütztes Verfahren zur Detektion und Beurteilung von Aufmerksamkeitsstörungen und wurde 2002 von Zimmermann und Fimm entwickelt (Zimmermann 2002). Die Testbatterie besteht aus insgesamt 13 Testitems, wovon in der vorliegenden Arbeit die nachfolgend erläuterten Tests *TAP-Alertness* und *TAP-Aufmerksamkeit* verwendet wurden. Der Test wurde an einem Laptop mit Lautsprechern und einem extern angeschlossenen Signalgeber/Buzzer durchgeführt.

TAP – Alertness

Der Alertness Test wurde entwickelt, um die tonische Aktivierung (allgemeine Reaktionsbereitschaft in Antizipation eines Teststimulus) und die phasische Aktivierung (Steigerung des Aufmerksamkeitsniveaus und der Reaktionsbereitschaft durch einen akustischen Warnton) zu erfassen und zu differenzieren. Dabei wurde die Reaktionsgeschwindigkeit auf einen optischen Reiz unter zwei verschiedenen Bedingungen gemessen: Zum einen sollte der Proband so schnell wie möglich den Buzzer drücken, wenn auf dem Monitor ein Kreuz erschien („Alertness ohne Ton“). Zum anderen ertönte vor Erscheinen des Kreuzes ein akustisches Signal, welches der Testperson den Hinweis gab, dass das Kreuz bald zu sehen sein wird („Alertness mit Ton“). Der Test Alertness bestand aus 4 Testdurchgängen mit jeweils 20 Reizdarbietungen und wurde im A-B-B-A Design durchgeführt. Für die statistische Auswertung wurde schließlich der Kennwert der phasischen Alertness berechnet. Dieser errechnete sich aus der Differenz der Mediane der Reaktionszeiten mit und ohne Warnton, dividiert durch den Mittelwert aller Reaktionszeiten beider Testbedingungen. Dieser Kennwert stellt ein Maß für die Zunahme der Aktivierung nach Hören des Signaltons dar.

TAP – Geteilte Aufmerksamkeit

Bei dem Test der „Geteilten Aufmerksamkeit“ wurde der Proband gleichzeitig mit visuellen und akustischen Reizen konfrontiert, wodurch die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsflexibilität bezüglich simultan ablaufender Prozesse erfasst wurde. Dabei sollte der Pro-

band gleichzeitig auf das Auftreten einer akustischen Tonsequenz sowie eines visuellen Musters unter Distraktoren reagieren. Die Testauswertung ergab die mediane Reaktionszeit, die wiederum in alters- und bildungsnormierte Prozentrangwerte umgewandelt wurde.

2.2.8.6 Zahlenspanne vorwärts / Zahlenspanne rückwärts

Der Test ist Bestandteil der revidierten Fassung der Wechsler-Gedächtnistests (WMS-R) zur Beurteilung der Leistung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses (Grunert, Schoning et al. 1989). Der Test besteht aus zwei Untertests, die im Folgenden erläutert werden.

Zahlenspanne vorwärts: Dem Probanden wurden Zahlenspannen unterschiedlicher Länge (3 bis maximal 8 Ziffern) vorgelesen, die er in exakt gleicher Reihenfolge wiedergeben sollte. Begonnen wurde mit Zahlenspannen bestehend aus 3 Ziffern, bestenfalls konnten Zahlenreihen aus 8 Ziffern erreicht werden. Pro Schwierigkeitsstufe wurden dem Probanden jeweils 2 Zahlenspannen vorgelesen, von denen er mindestens eine richtig wiedergeben musste, um zur nächst anspruchsvolleren Zahlenreihe – bestehend aus einer Ziffer mehr – zu gelangen. Zwei Fehlversuche innerhalb einer Schwierigkeitsstufe führten zum Testabbruch.

Zahlenspanne rückwärts: Analog zum Test „Zahlenspanne vorwärts“ wurden dem Probanden Zahlenreihen (aus 2 bis maximal 7 Ziffern) vorgelesen, die er allerdings in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben sollte. Auf diese Weise wurde das Arbeitsgedächtnis als zusätzliche Komponente beansprucht. Ansonsten entspricht der Testablauf dem der „Zahlenspanne vorwärts“. Für die statistische Analyse wurden anhand des Richtwertes alterskorrigierte Prozenträge gebildet.

2.2.8.7 Logisches Gedächtnis (LoG I und II)

Die Subtests LoG I und II sind Bestandteil der WMS-R Testbatterie (Grunert, Schoning et al. 1989) und messen durch Textreproduktion die kurz- und mittelfristige Gedächtnisleistung.

Logisches Gedächtnis I: Dem Probanden wurden nacheinander 2 kurze Geschichten (Geschichte A und B) bestehend aus jeweils 25 Einzelinformationen vorgelesen. Direkt im Anschluss an das Vorlesen sollte die Testperson die beiden Geschichten möglichst genau und wortgetreu wiedergeben. Es erfolgte vorab der Hinweis für den Probanden, sich die Geschichten gut einzuprägen, da sie zu einem späteren Zeitpunkt nochmals abgefragt werden.

Logisches Gedächtnis II: Mit einer zeitlichen Verzögerung von ca. 30 Minuten nach Durchführung des LoG I Tests erfolgte das erneute Abfragen der Geschichten A und B. Pro korrekt wiedergegebener Einzelinformation erhielt der Proband einen Punkt, sodass insgesamt ein maximaler Richtwert von 100 Punkten erreicht werden konnte. Aus diesem wurden für die statistische Analyse alterskorrigierte PR gebildet.

2.2.8.8 California Verbal Learning Test (CVLT)

Die deutsche Kurzversion des California Verbal Learning Test erfasst die kurz- und mittelfristige Gedächtnisleistung (Schoning, Grunert et al. 1989). Dem Probanden wurden zunächst eine Wortliste aus neun Substantiven vorgelesen, die er direkt im Anschluss in beliebiger Reihenfolge aus dem Gedächtnis wiedergeben sollte. Dies wurde dreimal hintereinander wiederholt. Bei einem vierten Durchgang wurde der Proband vorher abgelenkt, indem er für ca. 30 Sekunden in 7er Schritten von der Zahl „100“ rückwärts zählen musste, ehe er dann die Wortliste der Substantive wieder aufzählen sollte. Nach einer Pause von ca. 20 Minuten wird der Proband erneut aufgefordert, die Liste der gemerkten Substantive aufzusagen. Der Proband erhielt zuvor allerdings keinen Hinweis, dass die Wortliste zu einem späteren Zeitpunkt nochmals abgefragt wird.

2.2.8.9 Mosaik-Test aus HAWIE

Der Mosaik-Test ist Bestandteil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (kurz HAWIE) und gehört zu den Kerntests des wahrnehmungsgebundenen logischen Denkens (Grunert, Stier et al. 1989). Dieser Test erfasst die Fähigkeit, visuelle Reize zu analysieren und konstruktiv zu integrieren. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, mit Hilfe von 9 identischen Würfeln, deren Seitenflächen verschiedene Farbmuster aufweisen, unterschiedlich komplexe Mustervorlagen innerhalb einer vorgegebenen Zeit nachzubauen. Zusätzlich kam es dabei auf Schnelligkeit an, d.h. die benötigte Zeit wurde gemessen und der Proband erhielt umso mehr Punkte je schneller das korrekte Muster gelegt wurde. Nach 120 Sekunden galt ein Durchgang als nicht bestanden und wurde mit 0 Punkten gewertet. Bei 3 fehlerhaften Durchgängen in Folge wurde der Mosaik-Test abgebrochen. Die notierten Zeiten wurden zunächst in Rohwerte umgewandelt und diese dann in alters- und bildungsadaptierte Prozentränge umgerechnet.

Pathologische Testergebnisse (Prozentrang < 16)

Von einem pathologischen Testergebnis wurde ausgegangen, wenn der Proband bei einem Test um mehr als eine Standardabweichung unter dem Mittelwert (Prozentrang < 16) abwich. Die Mittelwerte und Prozentränge für die einzelnen Testungen konnten den jeweiligen Auswertungshandbüchern entnommen werden.

Abbildung 14 fasst noch einmal die bereits erläuterten klinischen Untersuchungen zusammen, die zum Zeitpunkt der EU und FU2 durchgeführt und evaluiert wurden.

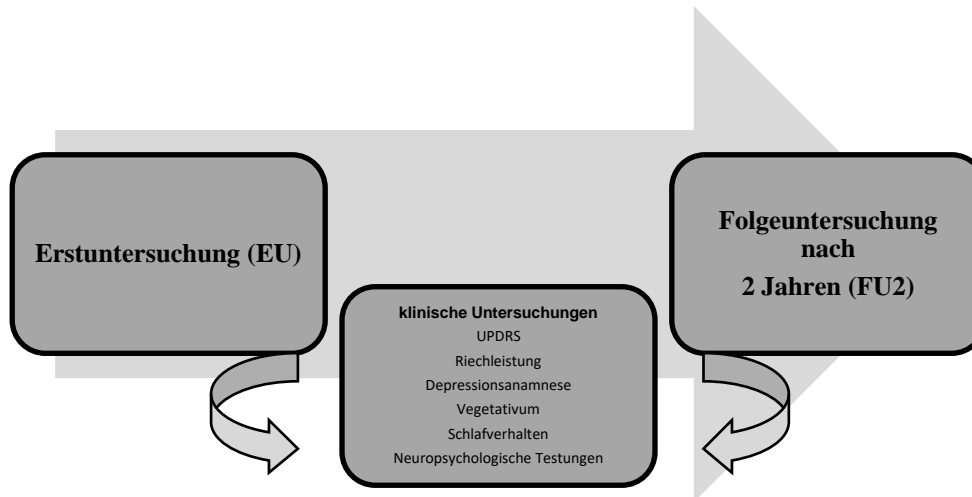


Abbildung 14: Klinische Untersuchungen im 2-Jahresverlauf

EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

2.3 Durchführung und Studienablauf

Die Erstuntersuchung sowie die Verlaufsuntersuchungen im Abstand von jeweils einem Jahr wurden in der Regel an zwei aufeinanderfolgenden Wochentagen durchgeführt, wobei jeder Studientag zwischen 7.30 Uhr und 8.00 Uhr morgens begann und bis ca. 13 Uhr andauerte. Alle Untersuchungen fanden mit Ausnahme des ambulant durchgeführten Schlaf-Elektroenzephalogramms und der Accelerometer-Langzeitmessungen in den Räumlichkeiten der Neurologischen Klinik und der Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Tübingen statt. Die Untersuchungen wurden von Ärzten und Fachpersonal der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikum Tübingen sowie durch Doktoranden und Hilfwissenschaftler durchgeführt.

Zur Terminabsprache wurden die Probanden vorab telefonisch kontaktiert. Hierbei wurde zugleich eine ausführliche Anamnese erhoben, um Ein- und Ausschlusskriterien abzuklären sowie Vor- und Neuerkrankungen zu erfragen.

Vor dem Studientermin wurde den Probanden das Equipment für die ambulante Langzeit-Accelerometermessung (Dauer: 72 Stunden), welche die Probanden selbstständig durchführten, in einem Paket zugesandt.

An den beiden Studientagen wurde der Proband in Form einer Eins-zu-Eins-Betreuung von dem zuständigen Doktoranden oder Hilfwissenschaftler untersucht und zu jeder

Untersuchung begleitet. Der Tagesablauf war dabei zeitlich sehr eng getaktet, sodass die Durchführung dieses Studienplans häufig eine Herausforderung darstellte.

Zwischen den beiden Studientagen sollten die Probanden über Nacht ein Schlaf-EEG an ihrem Körper tragen. Dieses Gerät, das die Schlafstruktur aufzeichnet, wurde von den Doktoranden zuvor programmiert und dem Probanden das eigenständige Anlegen ausführlich erklärt. Ein anschließender Fragebogen evaluierte das subjektive Schlafgefühl in dieser Nacht. Weitere Fragebögen, die das Schlafverhalten der vergangenen 4 Wochen erfragten, sowie ein Schlaftagebuch für die kommenden 2 Wochen wurden dem Probanden ausgehändigt. Abbildung 15 zeigt exemplarisch den Ablauf der beiden Studientage.

Schematischer Ablauf der Studienuntersuchungen	
Tag 1	Tag 2
7.30 Uhr: Blutentnahme	8.00 Uhr: MRT Kopf
7.45 Uhr: Schellong Test Blutdruckmessung + Herzfrequenz (in Ruhe und nach 2 Minuten Stehen)	9.15 Uhr: Neuropsychologische Testungen <ul style="list-style-type: none"> • Demographische Daten • Instrumental Activities of Daily Living • Leistungsprüfsystem 50+ • California Verbal Learning Test • Trail Making Test A und B • Tower of London • Zahlenspanne • Stroop: Farb-Wort-Interferenz-Test • Logisches Gedächtnis I und II • Mosaik-Test • N-back Task • TAP
8.00 Uhr: EEG Messung	
8.30 Uhr: klinisch-neurologische Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> • Armschwung • UPDRS • Hoehn&Yahr • Hirnnervenstatus • Vibrationsempfinden • Fugl-Meyer-Test Im Anschluss: Transkranielle Sonographie	
9.15 Uhr: klinische Skalen <ul style="list-style-type: none"> • Riechtestungen (Sniffin´Sticks, UPSIT) • UMSARS • Depressionsanamnese (BDI, ICD-10) • MMSE 	12.15 Uhr: Schlafragebögen <ul style="list-style-type: none"> • RBD-Screening-Questionnaire • Parkinson´s-Disease-Sleep-Scale Erklären des Schlaftagebuchs (2 Wochen)
10.00 Uhr: Tracerinjektion für DaTSCAN	
10.30 Uhr: Bewegungsmessungen <ul style="list-style-type: none"> • 3D-VICON-System • Accelerometer 	
12.30 Uhr: Mittagspause/ Mittagessen	
13.00 Uhr: DaTSCAN Messung	
13.45 Uhr: Ausgabe und Erklären des Schlaf-EEG	

Abbildung 15: Darstellung der beiden Untersuchungstage

EEG: Elektroenzephalogramm; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; BDI: Beck Depressions Inventar; MMSE: Mini-Mental-Status; RBD: REM-Sleep-Behaviour-Disorder.

2.3.1 Untersuchungen, die nicht in diese Arbeit eingingen

Neben den oben bereits ausführlich beschriebenen diagnostischen Messverfahren und Erhebungen wurden in dieser Studie weitere Untersuchungen unternommen, die nicht in die Analyse der hier vorgelegten Dissertation eingegangen sind. Auf eine detaillierte Darstellung und Erläuterung dieser Testverfahren wird an dieser Stelle verzichtet. Stattdessen erfolgt eine kurze Auflistung:

- ✓ Blutentnahme für Genomanalysen nach einer gesonderten Einverständniserklärung durch die Probanden
- ✓ Durchführung eines Elektroenzephalogramms (EEG) für die Dauer von ca. 20 Minuten sowie die ambulante Ableitung eines Schlaf-EEGs (SomnoScreen)
- ✓ Bildgebende Verfahren:
 - Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopfes;
 - Dopamin-Transporter-Szintigraphie (DaTSCANTM) mit der radioaktiven Trägersubstanz ¹²³Jod-Ioflupan zum Nachweis eines Verlustes nigrostriärer dopaminergere Neurone
- ✓ Bewegungsanalytische Verfahren:
 - ambulante Accelerometermessung über 72 Stunden zur Erhebung eines Bewegungsprofils im Alltag;
 - Kurzzeit-Accelerometermessung in der Klinik mit spezifischen Übungen zur Erfassung charakteristischer Merkmale einer PD
- ✓ Edinburgh-Handedness Inventory (EHI) zur Bestimmung der Händigkeit
- ✓ Testung des Vibrationsempfindens
- ✓ Fugl-Meyer Test

2.3.2 Beitrag des Doktoranden

In einem Team von insgesamt 6 Mitarbeitern (Dr. Eva Schäffer (Ärztin) und im folgenden 5 Doktoranden: Sebastian Kleinhans, Jochen Hallwachs, Madeleine Heim, Katharina Greulich, Natalie Philipp) war der Doktorand im Zeitraum zwischen Dezember 2010 und Januar 2012 für die Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Untersuchungstage von insgesamt 75 Probanden zuständig mit jährlicher Visite, 40 Probanden mit 6-monatiger Follow-up Untersuchung sowie die Rekrutierung von 25 Kontrollpersonen mit BDS Assessment.

Dies beinhaltete vorab u.a. die Planung der Untersuchungstage mit Einbestellung der Probanden zum Studientermin, die Organisation der Untersuchungsräumlichkeiten und des benötigten Personals sowie das Reservieren etwaiger Hotelunterkünfte für die Probanden. Während der Untersuchungstage war die Hauptaufgabe der Doktoranden die Betreuung der Probanden und insbesondere die eigenständige Durchführung folgender Untersuchungen:

- ✓ Blutentnahme
- ✓ Erfassung klinischer Skalen, z.B. MMSE, UMSARS und BDI
- ✓ Geruchstestungen (Sniffin' Sticks und UPSIT)
- ✓ Verabreichung des Schilddrüsenschutzes (Perchlorat-Tropfen, Irenat®) vor der DaTSCANTM-Szintigraphie
- ✓ Anlage des Schlaf-EEGs (teilweise im häuslichen Umfeld oder im Hotelzimmer)
- ✓ Neuropsychologische Assessments
- ✓ Bewegungsmessung mittels eines dreidimensionalen motion capture Systems (VICON®) inklusive Fugl-Meyer-Test, Erfassung des EHI-Fragebogens sowie die Untersuchung des Vibrationsempfindens
- ✓ Accelerometer-Messung (Beschleunigungsmessung)

Hiervon abzugrenzen sind die neurologisch ärztliche Untersuchung, die Durchführung eines EEG und die bildgebenden Verfahren (MRT, DaTSCANTM, transkranieller Ultraschall). Für diese Untersuchungen stand jeweils geschultes und erfahrenes Fachpersonal der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung.

Zudem verantwortete der Doktorand die korrekte Dokumentation der Untersuchungsbefunde und achtete auf die Vollständigkeit der erhobenen Daten.

Während der Studientage bestand die Herausforderung u.a. darin, für einen zeitlich reibungslosen Tagesablauf zu sorgen, indem beteiligte Mitarbeiter und Gerätschaften verschiedener Abteilungen stets koordiniert werden mussten.

Der Doktorand war insbesondere verantwortlich für die Vorauswertung der VICON® 3D Bewegungsmessung (Markeridentifikation), die durch ein halbautomatisches Programm namens VICON® Nexus (motion capture System) unterstützt wird.

Der Doktorand wertete dabei 36 erhobene Datensätze aus, wovon die Datenauswertung pro Probanden zwischen 2 und 3 Arbeitsstunden in Anspruch nahm.

2.4 Datenanalyse und Statistik

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm *IBM SPSS Statistics 22.0* (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) für Windows.

Bei der deskriptiven Statistik wurden Median und Spannweite berechnet oder die Häufigkeit anhand der Anzahl (n) und des prozentualen Anteils (%) angegeben.

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz beim Querschnittvergleich verschiedener Gruppen wurde bei dichotomen Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet, bei numerisch ordinalskalierten Variablen fand der Kruskal-Wallis-Test beim Dreigruppenvergleich Verwendung. Zur Bestimmung der Signifikanz beim Vergleich der beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-} wurde für numerische Variablen hingegen der Mann-Whitney-U-Test verwendet; bei dichotomen Variablen wiederum der Chi-Quadrat-Test. Um die zeitliche Progression (Längsschnitt) innerhalb einer Gruppe statistisch beurteilen zu können, wurde bei dichotomen Variablen der McNemar-Test, bei numerischen Variablen der Wilcoxon-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt, dies entspricht $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht Studienteilnehmer und Studienabbrecher

Insgesamt nahmen 51 Probanden an der Studie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung teil. Nach zwei Jahren wurden 5 Probanden als Studienabbrecher klassifiziert. Diese sogenannten Drop-outs machten einen Anteil von 7,1 % der Gesamtteilnehmerzahl aus. Von den ausgeschiedenen Probanden litt einer an einer ZNS-Erkrankung (Meningitis), ein Proband war verstorben und drei Probanden lehnten die weitere Teilnahme an der Studie aus persönlichen Gründen ab. Abbildung 16 zeigt eine Übersicht über Studienteilnehmer und Studienabbrecher.

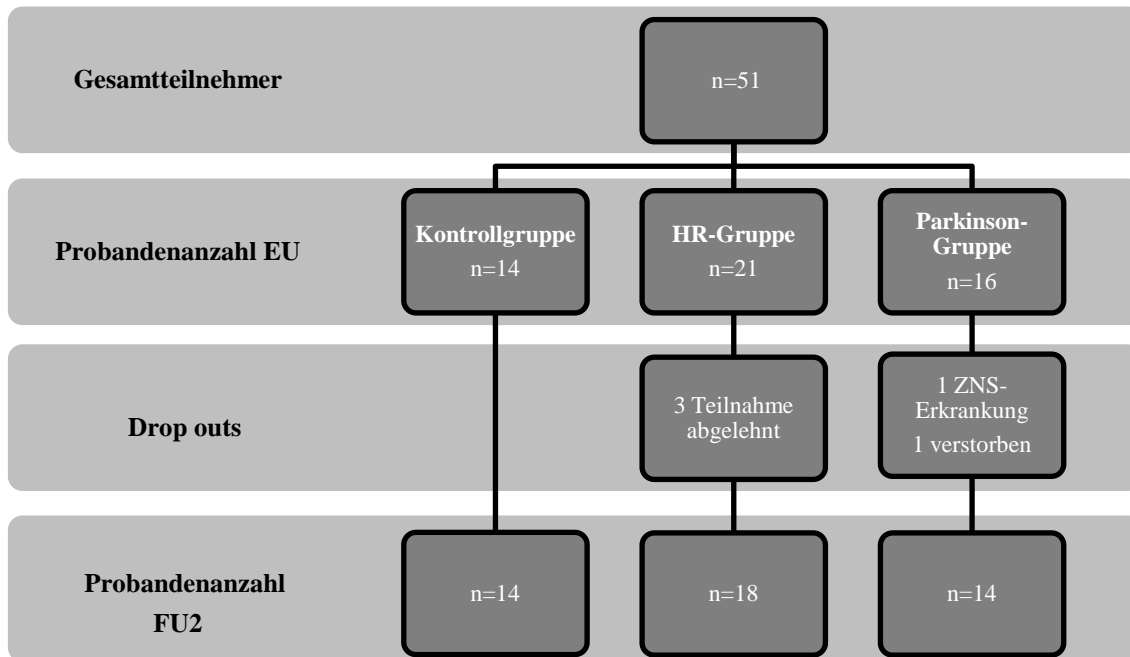


Abbildung 16: Übersicht Studienteilnehmer und –abbrecher / Gründe für Studienausschluss

n: Probandenanzahl; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; HR: Hochrisikogruppe; Drop outs: Studienabbrecher

Genauer betrachtet nahmen zwei Probanden der PD-Gruppe nicht mehr an der Folgeuntersuchung FU2 teil. Beide waren männlich, bereits berentet und mit 71,5 Jahren älter als die gesamte PD-Gruppe mit 64 Jahren im Median (Min|Max: 50|80). Während bei beiden Probanden die Familienanamnese bezüglich einer PD unauffällig war, litten bei-

de an einer Hyposmie und wiesen zugleich eine positive Anamnese bezüglich einer Depression auf. Motorische Symptome (Bradykinese, Rigor, Ruhetremor, reduzierter Armschwung) lagen bei beiden den Diagnosekriterien der Parkinsonerkrankung entsprechend vor.

Innerhalb der HR-Gruppe nahmen drei Probanden aus persönlichen Gründen nicht mehr an der Folgeuntersuchung FU2 teil. Sie waren im Median 63 Jahre (Min|Max: 56|69) alt und damit im Median etwa gleich alt wie die in der Studie verbleibenden Probanden der HR-Gruppe. Zwei Probanden waren männlich, wovon ein Proband bereits berentet war. Keiner dieser Probanden wies eine positive Familienanamnese bezüglich einer PD auf.

3.2 Charakteristik der Studiengruppen

3.2.1 Verifikation der Gruppenzuordnung PD-, HR- und Kontrollgruppe

Erwartungsgemäß unterschieden sich (Chi-Quadrat-Test: $p < 0,05$) die drei Studiengruppen PD, HR und Kontrollen in den definierten Einschlusskriterien für die Studiengruppen (TCS Status, motorische und nicht-motorische Frühmarker).

Bezüglich der TCS fällt auf, dass sowohl Probanden der PD-Gruppe als auch der HR-Gruppe eine größere hyperechogene Fläche der SN im TCS aufwiesen als die Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Zwischen der HR- und PD-Gruppe fand sich erwartungsgemäß keine signifikante Diskrepanz in der gemessenen Echogenität im transkraniellen Ultraschall ($p = 0,51$).

Hinsichtlich der nicht-motorischen Frühmarker unterschieden sich die Studiengruppen statistisch nicht bezüglich der Lebenszeitprävalenz einer depressiven Episode ($p = 0,12$). Insgesamt wiesen 75% der PD Patienten, 66,7% der HR-Probanden sowie 7,1% der Kontrollpersonen ein vermindertes Riechvermögen auf ($p < 0,001$). Eine verminderte Riechleistung trat somit in der PD- und HR-Gruppe häufiger auf als bei den Kontrollprobanden. Die Riechleistung eines Probanden der Kontrollgruppe wurde nicht gewertet, da dieser zum Untersuchungszeitpunkt an einer Sinusitis erkrankt war.

Eine positive Familienanamnese für PD gaben 43,8% der Probanden der PD-Gruppe sowie 57,1% der HR-Probanden an. In der Kontrollgruppe trat dieses Merkmal per De-

definition der Ausschlusskriterien nicht auf. Insgesamt ergab sich für das Merkmal „positive Familienanamnese“ ein signifikanter Gruppenunterschied (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,002$). Bezüglich der motorischen Frühmarker der PD konnte bestätigt werden, dass alle PD-Patienten mindestens 2 motorische Kardinalsymptome aufwiesen, davon eines Bradykinese. Demgegenüber wiesen Probanden der Kontrollgruppe bedingt durch die Einschlusskriterien keine motorischen Kardinalsymptome der PD auf. Bei 61,9% der Probanden der HR-Gruppe fand sich in der neurologischen Untersuchung ein Kardinalsymptom für PD. Insgesamt waren PD Kardinalsymptome in der PD- und HR-Gruppe häufiger als bei den gesunden Kontrollprobanden ($p < 0,001$). Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich ebenfalls beim Auftreten eines reduzierten Armschwunges. Am häufigsten fiel dieses Merkmal beim Gehen in 87,5% bei PD Patienten auf, gefolgt von Probanden der HR-Gruppe, von welchen 42,9% einen reduzierten Armschwung hatten. Probanden der Kontrollgruppe wiesen dieses Merkmal nicht auf ($p < 0,001$). Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Einschlusskriterien zum Zeitpunkt der EU.

Tabelle 2: Verteilung der Einschlusskriterien/ Selektionsvariablen für den Studieneinschluss

Verteilung der Einschlusskriterien zum Zeitpunkt EU				
Variable	Kontrollen	PD	HR	p-Wert
Anzahl, n	14	16	21	
Transkranieller Ultraschall				
SN Hyperechogenität, n (%)	0 (0)	15 (93.8)	21 (100)	< 0.001¹
-normoechogen, n (%)	100 (100)	1 (6.3)	0 (0)	< 0.001¹
-einseitig hyperechogen, n (%)	0 (0)	2 (12.5)	3 (14.3)	
-beidseitig hyperechogen, n (%)	0 (0)	13 (81.3)	18 (85.7)	
-SN rechts: Median in cm ² , (Min Max)	0.12 (0.07 0.17)	0.245 (0.15 0.29)	0.24 (0.18 0.35)	< 0.001¹
-SN links: Median in cm ² , (Min Max)	0.135 (0.10 0.18)	0.23 (0.15 0.31)	0.25 (0.15 0.37)	< 0.001¹
Nicht-motorische Prodromalmarker für PD				
Lebenszeitprävalenz Depression, n (%)	2 (14.3)	8 (50)	7 (33.3)	0.117 ¹
Hyposmie, Sniffin ⁺ Sticks < 75%, n (%)	1 (7.1)	12 (75)	14 (66.7)	< 0.001¹
Familienanamnese für PD, n (%)	0 (0)	7 (43.8)	12 (57.1)	0.002¹
-Verwandte 1. Grades, n (%)	0 (0)	5 (31.3)	11 (52.4)	0.005¹
-Verwandte 2. Grades, n (%)	0 (0)	3 (18.8)	3 (14.3)	0.253 ¹
-sonstige Verwandte, n (%)	0 (0)	3 (18.8)	1 (4.8)	0.129 ¹

Motorische Frühmarker Prodromalmarker PD				
≥ 1 PD-Kardinalsymptom, n (%)	0 (0)	16 (100)	13 (61.9)	< 0.001 ¹
reduzierter Armschwung, n (%)	0 (0)	14 (87.5)	9 (42.9)	< 0.001 ¹
-rechtsseitig, n (%)	0 (0)	11 (68.8)	7 (33.3)	< 0.001 ¹
-linksseitig, n (%)	0 (0)	3 (18.8)	2 (9.5)	< 0.001 ¹

EU: Erstuntersuchung; SN: Substantia nigra; n (%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; HR: Probanden der Hochrisikokohorte; PD: Parkinson's Disease, Probanden mit Parkinson-Erkrankung; Min: Minimum; Max: Maximum; ¹Chi-Quadrat-Test.

3.2.2 Klassifikation der HR_{mov+} und HR_{mov-} Gruppe

Alle Probanden der HR-Gruppe durchliefen den multidimensionalen vektorbasierten Klassifikator, der sie anhand ihres Bewegungsmusters in eine HR-Gruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil (**HR_{mov+}**) und in eine HR-Gruppe mit nicht-parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil (**HR_{mov-}**) unterteilte. So wurden von den insgesamt 21 Probanden der HR-Gruppe anhand des Klassifikators 14 Teilnehmer der HR_{mov+} Gruppe und 7 Probanden der HR_{mov-} Gruppe zugeordnet.

Als Analyseparameter gingen u.a. die Ergebnisse aus den in Kapitel 2.2.3.2 *Durchführung und untersuchte Bewegungsabläufe* untersuchten Bewegungsaufgaben wie Gehen, Finger-Tapping, alternierende Hand-/Armbewegung sowie Fuß-Tapping ein.

Um eine Vergleichbarkeit der einzelnen Kohorten untereinander zu prüfen, erfolgte in einem ersten Analyseschritt ein Vergleich nach demographischen Parametern. Gemäß den untersuchten Variablen Alter, Geschlecht, Bildungsgrad, Berufsstatus, Körpermaße und Händigkeit unterschieden sich die vier Untersuchungsgruppen (Kontrollen, PD, beide HR_{mov+} und HR_{mov-} Gruppen) zum Zeitpunkt der EU nicht signifikant voneinander (Chi-Quadrat- und Kruskal-Wallis-Test: jeweils $p > 0,05$; siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Demographische Daten der Studiengruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

Demographische Daten					
Variable	Kontrollen	PD	Hochrisikogruppe		p-Wert _{alle}
			HR _{mov+}	HR _{mov-}	
Anzahl, n (%)	14	16	14	7	
Alter, Median in Jahren (Min Max)	62,5 (54 76)	64 (50 80)	62,5 (55 71)	62 (54 68)	0,83 ²
männliches Geschlecht, n (%)	7 (50)	9 (56.3)	10 (71.4)	5 (71.4)	0,61 ¹

Bildungsgrad					
< 7 Bildungsjahre, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,38 ¹
Schulpflicht abgeleistet, n (%)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	0 (0)	
Hauptschule, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
mittlere Reife, n (%)	10 (71,4)	8 (50)	6 (42,9)	2 (28,6)	
Abitur, n (%)	0 (0)	1 (6,3)	1 (7,1)	0 (0)	
Fachhochschule, n (%)	2 (14,3)	0 (0)	2 (14,3)	2 (28,6)	
Studium, n (%)	2 (14,3)	4 (25)	3 (21,4)	3 (42,9)	
Promotion/Habilitation, n (%)	0 (0)	1 (6,3)	2 (14,3)	0 (0)	
Berufsstatus					
landwirtschaftliche Hilfskräfte, n (%)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0,28 ¹
ungelernte Arbeiter, n (%)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	
Hausfrauen, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Büro-/Verkaufspersonal, Techniker, n (%)	10 (71,4)	5 (35,7)	7 (58,3)	1 (16,7)	
Akademiker, mittlere Beamte/Angestellte, Selbständige, n (%)	4 (28,6)	7 (50)	5 (41,7)	5 (83,3)	
aktuell berentet, n (%)	9 (64,3)	6 (42,9)	10 (83,3)	4 (66,7)	
Körpermaße					
BMI, Median in kg/m ² (Min Max)	25,3 (21,2 29)	25,2 (23,2 31,9)	26,2 (20,9 31,3)	26,3 (21,5 29,4)	0,94 ²
Händigkeit					
Rechtshänder, n (%)	13 (92,9)	13 (92,9)	11 (91,7)	6 (100)	0,89 ¹
Linkshänder, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	0 (0)	
Beidhänder, n (%)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	

n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; PD: Parkinson's Disease, Probanden mit Morbus Parkinson; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikokohorte mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikokohorte mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; BMI: Body-Mass-Index; Min: Minimum; Max: Maximum; ¹Chi-Quadrat-Test; ²Kruskal-Wallis-Test.

3.3 Prävalenz und Schwere klinischer Symptome in der HR_{mov+} und HR_{mov-} Gruppe

3.3.1 Motorische Frühmarker

In der klinischen-neurologischen Beurteilung der Motorik anhand des UPDRS zeigten sich sowohl zum Zeitpunkt der EU als auch bei der Folgeuntersuchung FU2 keine Unterschiede zwischen den beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-}. Ebenso fanden sich innerhalb der jeweiligen Hochrisikogruppen keine signifikanten Veränderungen des UPDRS zwischen EU und FU2 (siehe Tabelle 4).

In einzelnen Unterkategorien wurden die Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität zusätzlich jeweils getrennt voneinander analysiert. So zeigte sich bei der Auswertung der einzelnen Kardinalsymptome bei dem Symptom Ruhetremor innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe eine tendenzielle Progression zwischen EU

und FU2. Während zum Zeitpunkt der EU noch kein Proband einen Ruhetremor aufwies, so fand sich dieses neu aufgetretene Kardinalsymptom bei der Folgeuntersuchung FU2 bei 2 Probanden (16,7%, $p = 0,50$). Demgegenüber litt in der HR_{mov-}-Gruppe kein Proband – weder zum Zeitpunkt der EU noch der FU2 – an einem Ruhetremor. Abbildung 17 veranschaulicht diesen Verlauf graphisch.

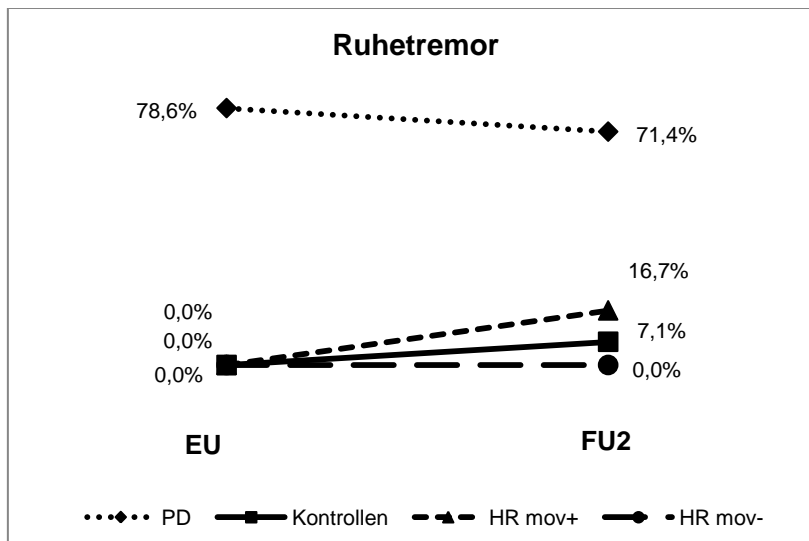


Abbildung 17: Veränderung des Kardinalsymptoms Ruhetremor

Anzahl der Probanden in %; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der Kinematik; HR_{mov-}: Hochrisikogruppe mit nicht-parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der Kinematik.

Bei der Auswertung der weiteren Unterkategorien wie Bradykinese, Rigor oder posturale Instabilität ließen sich innerhalb der beiden Hochrisikogruppen keine progredienten Veränderungen zwischen EU und FU2 als auch beim Vergleich der beiden Gruppen miteinander keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) feststellen.

Hinsichtlich des motorischen Merkmals eines einseitig reduzierten Armschwungs ergaben sich – wie aus Tabelle 4 ersichtlich wird – keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen HR_{mov+} und HR_{mov-}. Ebenso bei der seitengetrenten Auswertung konnte in keiner der beiden Gruppen ein bevorzugt vermindertes Mitschwingen des linken bzw. rechten Armes beim Gehen nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Bei der Betrachtung der Gruppen im Einzelnen fiel innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe eine tendenzielle Progredienz zwischen EU und FU2 bezüglich eines verminderten Armschwungs auf. So zeigte sich bei 2 Probanden, die zum Zeitpunkt der EU noch keinen verminderten Armschwung hatten, zum Zeitpunkt der FU2 ein neu aufgetretenes einseitig vermindertes Mitschwingen der Arme. Innerhalb der HR_{mov-}-Gruppe zeigte sich bei dem Merkmal verminderter Armschwung eine eher rückläufige Tendenz zwischen EU und FU2. Während bei der EU noch 50% der Probanden einen verminderten Armschwung aufwiesen, so waren es zum Zeitpunkt der FU2 nur noch 33,4%.

Tabelle 4: Motorisches Leistungsprofil der Hochrisikogruppen

Motorisches Leistungsprofil im Gruppenvergleich: HR _{mov+} vs. HR _{mov-}								
	HR _{mov+}			HR _{mov-}			p-Wert	
Variable	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl n	12	12		6	6			
Kardinalsymptome Morbus Parkinson								
UPDRS III Score, Median (Min Max)	2,5 (0 6)	1,5 (0 8)	0,91 ³	3,5 (0 8)	1 (0 7)	0,72 ³	0,72 ²	0,95 ²
Bradykinese, n (%)	6 (50)	6 (50)	1,00 ⁴	3 (50)	3 (50)	1,00 ⁴	1,00 ¹	1,00 ¹
Rigor, n (%)	1 (8,3)	0 (0)	1,00 ⁴	3 (50)	0 (0)	0,25 ⁴	0,08 ¹	n.d. ¹
Ruhetremor, n (%)	0 (0)	2 (16,7)	0,50 ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	n.d. ¹	0,53 ¹
posturale Instabilität, n (%)	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	n.d. ¹	n.d. ¹
≥ 1 Kardinalsymptom, n (%)	6 (50)	7 (58,3)	1,00 ⁴	4 (66,7)	3 (50)	1,00 ⁴	0,64 ¹	1,00 ¹
Armschwung								
einseitig reduziert, n(%)	3 (25)	4 (36,4)	n.d.	3 (50)	2 (33,4)	1,00	0,60 ¹	1,00 ¹
-rechtsseitig, n (%)	3 (25)	2 (18,2)		2 (33,3)	1 (16,7)			
-linksseitig, n (%)	0 (0)	2 (18,2)		1 (16,7)	1 (16,7)			
unauffällig, n (%)	9 (75)	7 (63,3)		3 (50)	4 (66,7)			

n (%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikokohorte mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikokohorte mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; Min: Minimum; Max: Maximum; n.d.: nicht durchführbar; ¹Chi-Quadrat-Test; ²Mann-Whitney-U-Test; ³Wilcoxon-Test; ⁴McNemar-Test

Abbildung 18 zeigt die Veränderung des UPDRS-Scores zwischen EU und FU2 aller vier Studiengruppen im Vergleich. Man kann erkennen, dass sich der Medianwert des UPDRS-Scores innerhalb der Kontroll- und HR_{mov-}-Gruppe im zeitlichen Verlauf im

Median statistisch nicht signifikant veränderte. In der HR_{mov+} - und PD-Gruppe verbesserte sich der Score tendenziell um ca. 1-2 Punktwerte im Median. Der Effekt der Verbesserung in der HR_{mov+} Gruppe konnte statistisch nicht gesichert werden (vgl. Tabelle 4).

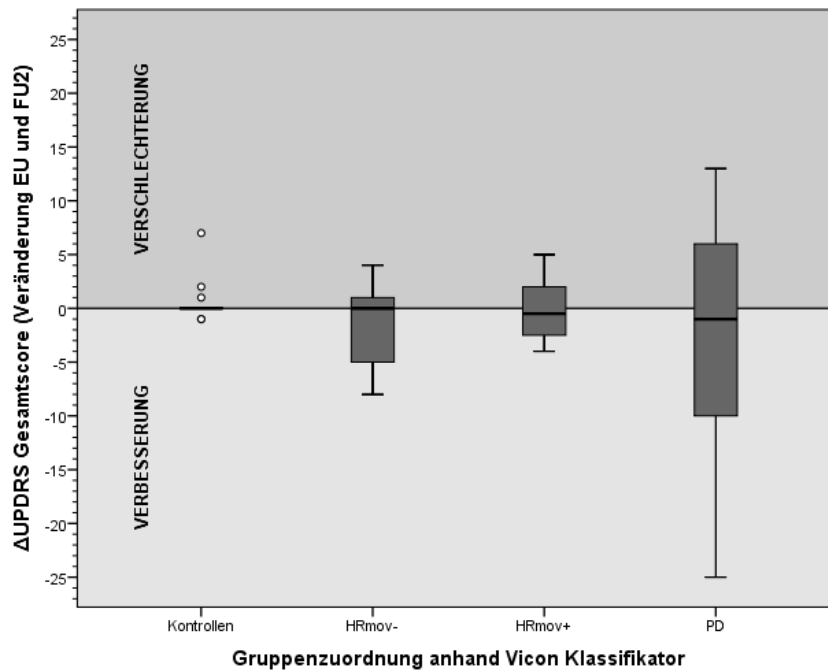


Abbildung 18: AUPDRS Gesamtscore - Veränderung zwischen EU und FU2

3.3.2 Nicht-motorische Frühmarker

3.3.2.1 Geruchsprüfung

In der Geruchsprüfung mittels Sniffin´ Sticks zeigten sich Veränderungen. So kam es in der HR_{mov+} -Gruppe zur einer Verbesserung zwischen EU und FU2 (Wilcoxon-Test: $p = 0,031$). Auch im UPSIT bildete sich diese Verbesserung der Riechleistung zwischen EU und FU2 durch einen ansteigenden Medianwert in beiden Hochrisikogruppen ab ($p=0,016$). Interessanterweise führte die im Verlauf sich verbessernde Riechleistung innerhalb der HR_{mov-} -Gruppe dazu, dass zum Zeitpunkt der FU2 kein einziger Proband mehr an einer Hyposmie litt. Diese Entwicklung zeigte sich sowohl im Sniffin´ Sticks Test als auch im UPSIT. In der HR_{mov+} -Gruppe hingegen blieb der Anteil an Probanden

mit beeinträchtiger Riechfunktion trotz Verbesserung auf recht hohem Niveau (ca. 40-50%) erhalten. Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, dass sich beide Hochrisikogruppen zum Zeitpunkt der EU in der Sniffin´ Sticks Testung tendenziell unterschieden (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,053$). Dieser Trend setzte sich über den 2-Jahresverlauf fort, sodass zum Zeitpunkt der FU2 erstmals ein statistisch signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,016$) zwischen HR_{mov+} und HR_{mov-} bestand. Probanden der HR_{mov+} -Gruppen hatten demnach eine statistisch signifikant schlechtere Riechleistung im Vergleich zu Probanden der HR_{mov-} -Gruppe. In der UPSIT Testung ließ sich dieser statistische Effekt allerdings nicht aufzeigen.

Tabelle 5: Leistungsprofil der Hochrisikogruppen in der Geruchsprüfung

Geruchsprüfung im Gruppenvergleich: HR_{mov+} vs. HR_{mov-}								
	HR_{mov+}			HR_{mov-}			p-Wert	
Variable	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl n	12	12		6	6			
Sniffin´ Sticks								
korrekte Antworten, Median (Min Max)	6,5 (4 12)	9 (4 12)	0,031 ³	8 (8 12)	11,5 (10 12)	0,13 ³	0,053 ²	0,016 ²
-beeinträchtigt, n (%)	9 (75)	5 (41,4)	0,13 ⁴	4 (66,7)	0 (0)	0,13 ⁴	1,00 ¹	0,11 ¹
UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test								
Prozentrang, Median (Min Max)	12 (4 90)	17 (4 83)	0,48 ³	27,5 (13 73)	32 (21 70)	0,84 ³	0,12 ²	0,17 ²
-beeinträchtigt, n (%)	8 (66,7)	6 (50)	0,50 ⁴	2 (33,3)	0 (0)	0,50 ⁴	0,32 ¹	0,11 ¹

HR_{mov+} : Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-} : Hochrisikogruppe mit nicht-parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; Min: Minimum; Max: Maximum; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; ¹Chi-Quadrat-Test; ²Mann-Whitney-U-Test; ³Wilcoxon-Test; ⁴McNemar-Test

Die beiden Abbildungen 19 und 20 veranschaulichen die Veränderung der Riechfunktion zwischen EU und FU2 innerhalb der vier Studiengruppen. Die Prozentzahlen geben dabei jeweils den Anteil der Probanden mit einer Hyposmie an.

Innerhalb der Parkinsongruppe lag der Anteil der Probanden mit einer Hyposmie zu beiden Zeitpunkten bei $\geq 75\%$. Während er im Sniffin´ Sticks Test im Verlauf sogar noch leicht anstieg, blieb dieser Anteil im UPSIT konstant bei 78,6%.

In der Kontrollgruppe stieg der Anteil betroffener Probanden im Sniffin´ Sticks Test an (EU: 7,1% \Rightarrow FU2: 21,4%) wohingegen er im UPSIT abfiel (EU: 15,4% \Rightarrow FU2: 7,1%). Tendenziell lagen sowohl im Sniffin´ Sticks Test als auch im UPSIT die Werte der HR_{mov+}-Gruppe prozentual eher im Bereich der Parkinsongruppe. Die Werte der HR_{mov-}-Gruppe fanden sich hingegen eher im Bereich der Kontrollgruppe. Diese Auffälligkeit wird anhand der beiden Abbildungen 19 und 20 gut graphisch erkennbar.

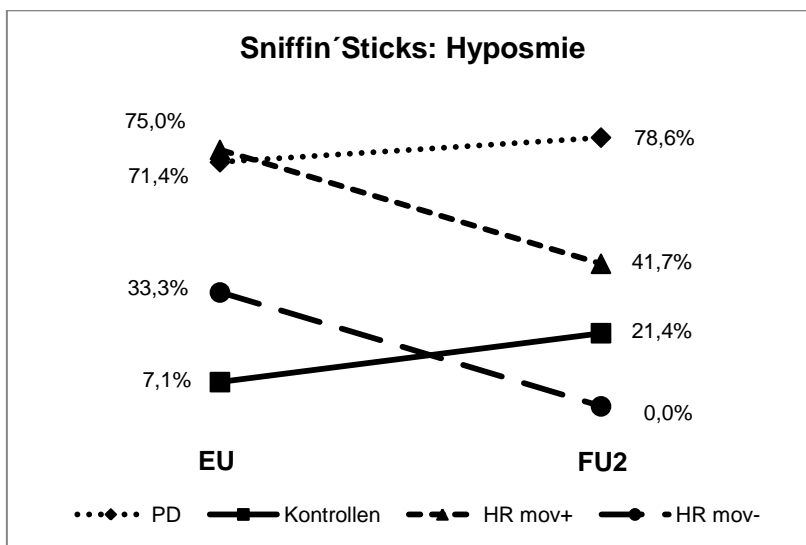


Abbildung 19: Veränderung der Riechfunktion (Sniffin´ Sticks)

Anzahl der Probanden mit Hyposmie in %; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikogruppe mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

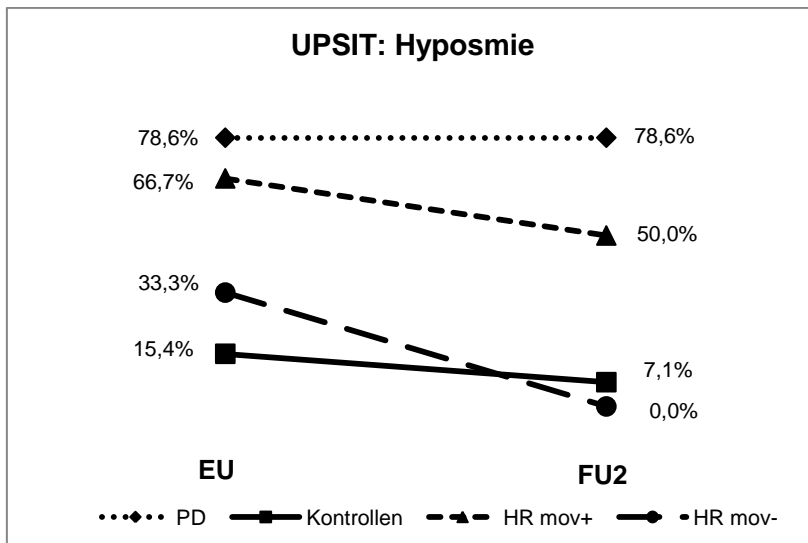


Abbildung 20: Veränderung der Riechfunktion (UPSIT)

Anzahl der Probanden mit Hyposmie in %; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikokohorte mit parkinson-assoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikogruppe mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

Abbildung 21 zeigt die Veränderung des UPSIT Scores zwischen EU und FU2 aller vier Studiengruppen im Vergleich. Man kann erkennen, dass sich sowohl die Kontrollgruppe, die HR_{mov-}-Gruppe als auch die Parkinsongruppe hinsichtlich ihrer Riechleistung im zeitlichen Verlauf im Median tendenziell leicht verbesserten. Die Riechleistung der HR_{mov+}-Gruppe blieb hingegen im 2-Jahresverlauf im Median konstant.

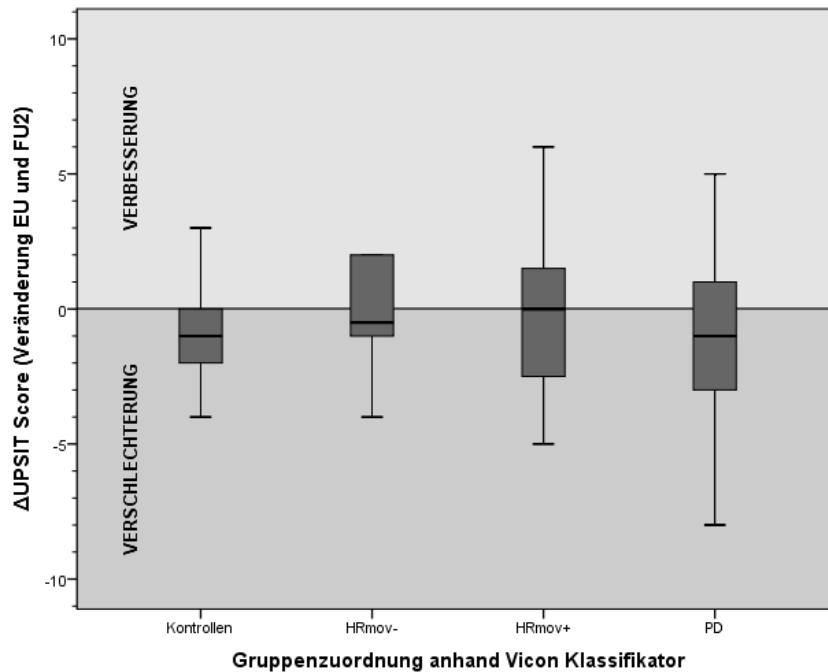


Abbildung 21: AUPSIT Score - Veränderung zwischen EU und FU2

3.3.2.2 Depressionsanamnese

Zwischen den beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-} zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vorliegens einer depressiven Episode zum Zeitpunkt der EU bzw. der FU2 (gemessen nach BDI bzw. ICD-10 Klassifikation). Auch innerhalb der beiden Hochrisikogruppen ergab sich im zeitlichen Verlauf über 2 Jahre keine statistisch signifikante Entwicklung.

Auffallend war, dass innerhalb der HR_{mov+} -Gruppe der Medianwert des BDI Gesamtscores zwischen EU und FU2 um 2 Punkte (von 4,5 auf 6,5) anstieg, wohingegen der Medianwert in der HR_{mov-} -Gruppe um 2 Punkte abfiel (von 2,5 auf 0,5). Dieser Anstieg war jedoch statistisch nicht signifikant (vgl. Tabelle 6). Zu beiden Untersuchungszeitpunkten wurden 83,3% der HR_{mov+} Probanden als euthym und 16,7% als depressiv verstimmt eingestuft. In der HR_{mov-} -Gruppe zeichnete sich ein ähnlicher Verlauf ab. Hier waren zum Zeitpunkt der EU noch 100% der Probanden euthym, im Verlauf erlitt allerdings ein Proband eine manifest depressive Episode, sodass zum Zeitpunkt der FU2 noch 83,3% der Probanden als euthym eingestuft wurden.

Gemäß den Diagnosekriterien nach ICD-10 für eine aktuell bestehende schwere depressive Episode konnte ähnlich wie für die Einteilung nach BDI nicht zwischen den beiden Hochrisikogruppen unterschieden werden.

Tabelle 6: Depressionsanamnese im Gruppenvergleich

Depressionsanamnese im Gruppenvergleich: HR _{mov+} vs. HR _{mov-}								
	HR _{mov+}			HR _{mov-}			p-Wert	
Variable	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl n	12	12		6	6			
aktuelle Depression nach BDI								
BDI Gesamtscore, Median (Min Max)	4,5 (1 17)	6,5 (0 18)	0,29 ³	2,5 (0 8)	0,5 (0 23)	0,56 ³	0,17 ²	0,21 ²
euthym, n (%)	10 (83,3)	10 (83,3)	1,00 ⁴	6 (100)	5 (83,3)	1,00 ⁴	0,53 ¹	0,26 ¹
depressive Verstimmung, n (%)	2 (16,7)	2 (16,7)		0 (0)	0 (0)			
manifest depressive Episode, n (%)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (16,7)			
aktuelle Depression nach ICD-10								
euthym, n (%)	10 (83,3)	8 (66,7)	0,50 ⁴	6 (100)	5 (83,3)	1,00 ⁴	0,53 ¹	0,62 ¹
depressiv, n (%)	2 (16,7)	4 (33,3)		0 (0)	1 (16,7)			

HR_{mov+}: Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Hochrisikogruppe mit nicht-parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; Min: Minimum; Max: Maximum; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; BDI: Beck Depressions Inventar; ¹Chi-Quadrat-Test; ²Mann-Whitney-U-Test; ³Wilcoxon-Test; ⁴McNemar-Test.

Abbildung 22 veranschaulicht den Anteil der Personen in den Gruppen mit aktueller schwerer depressiven Episode gemäß ICD-10 jeweils zum Zeitpunkt der EU und FU2. Alle vier Studiengruppen sind zum Vergleich dargestellt. Die Zahlenwerte geben dabei jeweils den prozentualen Anteil der an einer Depression erkrankten Personen an. Am häufigsten lag zum Zeitpunkt der EU erwartungsgemäß innerhalb der Parkinsongruppe in 21,4% der Fälle eine depressive Episode vor. In der Kontrollgruppe war zu diesem Zeitpunkt kein Proband erkrankt. Nach 2 Jahren waren in der Parkinsongruppe noch 16,7% der Probanden an einer depressiven Episode erkrankt; ein Rückgang um 4,7%. In der Kontrollgruppe hingegen stieg der prozentuale Anteil Betroffener von 0% auf 7,1% an.

Beim Betrachten der Hochrisikogruppen zeigte sich bei beiden ein prozentualer Anstieg zwischen EU und FU2. Innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe verdoppelte sich die Anzahl der

an einer Depression Erkrankter von 16,7% auf 33,3% ($p = 0,50$). In der HR_{mov-} -Gruppe zeigte sich innerhalb der 2 Jahre eine Zunahme von 0% auf 16,7% ($p = 1,00$). Eine statistische Signifikanz konnte hier allerdings nicht nachgewiesen werden.

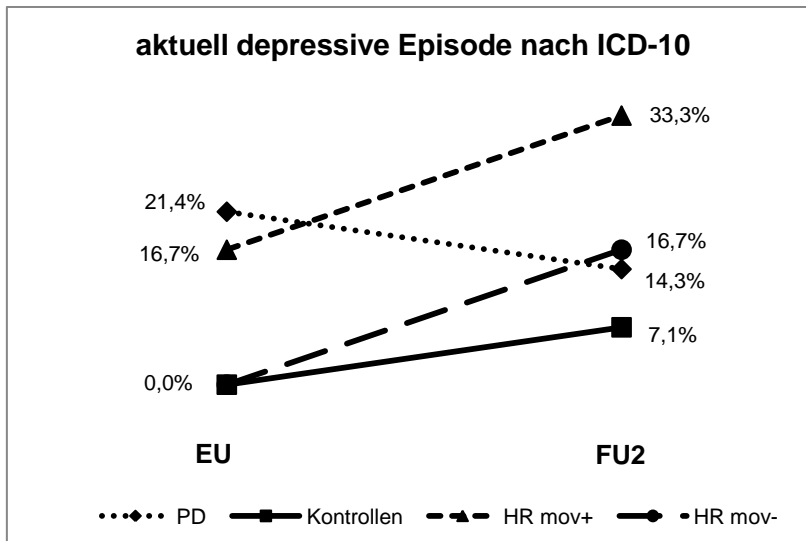


Abbildung 22: Veränderung der Stimmungslage gemäß ICD-10

Anzahl der Probanden in %; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+} : Probanden der Hochrisikohorte mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-} : Probanden der Hochrisikohorte mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

Eine weitere graphische Darstellung der Veränderung der Stimmungslage zwischen EU und FU2 zeigt Abbildung 23. Ein Punktwert ≥ 18 im BDI wurde hierbei als Kriterium herangezogen. Auch hier zeigte sich tendenziell eine ähnliche Entwicklung der einzelnen Studiengruppen wie in Abbildung 22 bereits erläutert.

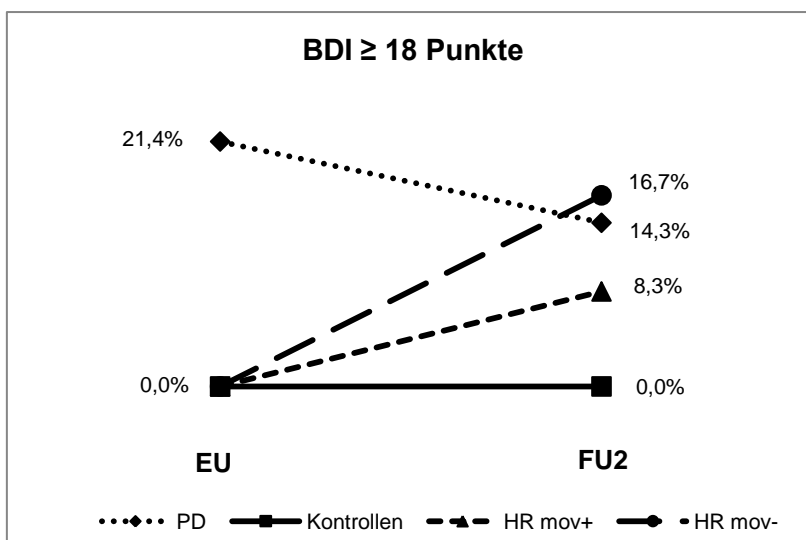


Abbildung 23: Veränderung der Stimmungslage gemäß BDI

Anzahl der Probanden in %; BDI: Beck Depressions Inventar; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikokohorte mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

Abbildung 24 zeigt die zeitliche Veränderung des BDI Scores über 2 Jahre aller vier Studiengruppen im Vergleich. Sowohl die Kontroll- als auch die Parkinsongruppe verschlechterten sich tendenziell im Median leicht zwischen EU und FU2.

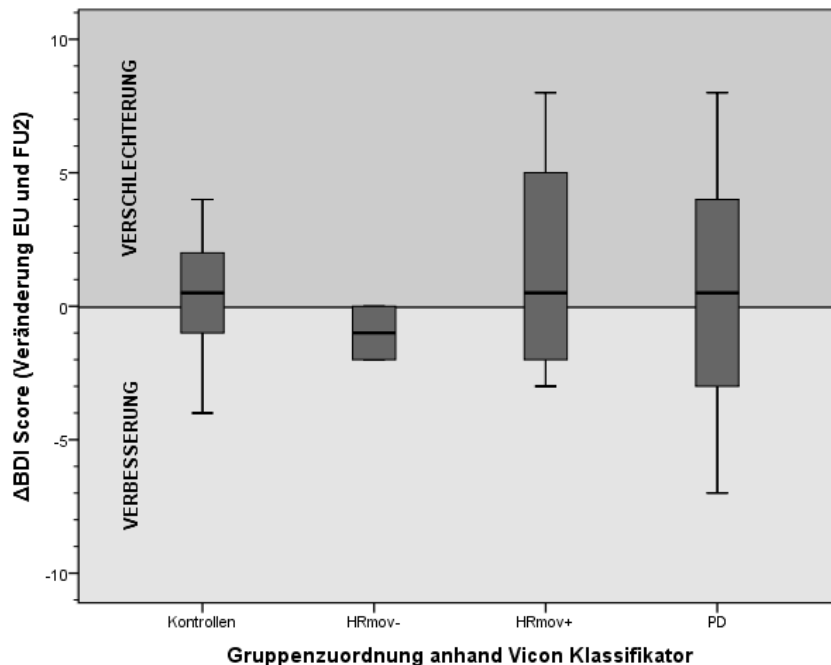


Abbildung 24: ΔBDI Score - Veränderung zwischen EU und FU2

3.3.2.3 Autonome Dysfunktionen

Anhand folgender Items wurde das Vorliegen autonomer Dysfunktionen analysiert: Herz-Kreislaufparameter mit dem Augenmerk auf einer orthostatischen Dysregulation, Störungen bei der Miktion, Störungen der Sexualfunktion sowie Obstipationsbeschwerden. Tabelle 7 zeigt die statistisch errechneten Ergebnisse der einzelnen autonomen Merkmale.

Die Auswertung der Herz-Kreislaufparameter lieferte dabei folgende Ergebnisse:

Die Messung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte wies sowohl im Liegen als auch im Stehen keine statistisch signifikanten Gruppen- bzw. Verlaufsunterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten auf ($p > 0,05$). Es fiel jedoch auf, dass in beiden Hochrisikogruppen der Medianwert aller Blutdruckparameter (systolisch, diastolisch, Liegen, Stehen) im 2-Jahresverlauf stets angestiegen war. Tendenziell lagen dabei die Medianwerte der Blutdruckparameter innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe stets leicht unterhalb der Medianwerte in der HR_{mov-}-Gruppe.

Die Messungen der Herzfrequenz sowohl im Liegen als auch Stehen lieferten ebenfalls keine signifikanten Gruppen- bzw. Verlaufsunterschiede ($p > 0,05$). Bei der Messung der Herzfrequenz im Stehen fiel auf, dass sie innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe zwischen EU und FU2 im Median abnahm (EU: 82; FU2: 74,5; $p = 0,20$), wohingegen sie in der HR_{mov-}-Gruppe im Median leicht anstieg (EU: 72; FU2: 82; $p = 0,06$).

Die Messung der Herzfrequenz im Liegen nahm im zeitlichen Intervall von 2 Jahren in keiner der beiden Hochrisikogruppen ab (HR_{mov+}-Gruppe, EU: 78; FU2: 64,5; $p = 0,21$; HR_{mov-}-Gruppe, EU: 66,5; FU2: 64; $p = 0,94$).

Die Messung der Parameter Δ Herzfrequenz, ΔRR_{sys} , ΔRR_{dia} , welche die Differenz der jeweiligen Werte beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen angeben, lieferte bei der Auswertung teilweise statistisch signifikante Gruppen- und Verlaufsunterschiede.

Der Parameter Δ Herzfrequenz nahm innerhalb der HR_{mov-}-Gruppe zwischen EU und FU2 tendenziell und grenzwertig statistisch signifikant ab (EU: -6,5; FU2: -15,5), was mit einem Anstieg der Herzfrequenz beim Lagewechsel von Liegen zu Stehen gleichzusetzen ist (Wilcoxon-Test: $p = 0,06$). Innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe zeigte sich der Parameter Δ Herzfrequenz im zeitlichen Verlauf gleichbleibend (Medianwert EU: -6; FU2: -6), wobei beim Betrachten der Spannweite die Minimum Werte tendenziell positiver wurden, was wiederum eine Abnahme der Herzfrequenz in einzelnen Fällen bedeutet (Minimum EU: -25; Minimum FU2: -14).

Beim Vergleich der beiden Hochrisikogruppen ergab sich bezüglich des Parameters Δ Herzfrequenz zum Zeitpunkt der EU noch kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,79$). Bei der erneuten Untersuchung nach 2 Jahren zeigte sich hinsichtlich dieses Parameters nun ein signifikanter Unterschied zwischen

HR_{mov+} und HR_{mov-} (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,023$). Die Werte waren in der HR_{mov-} -Gruppe dabei signifikant negativer als in der HR_{mov+} -Gruppe, was für ein deutlicheres Ansteigen der Herzfrequenz beim Lagewechsel innerhalb der HR_{mov-} -Gruppe spricht.

Abbildung 25 veranschaulicht die Veränderung der Herzfrequenz bei Lagewechsel (Liegen zu Stehen) im zeitlichen 2-Jahresverlauf. Alle vier Studiengruppen sind zum Vergleich dargestellt. Beim Vergleich der beiden Hochrisikogruppen HR_{mov-} und HR_{mov+} zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Beide Hochrisikogruppen verbesserten sich zwar hinsichtlich ihrer Herzfrequenzvariabilität bei Lagewechsel im 2-Jahresverlauf, doch verbesserten sich Probanden der HR_{mov-} -Gruppe in diesem Merkmal sehr viel deutlicher als Probanden der HR_{mov+} -Gruppe (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,013$). Ebenso ist der Abbildung zu entnehmen, dass sich die Werte der HR_{mov+} -Gruppe deutlich näher an denen der Parkinsonprobanden befinden als die Werte der HR_{mov-} -Gruppe. Probanden der Parkinsongruppe verschlechterten sich in diesem Merkmal im Median, Probanden der Kontrollgruppe verbesserten sich hingegen.

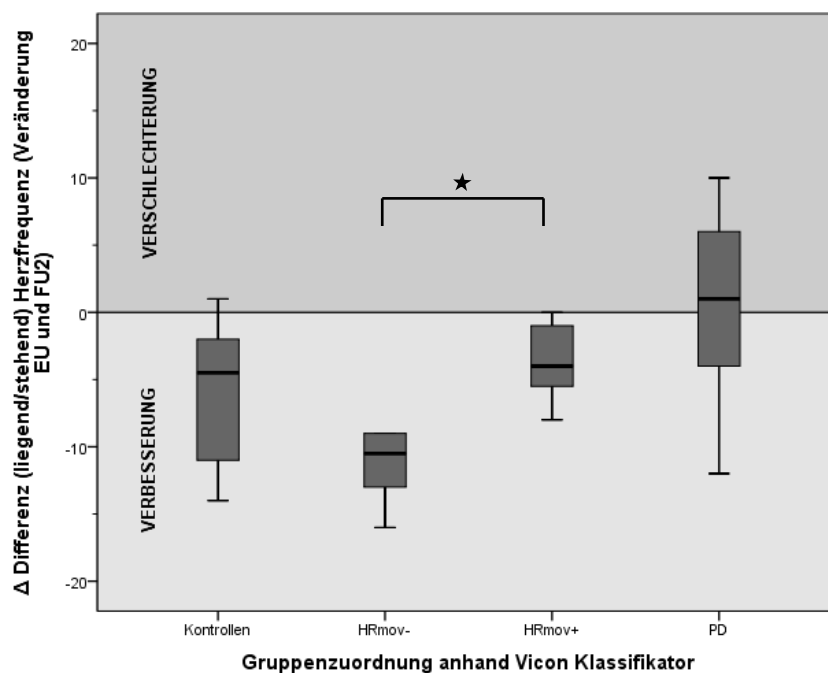


Abbildung 25: Δ Differenz (liegend-stehend) Herzfrequenz - Veränderung zwischen EU und FU2

★: $p = 0,013$ (Mann-Whitney-U-Test)

Der Parameter ΔRR_{sys} lieferte bei der Auswertung keine besonderen oder statistisch signifikanten Auffälligkeiten.

Abbildung 26 zeigt die Veränderung des systolischen Blutdrucks bei Lagewechsel (Liegen zu Stehen) im zeitlichen Verlauf von 2 Jahren (Δ Differenz RR sys). Alle vier Studiengruppen sind wiederum zum Vergleich dargestellt. Zwischen den beiden Hochrisikogruppen zeigte sich in diesem Merkmal kein signifikanter Unterschied, der die beiden Gruppen voneinander abgrenzen ließ. Beide Gruppen verschlechterten sich demnach im Median. Die Kontrollgruppe zeigte sich im zeitlichen Verlauf im Median unverändert. Die Parkinsongruppe verbesserte sich im Median leicht.

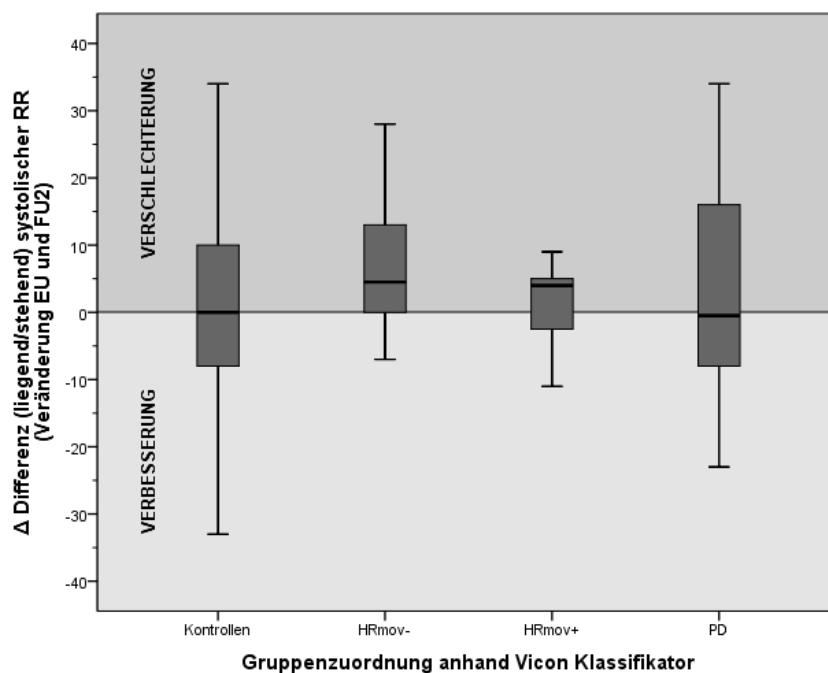


Abbildung 26: Δ Differenz (liegend-stehend) systolischer RR - Veränderung zwischen EU und FU2

Der Parameter ΔRR_{dia} sank im Median bei beiden Hochrisikogruppen im 2-Jahresverlauf, was als ein Anstieg des diastolischen Blutdruckes bei Lagewechsel zu verstehen ist. Innerhalb der HR_{mov-} -Gruppe sank dieser Parameter sogar auf statistisch signifikantem Niveau (EU: -1,5; FU2: -5,5; Wilcoxon-Test: $p = 0,031$). Innerhalb der HR_{mov+} -Gruppe sank einerseits, wie bereits eben erwähnt, der Medianwert zwischen EU und FU2 von 0 auf -5, die Spannweite (Minimum und Maximum) nahm allerdings im

Verlauf positivere Werte an, was andererseits als ein Abfallen des diastolischen Blutdruckes zu werten ist (EU: Min|Max= -19|7; FU2: Min|Max= -14|11; Wilcoxon-Test: $p = 0,82$).

Abbildung 27 zeigt die Veränderung des diastolischen Blutdruckes bei Lagewechsel (Liegen zu Stehen) im zeitlichen Verlauf von 2 Jahren (Δ Differenz RR dia). Alle vier Studiengruppen sind wiederum zum Vergleich dargestellt.

Beim Vergleich der beiden Hochrisikogruppen HR_{mov-} und HR_{mov+} zeigte sich ein kleiner jedoch statistisch nicht signifikanter Unterschied. Beide Gruppen verbesserten sich tendenziell in den diastolischen Blutdruckwerten.

Ebenso ist der Abbildung zu entnehmen, dass sich die Werte der HR_{mov+} -Gruppe mehr den Werten der Parkinsonprobanden annähern als die Werte der HR_{mov-} -Gruppe. Probanden der Parkinsongruppe verschlechterten sich in diesem Merkmal deutlich im Median während sich Probanden der Kontrollgruppe tendenziell im Median verbesserten.

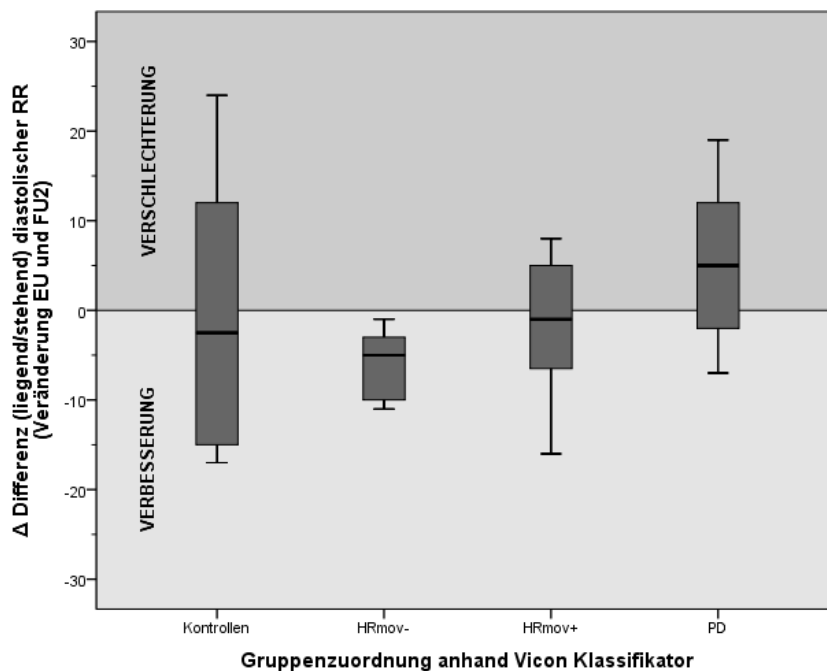


Abbildung 27: Δ Differenz (liegend-stehend) diastolischer RR - Veränderung zwischen EU und FU2

Das Merkmal *orthostatische Dysregulation* lieferte keine signifikanten Ergebnisse innerhalb und beim Vergleich der beiden Hochrisikogruppen.

Die Auswertung dieses Merkmals gemäß objektiven Kriterien (UMSARS III) ergab innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe ein konstantes Vorliegen bei 8,3% der Probanden zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Anders verhielt es sich in der HR_{mov-}-Gruppe. Hier litt zum Zeitpunkt der EU noch kein Proband an einer orthostatischen Dysregulation; nach 2 Jahren konnte allerdings bei 33,3% der Probanden dieses Merkmal festgestellt werden.

Die Auswertung dieses Merkmals anhand des subjektiven Vorliegens einer orthostatischen Dysregulation (UMSARS I, Item 9) zeigte tendenziell folgende Ergebnisse. In der HR_{mov+}-Gruppe war dieses Merkmal zu beiden Untersuchungszeitpunkten mit 25% betroffener Probanden konstant ausgeprägt. In der HR_{mov-}-Gruppe zeigte sich jedoch eine gegenläufige Entwicklung im Vergleich zur objektiven Bestimmung der orthostatischen Dysregulation gemäß UMSARS III. Hier gaben zum Zeitpunkt der EU noch 66,7% der Probanden das subjektive Gefühl orthostatischer Beschwerden an, zum Zeitpunkt der FU2 gab allerdings keine einzige Person mehr diese Beschwerden an. Die beiden Abbildungen 28 und 29 veranschaulichen das Vorliegen dieses Merkmals im zeitlichen Verlaufe – gemessen nach objektiven und subjektiven Kriterien.

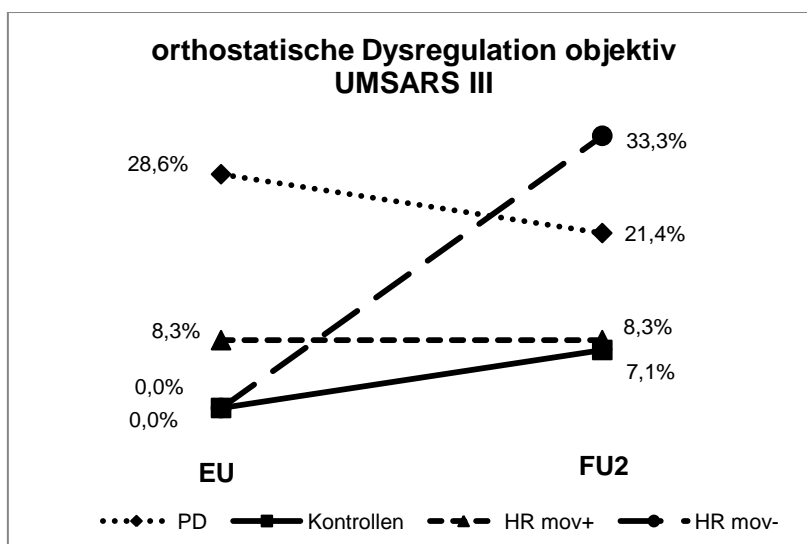


Abbildung 28: orthostatische Dysregulation objektiv (UMSARS III)

Anzahl der Probanden in %; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikogruppe mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

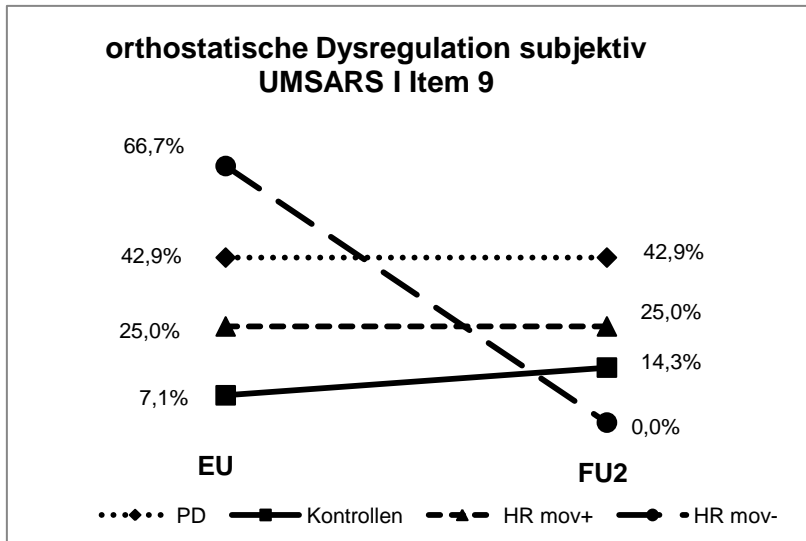


Abbildung 29: orthostatische Dysregulation subjektiv (UMSARS I Item 9)

Anzahl der Probanden in %; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikogruppe mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

Das Merkmal *Miktionsstörungen*, das durch UMSARS I, Item 10 abgefragt wurde, lieferte keine signifikanten Ergebnisse innerhalb und beim Vergleich der beiden Hochrisikogruppen. Sowohl in der HR_{mov+}- als auch in der HR_{mov-}-Gruppe verzeichnete der Anteil betroffener Probanden einen Rückgang zwischen EU und FU2. Jedoch trat dieses Merkmal zu beiden Untersuchungszeitpunkten in der HR_{mov+}-Gruppe deutlich häufiger auf und von den prozentualen Angaben war dieses Merkmal ähnlich häufig wie innerhalb der Parkinsongruppe. Während innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe zwar ein Absinken von 50% (EU) auf 41,7% (FU2) zu beobachten war, ging in der HR_{mov-}-Gruppe der Anteil Betroffener von 33,3% (EU) auf 0% (FU2) zurück. Die Anzahl und der Verlauf der Probanden mit Problemen bei der Miktionsstörungen sind in Abbildung 30 dargestellt.

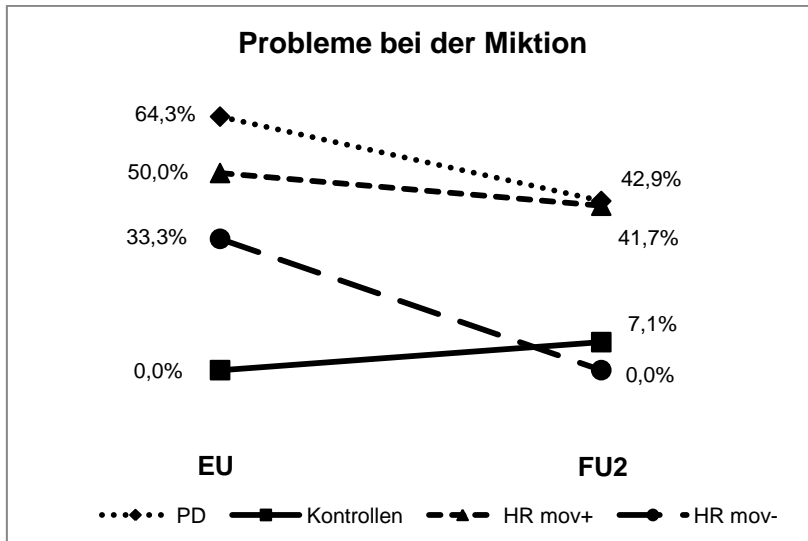


Abbildung 30: Probleme bei der Miktion

Anzahl der Probanden in %; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikogruppe mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

Das Merkmal *Störung der Sexualfunktion*, das durch UMSARS I, Item 11 abgefragt wurde, wies bei der Auswertung keine signifikanten Gruppen- bzw. Verlaufsunterschiede auf. Beobachtet werden konnte lediglich eine Tendenz der HR_{mov+}-Gruppe im Sinne einer im Verlauf leicht steigenden Anzahl von Probanden, die an einer gestörten Sexualfunktion litten (EU: 25%; FU2: 33,3%; McNemar-Test: $p = 1,00$). Innerhalb der HR_{mov-}-Gruppe verhielt sich diese Entwicklung gegenläufig. Die Anzahl Betroffener nahm in dieser Gruppe ab (EU: 33,3%; FU2: 16,7%; McNemar-Test: $p = 1,00$). Die Anzahl und der Verlauf der von einer Störung der Sexualfunktion betroffenen Probanden sind in Abbildung 31 dargestellt.

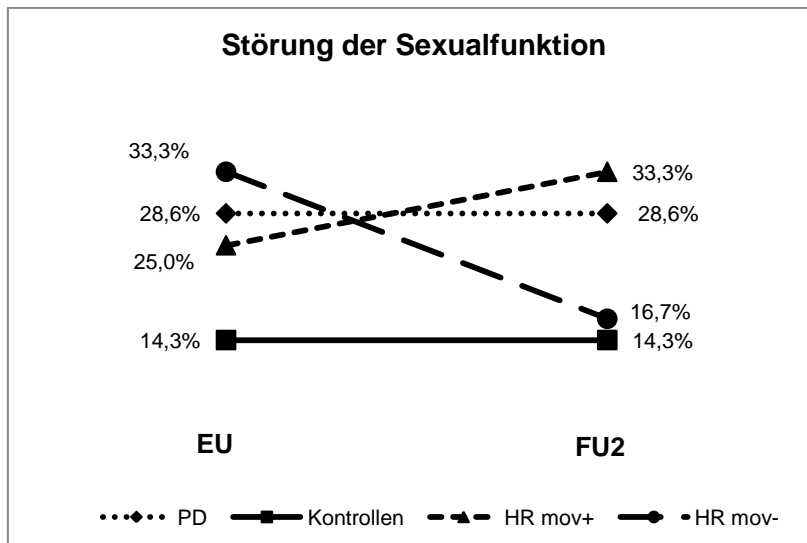


Abbildung 31: Störung der Sexualfunktion

Anzahl der Probanden in %; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikogruppe mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

Das Merkmal *Obstipation*, das durch UMSARS I, Item 12 abgefragt wurde, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Hochrisikogruppen oder innerhalb der Gruppen im zeitlichen Verlauf auf. In beiden Hochrisikogruppen konnte zwischen EU und FU2 tendenziell eine sinkende Anzahl an Probanden beobachtet werden, die an einer Obstipation litten. So reduzierte sich innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe tendenziell die Anzahl betroffener Probanden von 25% zum Zeitpunkt der EU auf 16,7% zum Zeitpunkt der FU2 (McNemar-Test: $p = 1,00$). In der HR_{mov-}-Gruppe litt zum Zeitpunkt der EU nur 1 Proband an Obstipationsbeschwerden, bei der FU2 nach 2 Jahren waren wiederum alle Probanden beschwerdefrei (EU: 16,7%; FU2: 0%; McNemar-Test: $p = 1,00$). Die Frage nach dem *subjektiven Gefühl der Obstipation* wurde in der HR_{mov+}-Gruppe häufiger bejaht als in der HR_{mov-}-Gruppe. 16,7% der Probanden der HR_{mov+}-Gruppe gaben sowohl bei der EU als auch bei der FU2 an, an einem subjektiven Gefühl der Obstipation zu leiden. In der HR_{mov-}-Gruppe hingegen gab zu beiden Untersuchungszeitpunkten kein einziger Proband dieses Merkmal an.

Die Angabe der Stuhlfrequenz pro Tag trennte die beiden Hochrisikogruppen zum Zeitpunkt der FU2 statistisch signifikant voneinander. Probanden der HR_{mov+}-Gruppen hat-

ten demnach signifikant weniger Stuhlgang pro Tag als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,023$).

Abbildung 32 gibt den prozentualen Anteil sowie den zeitlichen Verlauf der Probanden mit einer Stuhlgangfrequenz < 1 pro Tag wieder. Man kann darin erkennen, dass Probanden der HR_{mov-}-Gruppe analog zur Kontrollgruppe zu keinem Zeitpunkt eine Stuhlfrequenzen < 1 pro Tag aufwiesen. Probanden der HR_{mov+}-Gruppe hingegen hatten zum Zeitpunkt der EU zu 16,7% Stuhlfrequenzen < 1 pro Tag und damit sogar etwas häufiger als Probanden der Parkinsongruppe (EU: 14,3%). Allerdings litten im Verlauf dann wiederum mehr Probanden der Parkinsongruppe an einer Stuhlfrequenz < 1 pro Tag (FU2: 21,4%) während die Anzahl Betroffener innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe von 16,7% auf 8,3% zurückging.

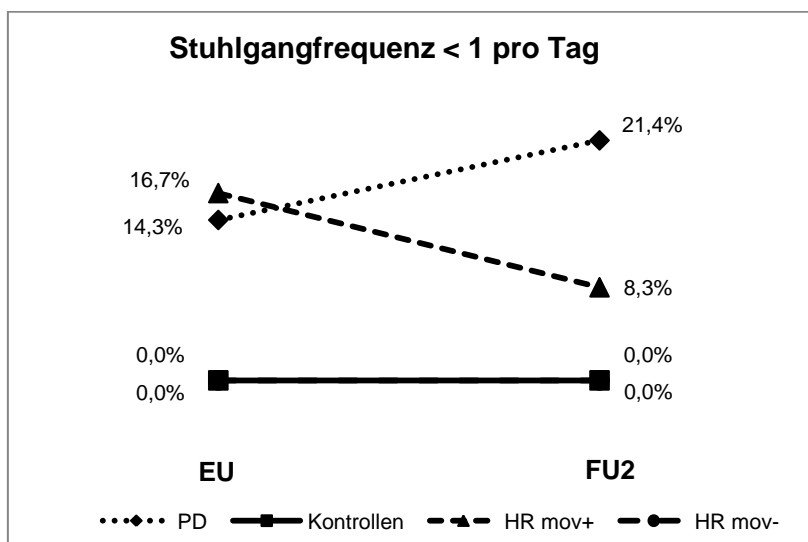


Abbildung 32: Stuhlgangfrequenz < 1 pro Tag

Anzahl der Probanden in %; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikogruppe mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

Tabelle 7: Autonome Dysfunktion im Gruppenvergleich

Autonome Dysfunktion im Gruppenvergleich: HR _{mov+} vs. HR _{mov-}								
	HR _{mov+}			HR _{mov-}			p-Wert	
Variable	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl, n	12	12		6	6			
Herz-Kreislaufparameter: Orthostatische Dysregulation								
RR sys liegend [mmHg], M(Sp)	128 (115 165)	136 (103 156)	0,35 ³	129,5 (118 141)	143,5 (119 159)	0,09 ³	0,95 ²	0,37 ²
RR dia liegend [mmHg], M(Sp)	80 (71 100)	84,5 (65 104)	0,51 ³	82,5 (79 86)	88,5 (81 105)	0,16 ³	0,95 ²	0,48 ²
RR sys stehend [mmHg], M(Sp)	124 (107 151)	134,5 (100 161)	0,69 ³	128 (112 149)	136 (111 154)	0,66 ³	0,94 ²	0,91 ²
RR dia stehend [mmHg], M(Sp)	86 (72 98)	90,5 (67 107)	0,17 ³	82,5 (79 89)	95,5 (83 111)	0,06 ³	0,29 ²	0,42 ²
HF [Schläge/Min] liegend, M(Sp)	78 (52 97)	64,5 (53 90)	0,21 ³	66,5 (60 79)	64 (58 79)	0,94 ³	0,30 ²	0,87 ²
HF [Schläge/Min] stehend, M(Sp)	82 (53 112)	74,5 (58 94)	0,20 ³	72 (66 87)	82 (74 88)	0,06 ³	0,23 ²	0,37 ²
Δ RR sys [mmHg], M(Sp)	3 (-21 15)	0,5 (-16 15)	0,66 ³	1 (-8 6)	5 (-4 23)	0,31 ³	0,48 ²	0,40 ²
Δ RR dia [mmHg], M(Sp)	0 (-19 7)	-5 (-14 11)	0,82 ³	-1,5 (-7 5)	-5,5 (-18 0)	0,031³	0,75 ²	0,73 ²
Δ Herzfrequenz [Schläge/Min], M(Sp)	-6 (-25 3)	-6 (-14 1)	0,29 ³	-6,5 (-12 1)	-15,5 (-22 -3)	0,06 ³	0,79 ²	0,023²
UMSARS III orthostat. Symptome aufgetreten, n (%)	2 (16,7)	1 (8,3)	1,00 ⁴	0 (0)	2 (33,3)	0,50 ⁴	0,53 ¹	0,52 ¹
UMSARS III Beurteilung orthostat Dysregulation, n (%)	1 (8,3)	1 (8,3)	1,00 ⁴	0 (0)	2 (33,3)	0,50 ⁴	1,00 ¹	0,52 ¹
UMSARS I, Item 9 Score, M(Sp)	0 (0 2)	0 (0 2)	1,00 ³	1 (0 2)	0 (0 0)	0,13 ³	0,24 ²	0,44 ²
beeinträchtigt, n (%)	3 (25)	3 (25)	1,00 ⁴	4 (66,7)	0 (0)	0,13 ⁴	0,14 ¹	0,52 ¹
Miktionsstörungen								
UMSARS I, Item 10 Score, M(Sp)	0,5 (0 4)	0 (0 3)	0,77 ³	0 (0 2)	0 (0 0)	0,50 ³	0,65 ²	0,11 ²
beeinträchtigt, n (%)	6 (50)	5 (41,7)	1,00 ⁴	2 (33,3)	0 (0)	0,50 ⁴	0,64 ¹	0,11 ¹
Störung der Sexualfunktion								
UMSARS I, Item 11 Score, M(Sp)	0 (0 1)	0 (0 3)	0,25 ³	0 (0 1)	0 (0 3)	1,00 ³	1,00 ²	0,73 ²
beeinträchtigt, n (%)	3 (25)	4 (33,3)	1,00 ⁴	2 (33,3)	1 (16,7)	1,00 ⁴	1,00 ¹	0,62 ¹
Obstipation								
UMSARS I, Item 12 Score, M(Sp)	0 (0 2)	0 (0 2)	1,00 ³	0 (0 1)	0 (0 0)	1,00 ³	0,89 ²	0,53 ²
beeinträchtigt, n (%)	3 (25)	2 (16,7)	1,00 ⁴	1 (16,7)	0 (0)	1,00 ⁴	1,00 ¹	0,53 ¹
Stuhlfrequenz pro Tag, M(Sp)	1 (0,5 3)	1 (0,5 3,5)	0,25 ³	1 (1 2)	2 (1 4)	0,13 ³	0,34 ²	0,023²
Stuhlfrequenz < 1 / Tag, n (%)	2 (16,7)	1 (8,3)	0,53 ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	0,53 ¹	1,00 ¹
Subjektives Gefühl d. Obstipation, n (%)	2 (16,7)	2 (16,7)	0,53 ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	0,53 ¹	0,53 ¹

HR_{mov+}: Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Hochrisikogruppe mit nicht-parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; M(Sp): Median und Spannweite; HR: EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; RR: Blutdruckangabe in mmHg; sys: systolisch; dia: diastolisch; HF:

Herzfrequenz; Δ RR: Differenz des Blutdruckes beim Wechseln vom Liegen zum Stehen; ¹Chi-Quadrat-Test; ²Mann-Whitney-U-Test; ³Wilcoxon-Test; ⁴McNemar-Test.

3.3.2.4 Schlafverhalten

Die Analyse des Schlafverhaltens wies teilweise signifikante Gruppen- und Verlaufsunter-schiede auf (vgl. dazu Tabelle 8). Bei der Auswertung des Schlafragebogens PDSS konnte bereits zum Zeitpunkt der EU ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen HR_{mov+} und HR_{mov-} festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,042$). Demnach war der Gesamtscore des PDSS Fragebogens in der HR_{mov+} -Gruppe signifi-kant niedriger, was mit einem häufigeren Auftreten von Schlafstörungen innerhalb die-ser Gruppe gleichzusetzen ist. Bis zum Zeitpunkt der FU2 stieg diese Signifikanz sogar statisch noch weiter an und erreichte einen p-Wert von $p = 0,005$.

Die Auswertung der einzelnen Schlafitems erbrachte bei Item 2 (Einschlafstörung) ei-nen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zwischen HR_{mov+} und HR_{mov-} , der sich zum Zeitpunkt der FU2 erstmals manifestierte (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,032$). Zum Zeitpunkt der EU bestand für den Einschlafstörung-Score noch kein signifikanter Grup-penunterschied (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,66$).

Die beiden weiteren Schlafitems „allgemeine Schlafqualität“ und „Durchschlafstörun-gen“ erbrachten keine signifikanten Gruppenunterschiede. Lediglich bei der Analyse der Durchschlafstörungen zeichnete sich eine mögliche Tendenz im Verlauf von 2 Jahren ab. Während Probanden der HR_{mov+} -Gruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten glei-chermaßen zu 50% an Durchschlafstörungen litten, reduzierte sich dieser Anteil inner-halb der HR_{mov-} -Gruppe von 16,7% auf 0%. Abbildung 33 stellt diese Verlaufsentwick-lung aller vier Studiengruppen graphisch dar.

Bei der Auswertung des Schlafragebogens RSBDSQ, der Symptome erfragt, die auf eine REM-Schlafverhaltensstörung hinweisen können, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb und zwischen den beiden Hochrisikogruppen. Ins-gesamt fiel auf, dass die Gesamtscores innerhalb beider Gruppen sehr eng beieinander lagen (vgl. Tabelle 8). In der HR_{mov-} -Gruppe gab es zu keinem Zeitpunkt den Verdacht auf das Vorliegen einer REM-Schlafstörung. In der HR_{mov+} -Gruppe wurde zu beiden

Untersuchungszeitpunkten bei 8,3% der Probanden der Verdacht einer vorliegenden REM-Schlafstörung geäußert. Abbildung 34 veranschaulicht diese zeitliche Veränderung bezüglich des Vorliegens einer REM-Schlafstörung.

Tabelle 8: Schlafverhalten im Gruppenvergleich

Schlafverhalten im Gruppenvergleich: HR _{mov+} vs. HR _{mov-}								
	HR _{mov+}			HR _{mov-}			p-Wert	
Variable	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
Anzahl, n	12	12		6	6			
PDSS								
Gesamtscore, Median (Min Max)	61 (53 70)	61,5 (56 70)	0,09 ³	67,5 (61 72)	69 (67 71)	0,38 ³	0,042 ²	0,005 ²
-Item 1: allgemeine Schlafqualität auffällig, n (%)	2 (16,7)	0 (0)	0,50 ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	0,53 ¹	n.d. ¹
allgemeine Schlafqualität: Item1 Score	4 (1 5)	4 (3 5)	0,77 ³	4 (3 5)	4 (4 5)	0,75 ³	0,67 ²	0,32 ²
-Item 2: Einschlafstörung, n (%)	2 (16,7)	2 (16,7)	1,00 ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	0,53 ¹	0,53 ¹
Einschlafstörung: Item 2 Score	4 (1 5)	4 (2 5)	0,77 ³	4 (3 5)	4 (4 5)	0,25 ³	0,66 ²	0,032 ²
-Item 3: Durchschlafstörung, n (%)	6 (50)	6 (50)	1,00 ⁴	1 (16,7)	0 (0)	1,00 ⁴	0,32 ¹	0,11 ¹
Durchschlafstörung: Item 3 Score	2,5 (1 4)	2,5 (1 5)	0,77 ³	3,5 (1 5)	3 (3 4)	1,00 ³	0,27 ²	0,45 ²
REM-Schlafstörung: RSBDSQ								
RBD Screening Questionnaire Score, Median (Min Max)	1,5 (0 7)	2 (0 6)	0,45 ³	2 (0 3)	1,5 (0 4)	1,00 ³	1,00 ²	0,94 ²
Verdacht auf RBD (Score > 5), n (%)	1 (8,3)	1 (8,3)	1,00 ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	1,00 ¹	1,00 ¹

HR_{mov+}: Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Hochrisikogruppe mit nicht-parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; Min: Minimum; Max: Maximum; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; RSBDSQ: Rem-Sleep-Behaviour-Disorder-Screening-Questionnaire; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; RBD: REM-Sleep Behaviour-Disorder, REM-Schlafstörung; ¹Chi-Quadrat-Test; ²Mann-Whitney-U-Test; ³Wilcoxon-Test; ⁴McNemar-Test.

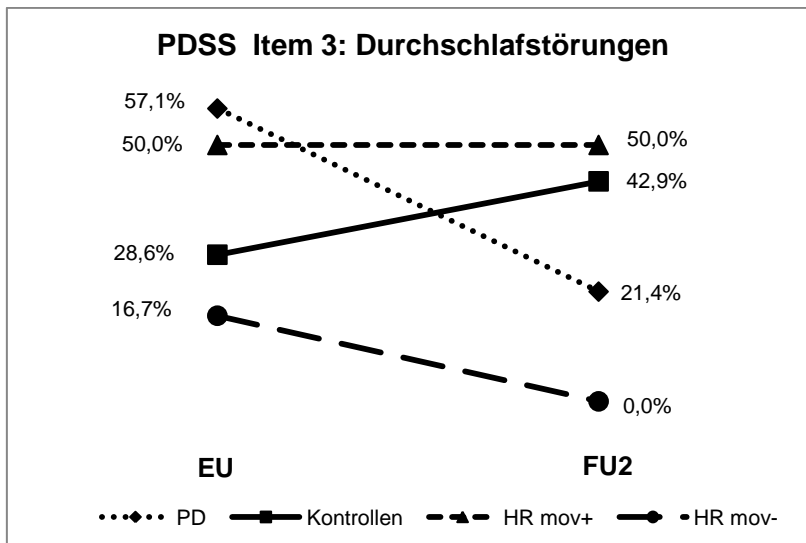


Abbildung 33: Veränderung des Schlafverhaltens (Durchschlafstörungen)

Anzahl der Probanden in %; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikogruppe mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

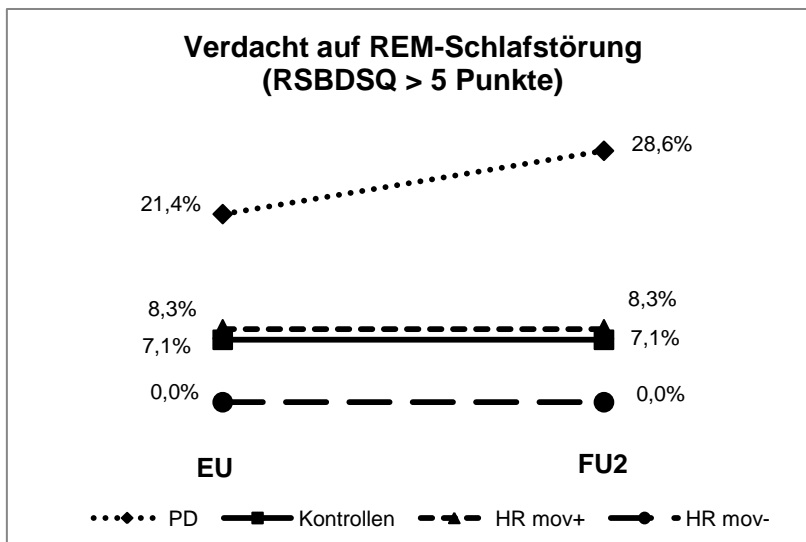


Abbildung 34: Veränderung des Schlafverhaltens (REM-Schlafstörung)

Anzahl der Probanden in %; RSBDSQ: Rem-Sleep-Behaviour-Disorder-Screening-Questionnaire; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung nach 2 Jahren; PD: Parkinsongruppe; HR_{mov+}: Probanden der Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Probanden der Hochrisikogruppe mit unauffälligem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse.

Abbildung 35 zeigt die Veränderung des PDSS Scores im zeitlichen Verlauf von 2 Jahren (Δ PDSS Score). Alle vier Studiengruppen sind zum Vergleich dargestellt. Man kann erkennen, dass sich alle vier Studiengruppen im 2-Jahresverlauf tendenziell im Median verbesserten und somit weniger häufig an parkinsonassoziierten Schlafstörungen litten, die durch diesen Fragebogen erhoben werden.

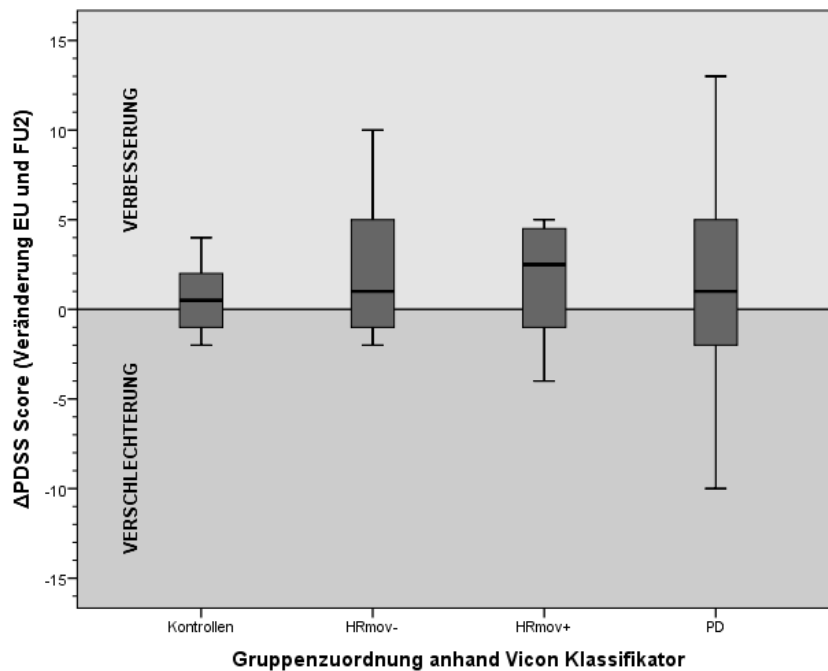


Abbildung 35: Δ PDSS Score - Veränderung zwischen EU und FU2

Abbildung 36 zeigt die Veränderung des RBD Scores im zeitlichen Verlauf von 2 Jahren (Δ RBD Score). Alle vier Studiengruppen sind zum Vergleich dargestellt. Es fällt auf, dass der RBD Score innerhalb der Kontroll-, der Parkinson-, sowie der HR_{mov+}-Gruppe im zeitlichen Verlauf im Median unverändert blieb. Die HR_{mov-}-Gruppe verschlechterte sich hier als einzige Gruppe tendenziell im Median.

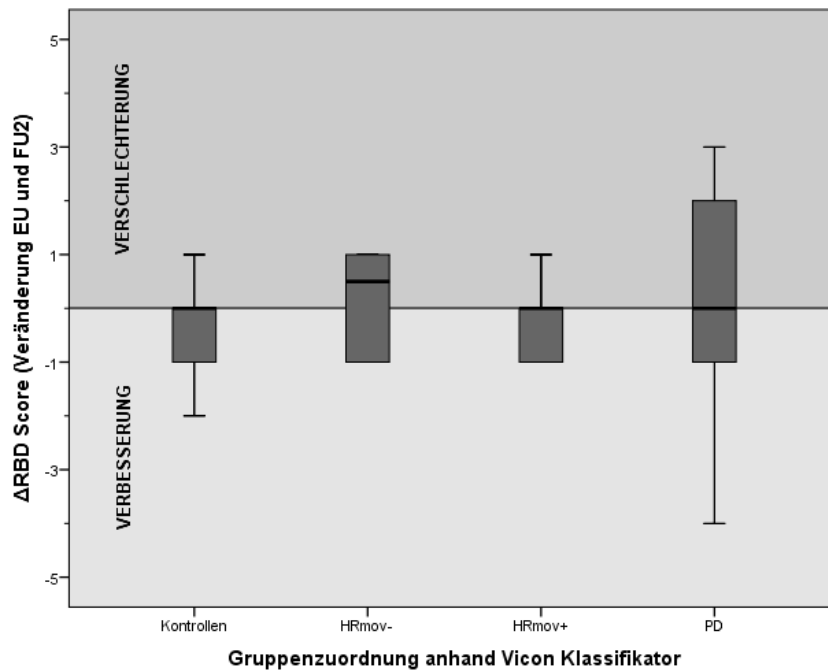


Abbildung 36: ARBD Score - Veränderung zwischen EU und FU2

3.3.2.5 Kognitives Leistungsprofil

In einem ersten Schritt wurde die kognitive Leistung nach Prozentrang (Median) analysiert. Hierbei stellte sich folgendes Bild dar: In der Domäne „allgemein kognitives Leistungsprofil“ fiel eine signifikante Verbesserung der Werte in beiden Hochrisikogruppen im zeitlichen Verlauf zwischen EU und FU2 auf. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch nicht im allgemeinen kognitiven Leistungsniveau ($p > 0.05$), sodass die Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben war. Die Ergebnisse gemäß der in den kognitiven Testungen erzielten Leistungen sind nachfolgend in Tabelle 9 zusammengefasst.

Bei den Testungen, welche die *Exekutivfunktion* bewerten (Tower of London, Trail Making Test B, Trail Making Test B/A, FWIT-Interferenz), fielen bei beiden Hochrisikogruppen keine signifikanten Gruppen- oder Verlaufsunterschiede zwischen EU und FU2 auf (p jeweils $> 0,05$). Tendenziell verbesserten sich auch in dieser Domäne die Ergebnisse zwischen EU und FU2 bei beiden Hochrisikogruppen oder blieben im Verlauf konstant. Abbildung 37 veranschaulicht hierzu in einer Graphik die Veränderung der Leistung in den einzelnen kognitiven Tests zwischen EU und FU2.

In der Rubrik *Aufmerksamkeit* (TAP-phasische Alertness, TAP-geteilte Aufmerksamkeit) zeigten sich keine statistisch auffälligen Besonderheiten sowohl in der HR_{mov+}-Gruppe als auch in der HR_{mov-}-Gruppe. Beide Gruppen unterschieden sich weder zum Zeitpunkt der EU noch zur FU2 signifikant voneinander. Beim Betrachten der Veränderung zwischen EU und FU2 innerhalb der beiden Gruppen zeigt Abbildung 37 eine tendenziell leichte Verbesserung der HR_{mov+}-Gruppe im Test TAP-phasische Alertness und eine diskrete Verschlechterung der HR_{mov-}-Gruppe. In dem Test TAP-geteilte Aufmerksamkeit verhält es sich eher umgekehrt. Hier verschlechterte sich die HR_{mov+}-Gruppe leicht zwischen EU und FU2, wohingegen die Leistung der HR_{mov-}-Gruppe eher unverändert blieb.

Anders verhielten sich die Ergebnisse in den Testungen zur *Psychomotorik*. Hier zeigten sich folgende Auffälligkeiten mit statistischer Signifikanz in der Analyse:

Die HR_{mov+}-Gruppe verschlechterte sich im Trail Making Test A zwischen EU und FU2 (Medianwert: EU = 82 \Rightarrow FU2 = 72,5; Wilcoxon-Test: $p = 0,56$). Die Probanden der HR_{mov-}-Gruppe verbesserten sich im Trail Making Test A tendenziell zwischen EU und FU2. Der Medianwert sank zwar innerhalb dieser Gruppe zwischen EU und FU2 um 2 Punktwerte, jedoch stieg der Minimumwert deutlich an (Minimum: EU = 7 \Rightarrow FU2 = 58; Wilcoxon-Test: $p = 0,63$). Abbildung 37 veranschaulicht die Abnahme der im Trail Making Test A erzielten Prozentränge innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe sowie die Zunahme innerhalb der HR_{mov-}-Gruppe.

Beim Vergleich der beiden Hochrisikogruppen zeigte sich bereits zum Zeitpunkt der EU, dass Probanden der HR_{mov+}-Gruppe im Trail Making Test deutlich schlechter abschnitten als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe (Medianwert bei EU: HR_{mov+} = 82 vs. HR_{mov-} = 98). Zu diesem Zeitpunkt erreichte dieser Unterschied allerdings noch keine statistische Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,08$). Erst bei der Verlaufsuntersuchung FU2 zeigte sich, dass Probanden der HR_{mov+}-Gruppe für das Lösen dieser Aufgabe im Median signifikant mehr Zeit in Anspruch nehmen mussten als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,007$).

Bei den weiteren Untersuchungen zur *Psychomotorik* (FWIT- Farbwörter lesen, FWIT-Farbstriche benennen, LPS-K Untertest-6: verbale Flüssigkeit) unterschieden sich die

Ergebnisse der beiden Hochrisikogruppen im Gruppenvergleich sowie im zeitlichen Verlauf nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$).

Es fällt jedoch auf, dass sich Probanden der HR_{mov+} -Gruppe in dem Test *FWIT-Farbwörter lesen* im 2-Jahresverlauf im Median tendenziell verschlechterten (Medianwert: $EU = 46 \Rightarrow FU2 = 36,5$; Wilcoxon-Test: $p = 0,21$). Probanden der HR_{mov-} -Gruppe, die in diesem Test zwar deutlich niedrigere Prozentränge erzielten, zeigten jedoch eine tendenzielle Verbesserung der Prozentränge zwischen EU und FU2. Abbildung 37 veranschaulicht diesen Effekt.

In der Domäne *Zahlenspanne* ergaben sich bei der statistischen Auswertung keine signifikanten Gruppen- oder Verlaufsunterschiede. Lediglich in der HR_{mov-} -Gruppe ergaben sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten tendenziell höhere Prozentränge/ Medianwerte als in der HR_{mov+} -Gruppe – sowohl in der Zahlenspanne vorwärts als auch rückwärts. Jedoch verschlechterte sich die HR_{mov-} -Gruppe hier zwischen EU und FU2 während die Leistungen innerhalb der HR_{mov+} -Gruppe eher konstant blieben (vgl. hierzu auch Abbildung 37).

Die Auswertung der Domäne *Gedächtnis* ergab, dass sich bei beiden Hochrisikogruppen die Leistungen zwischen EU und FU2 in statistisch signifikantem Ausmaß verbesserten (Wilcoxon-Test: $p < 0,05$). Dieses Ergebnis zeigte sich sowohl im Test *Logisches Gedächtnis I* als auch *Logisches Gedächtnis II*. Innerhalb der HR_{mov-} -Gruppe war diese Verbesserung der Prozentränge zwischen EU und FU2 jedoch tendenziell ausgeprägter als in der HR_{mov+} -Gruppe (siehe hierzu auch Abbildung 37).

Der Gruppenvergleich zwischen HR_{mov+} und HR_{mov-} ergab hingegen keine signifikanten Auffälligkeiten. Die Gedächtnisleistung war zu beiden Untersuchungszeitpunkten EU und FU2 vergleichbar.

In der Domäne *Visuokonstruktion* (Mosaik-Test) zeigten sich beide Hochrisikogruppen zwischen EU und FU2 in ihrer Leistung nahezu konstant. In der HR_{mov-} -Gruppe blieb der Medianwert stabil bei 97 zu beiden Untersuchungszeitpunkten. In der HR_{mov+} -Gruppe stieg der Medianwert zwischen EU und FU2 nur leicht an von 79 auf 81,5. Die Spannweite blieb in dieser Gruppe hingegen konstant.

Beim Vergleich der beiden Hochrisikogruppen miteinander fiel auf, dass Probanden der HR_{mov+}-Gruppe zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Median deutlich unterhalb der Leistung der Probanden der HR_{mov-}-Gruppe lagen (Medianwerte HR_{mov+}-Gruppe: EU = 79, FU2 = 81,5; Medianwerte HR_{mov-}-Gruppe: EU = 97, FU2 = 97). Eine statistische Signifikanz bezüglich dieses Unterschieds konnte zwar zu beiden Untersuchungszeitpunkten nicht ermittelt werden, jedoch zeigte der p-Wert im Verlauf zwischen EU und FU2 eine deutliche Tendenz hin zu einem signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: EU: $p = 0,25$; FU2: $p = 0,052$).

Tabelle 9: Kognitives Leistungsprofil im Gruppenvergleich

Kognitives Leistungsprofil im Gruppenvergleich: HR_{mov+} vs. HR_{mov-}								
	Prozentränge: Median (Spannweite)							
	HR_{mov+}			HR_{mov-}			p-Wert	
Variable	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
allgemeines kognitives Leistungsniveau								
LPS 50+ Kurzversion	37,5 (6-99)	91 (23-100)	<0,001 ³	69,5 (50-81)	96 (78-99)	0,031 ³	0,15 ²	0,29 ²
Exekutivfunktion								
Tower of London	65 (20-100)	89 (20-99)	0,18 ³	62 (20-100)	80 (65-100)	0,25 ³	0,65 ²	0,96 ²
Trail Making Test B	96 (13-100)	93 (13-100)	0,97 ³	100 (93-100)	99,5 (86-100)	1,00 ³	0,13 ²	0,10 ²
Trail Making Test B/A	76 (8-95)	71 (8-100)	0,73 ³	69 (27-100)	79 (46-95)	0,69 ³	0,89 ²	0,49 ²
FWIT- INT	42 (3-98)	72,5 (8-99)	0,07 ³	59,5 (1-86)	52 (13-90)	0,34 ³	0,75 ²	0,68 ²
Aufmerksamkeit								
TAP- phas. Alertness	40 (4-98)	58 (2-98)	0,25 ³	50 (31-88)	58 (14-69)	0,69 ³	0,34 ²	0,88 ²
TAP- geteilte Aufmerksamkeit	36 (2-97)	16 (1-99)	0,51 ³	30,5 (5-69)	21,5 (5-79)	1,00 ³	0,82 ²	0,82 ²
Psychomotorik								
Trail Making Test A	82 (8-98)	72,5 (31-95)	0,56 ³	98 (7-100)	96 (58-100)	0,63 ³	0,08 ²	0,007 ²

FWIT- FWL	46 (2-84)	36,5 (1-73)	0,21 ³	26 (0-42)	24 (0-54)	0,25 ³	0,08 ²	0,55 ²
FWIT- FSB	32,5 (0-88)	32 (0-95)	0,34 ³	12,5 (1-79)	32 (1-84)	0,13 ³	0,62 ²	0,75 ²
LPS-K U-6, verbale Flüssigkeit	71 (10-100)	76 (10-100)	0,65 ³	72,5 (66-92)	71 (62-96)	1,00 ³	0,96 ²	0,75 ²
Zahlenspanne								
Zahlenspanne vorwärts	71,5 (2-98)	67 (3-98)	0,81 ³	80,5 (20-98)	73 (11-98)	0,75 ³	0,68 ²	0,68 ²
Zahlenspanne rückwärts	45,5 (9-100)	60 (13-88)	0,45 ³	72,5 (34-88)	58 (8-93)	0,25 ³	0,39 ²	0,89 ²
Gedächtnis								
Logisches Gedächtnis I	48,5 (1-100)	83,5 (4-100)	0,026³	47 (10-93)	91,5 (80-99)	0,063 ³	0,82 ²	0,25 ²
Logisches Gedächtnis II	32 (0-87)	86,5 (4-99)	0,003³	31,5 (8-85)	93,5 (75-99)	0,031³	0,68 ²	0,18 ²
Visuokonstruktion								
Mosaik Test	79 (27-100)	81,5 (27-100)	0,37 ³	97 (42-99)	97 (66-99)	0,50 ³	0,25 ²	0,053 ²

HR_{mov+}: Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Hochrisikogruppe mit nicht-parkinson-assoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; Min: Minimum; Max: Maximum; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; LPS: Leistungsprüfsystem; FWIT: Farb-Wort-Interferenzttest; FWL: Farbwörter lesen; FWB: Farbwörter benennen; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; Phas.: Phasisch; ¹Chi-Quadrat-Test; ²Mann-Whitney-U-Test; ³Wilcoxon-Test; ⁴McNemar-Test.

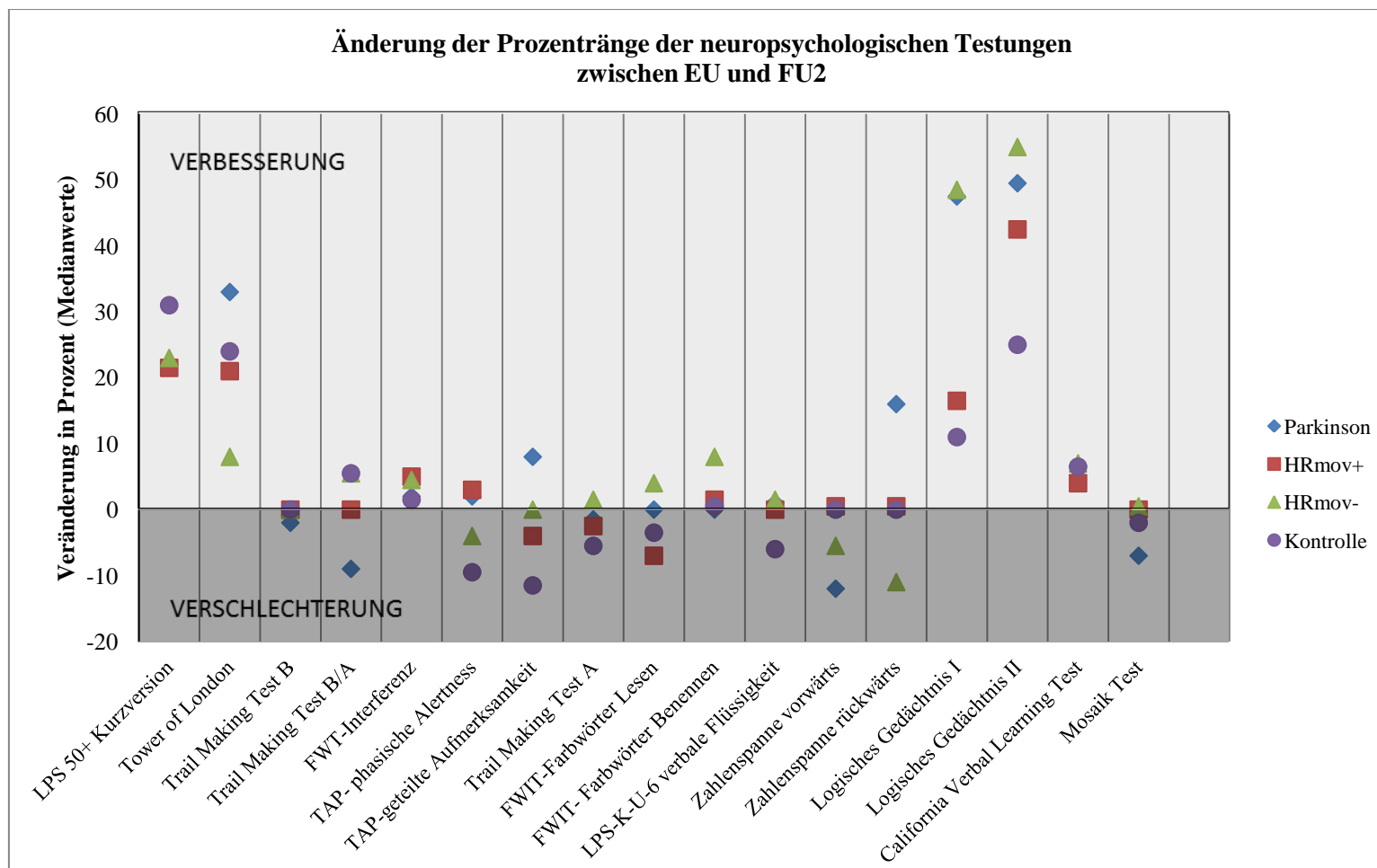


Abbildung 37: Änderung der Prozenträge der neuropsychologischen Testungen zwischen EU und FU2

Subgruppe < 16. Prozentrang

Im zweiten Schritt wurden ausschließlich die Probanden betrachtet, die in den kognitiven Testungen unterhalb des 16. Prozentranges abschnitten, was auf eine unterdurchschnittliche kognitive Leistung hindeutet. Durch die separate Analyse dieser Subgruppe können Veränderungen zwischen EU und FU2 innerhalb dieser Gruppe unabhängig von der Gesamtgruppe, die sich in ihrem kognitiven Leistungsprofil zwischen EU und FU2 tendenziell in den meisten Domänen verbessert hatte, dargestellt werden. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 10 nachzulesen.

Beide Hochrisikogruppen wiesen zwischen EU und FU2 in den überwiegenden Domänen (allgemein kognitives Leistungsniveau, Exekutivfunktion, Gedächtnis, Visuokonstruktion) eine Abnahme bzw. eine Konstanz der Probanden unterhalb des 16. Prozentranges auf.

Im Folgenden sollen ausschließlich diejenigen Ergebnisse näher erläutert werden, die möglicherweise auffällige Entwicklungen anzeigen:

In der HR_{mov+} -Gruppe stieg in der Domäne *Aufmerksamkeit* (TAP-Geteilte Aufmerksamkeit) der Anteil betroffener Probanden im zeitlichen Verlauf von 25% [EU] auf 50% [FU2] tendenziell an (McNemar-Test: $p = 0,25$). Wie bereits oben erwähnt sank innerhalb der HR_{mov+} -Gruppe in diesem Zusammenhang auch der Medianwert in diesem Test von EU = 36 auf FU2 = 16 tendenziell ab (siehe Tabelle 10).

In der HR_{mov-} -Gruppe blieb der Anteil an Probanden < 16. Prozentrang hingegen konstant bei 33,3% zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Eine statistische Signifikanz konnte für diesen Gruppenunterschied jedoch nicht ermittelt werden (Chi-Quadrat-Test: EU: $p = 1,00$; FU2: $p = 0,64$).

In der Domäne *Psychomotorik* stieg bei der Testung *FWIT- Farbwörter lesen* innerhalb der HR_{mov+} -Gruppe der Anteil an Probanden mit einer Leistung unterhalb des 16. Prozentranges von EU = 16,7% auf FU2 = 33,3% an, wohingegen sich der Anteil Betroffener in der HR_{mov-} -Gruppe von EU = 33,3% auf FU2 = 16,7% halbierte. Analog hierzu sank – wie bereits oben erwähnt – in der HR_{mov+} -Gruppe auch der Medianwert von EU = 46 auf FU2 = 36,5 ab.

Eine statistische Signifikanz zeigte sich beim Vergleich der beiden Hochrisikogruppen allerdings zu keinem der beiden Untersuchungszeitpunkte (Chi-Quadrat-Test: p [EU] = 0,57; p [FU2] = 0,62).

Bei der Auswertung der Domäne *Zahlenspanne* ergab sich eine eher unerwartete Entwicklung. Hier stieg ausschließlich in der HR_{mov-} -Gruppe der Anteil an Probanden < 16 . Prozentrang vom Zeitpunkt der EU zur FU2. So stieg bei dem Test *Zahlenspanne vorwärts* die Anzahl Betroffener von EU = 0% auf FU2 = 16,7%; bei dem Test *Zahlenspanne rückwärts* war dieser Anstieg sogar noch größer von EU = 0% auf FU2 = 33,3%. Wie bereits erläutert, sanken in diesem Zusammenhang auch die Medianwerte zwischen EU und FU2 innerhalb der HR_{mov-} -Gruppe (Medianwerte *Zahlenspanne vorwärts*: EU = 80,5 und FU = 73; Medianwerte *Zahlenspanne rückwärts*: EU = 72,5 und FU2 = 58).

Die HR_{mov+} -Gruppe zeigte hier eine andere Entwicklung. Während hier der Anteil an Probanden < 16 . PR in der *Zahlenspanne vorwärts* zu beiden Untersuchungszeitpunkten konstant bei 8,3% blieb, nahm bei dem Test *Zahlenspanne rückwärts* dieser Anteil von EU = 33,3% auf FU2 = 8,3% ab.

Eine statistisch signifikante Entwicklung konnte beim Vergleich der beiden Hochrisikogruppen miteinander allerdings nicht errechnet werden (Chi-Quadrat-Test: *Zahlenspanne vorwärts*: p [EU] = 1,00; p [FU2] = 1,00; *Zahlenspanne rückwärts*: p [EU] = 0,25; p [FU2] = 0,52).

Tabelle 10: Kognitives Leistungsprofil im Gruppenvergleich (< 16. Prozentrang)

Kognitives Leistungsprofil im Gruppenvergleich: HR_{mov+} vs. HR_{mov-}								
	Anzahl (%) der Probanden < 16. Prozentrang							
	HR _{mov+}			HR _{mov-}			p-Wert	
Variable	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2	p-Wert	EU	FU2
allgemeines kognitives Leistungsniveau								
LPS 50+ Kurzversion	2 (16,7)	0 (0)	0,50 ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	0,53 ¹	n.d. ¹
Exekutivfunktion								
Tower of London	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	n.d. ¹	n.d. ¹
Trail Making Test B	1 (8,3)	1 (8,3)	1,00 ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	1,00 ¹	1,00 ¹
Trail Making Test B/A	1 (8,3)	1 (8,3)	1,00 ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	1,00 ¹	1,00 ¹
FWIT- INT	3 (25)	1 (8,3)	0,50 ⁴	2 (33,3)	1 (16,7)	1,00 ⁴	1,00 ¹	1,00 ¹
Aufmerksamkeit								
TAP- phas. Alertness	3 (25)	3 (25)	1,00 ⁴	0 (0)	1 (16,7)	1,00 ⁴	0,52 ¹	1,00 ¹
TAP- geteilte Aufmerksamkeit	3 (25)	6 (50)	0,25 ⁴	2 (33,3)	2 (33,3)	1,00 ⁴	1,00 ¹	0,64 ¹
Psychomotorik								
Trail Making Test A	1 (8,3)	0 (0)	1,00 ⁴	1 (16,7)	0 (0)	1,00 ⁴	1,00 ¹	n.d. ¹
FWIT- FWL	2 (16,7)	4 (33,3)	0,50 ⁴	2 (33,3)	1 (16,7)	1,00 ⁴	0,57 ¹	0,62 ¹

FWIT- FSB	5 (41,4)	4 (33,3)	1,00 ⁴	3 (50)	2 (33,3)	1,00 ⁴	1,00 ¹	1,00 ¹
LPS-K U-6, verbale Flüssigkeit	1 (8,3)	1 (8,3)	1,00 ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	1,00 ¹	1,00 ¹
Zahlenspanne								
Zahlenspanne vorwärts	1 (8,3)	1 (8,3)	1,00 ⁴	0 (0)	1 (16,7)	1,00 ⁴	1,00 ¹	1,00 ¹
Zahlenspanne rückwärts	4 (33,3)	1 (8,3)	0,25 ⁴	0 (0)	2 (33,3)	0,50 ⁴	0,25 ¹	0,52 ¹
Gedächtnis								
Logisches Gedächtnis I	2 (16,7)	1 (8,3)	1,00 ⁴	2 (33,3)	0 (0)	0,50 ⁴	0,57 ¹	1,00 ¹
Logisches Gedächtnis II	3 (25)	1 (8,3)	0,50 ⁴	2 (33,3)	0 (0)	0,50 ⁴	1,00 ¹	1,00 ¹
Visuokonstruktion								
Mosaik Test	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	0 (0)	0 (0)	n.d. ⁴	n.d. ¹	n.d. ¹

HR_{mov+}: Hochrisikogruppe mit parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; HR_{mov-}: Hochrisikogruppe mit nicht-parkinson-assoziiertem Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse; n(%): absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Teilnehmer; Min: Minimum; Max: Maximum; EU: Erstuntersuchung; FU2: Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt nach 2 Jahren; LPS: Leistungsprüfsystem; FWIT: Farb-Wort-Interferenztest; FWL: Farbwörter lesen; FWB: Farbwörter benennen; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; Phas.: Phasisch; ¹Chi-Quadrat-Test; ²Mann-Whitney-U-Test; ³Wilcoxon-Test; ⁴McNemar-Test; n.d.: nicht durchführbar.

4 Diskussion

Zahlreiche klinische Studien beschäftigen sich zum aktuellen Zeitpunkt mit der Erforschung der PD. Im Verlauf der letzten Jahre gelang es, Fortschritte im Verständnis der Pathogenese dieser Erkrankung zu verzeichnen (Poewe, Mahlknecht et al. 2009). Verschiedene Risikofaktoren und Prodromalmarker konnten bereits identifiziert werden, um Risikokollektive für die Entwicklung einer PD zu definieren (Postuma, Gagnon et al. 2010; Siderow, Jennings et al. 2012). Man weiß heutzutage, dass diese Erkrankung in ihrer Entstehung durch ein weitaus heterogeneres klinisches Erscheinungsbild als lediglich durch die motorischen Kardinalsymptome gekennzeichnet ist. Die Bestrebungen liegen nun darin, in dem Wissen, dass eine prämotorische Krankheitsphase existiert, auch eine frühzeitigere Diagnostik zu etablieren (Postuma, Berg et al. 2015; Berg, Lang et al. 2013). Gegebenenfalls könnte dann bereits in dieser prämotorischen Phase therapeutisch und möglicherweise neuroprotektiv interveniert werden (Olanow and Obeso 2012).

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die PMPP Studie, die dieser Dissertationsschrift zugrunde liegt, hatte folgendes Forschungsziel: Eine Hochrisikogruppe, die bereits vor Studienbeginn definiert war (selektiert anhand der Einschlusskriterien Hyperechogenität der SN, Hyposmie, Depression, positive Familienanamnese, einseitig reduzierter Armschwung oder Vorliegen eines motorischen Kardinalsymptoms), wurde im Vorfeld durch die Verwendung eines dreidimensionalen Bewegungsklassifikators in zwei weitere Subgruppen ($HR_{\text{mov}+}$ und $HR_{\text{mov}-}$) eingegrenzt. Diese beiden durch eine Bewegungsanalyse weiter spezifizierten Hochrisikogruppen wurden in einem Zeitintervall von 2 Jahren auf klinische Prodromalmarker hin untersucht und verglichen, ob diese möglicherweise eine Progression in Richtung Parkinsonerkrankung anzeigen.

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass sich die beiden Hochrisikogruppen in einzelnen prämotorischen Markern deutlich unterscheiden, die im Folgenden näher erläutert werden.

So traten Merkmale wie eine verminderte *Riechleistung* in den Sniffin´ Sticks, *vegetative Funktionsstörungen*, Auffälligkeiten im *Schlafverhalten* sowie verminderte Leistungsfähigkeiten in den *kognitiven Funktionen* wie vor allem in den Domänen *Psychomotorik*, *Visuokonstruktion* und *Aufmerksamkeit* signifikant häufiger in der Hochrisikogruppe HR_{mov+} mit parkinsonassoziertem Bewegungsprofil als in der Hochrisikogruppe HR_{mov-} mit unauffälligem Bewegungsprofil auf.

Im Folgenden sollen zunächst im ersten Teil (Fragestellung I) die eben genannten klinischen Prodromalmarker diskutiert werden, anhand derer sich die beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-} zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bzw. Folgeuntersuchung nach 2 Jahren unterscheiden. Hierbei handelt es sich primär um die beiden Prodromalmarker *Hyposmie* und das *Schlafverhalten*.

Im zweiten Teil (Fragestellung II) werden diejenigen Veränderungen der klinischen Prodromalmarker innerhalb der Hochrisikogruppe HR_{mov+} besprochen, die in einem relativ kurzen Zeitraum von 2 Jahren eine Progression aufweisen, die bei Probanden der Hochrisikogruppe HR_{mov-} allerdings nicht vorliegt. So konnte man in den klinischen Merkmalen wie *vegetative Funktionsstörungen*, *Depression* sowie *kognitive Funktionen* (hier vor allem die Domäne *Psychomotorik*) bereits Tendenzen erkennen, die möglicherweise zukünftig ein Nutzen in der Diagnostik darstellen werden.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Fragestellung I

Gibt es klinische Prodromalmarker, anhand derer sich die beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-} zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bzw. der Folgeuntersuchung nach 2 Jahren unterscheiden?

Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass der UPDRS-Score oder sogenannte Mild Parkinsonion Signs (MPS) bei Probanden häufig mit weiteren klinischen Prodromalmarkern assoziiert sind und hierdurch möglicherweise bereits ein striatonigrales

Defizit aufgezeigt werden kann (Postuma, Lang et al. 2012; Vu, Nutt et al. 2012; Lerche, Hobert et al. 2014). In der vorliegenden Arbeit wird diese Assoziation mit dem UPDRS-Score sozusagen durch die Bewegungsklassifikation anhand des VICON® Systems ersetzt und evaluiert, ob diese Assoziation auch zwischen der als parkinsonoid klassifizierten Hochrisikogruppe (HR_{mov+}) und klinischen Prodromalmarkern besteht. Der Hintergedanke liegt darin, dass der Bewegungsklassifikator wesentlich sensitiver als der UPDRS-Score ist, um motorische Beeinträchtigungen zu detektieren (Das, Trutoiu et al. 2011).

Hyposmie

Die Hyposmie zeigt eine hohe Prävalenz unter Parkinsonpatienten. Ca. 90% sind davon betroffen und das Vorliegen einer Hyposmie kann der Entwicklung einer klinisch manifesten PD vorausgehen (Ponsen, Stoffers et al. 2004; Ross, Petrovitch et al. 2008).

Unter Verwendung des UPSIT und der Sniffin´ Sticks zeigte sich in unserer Studie, dass Probanden der HR_{mov+}-Gruppe zu beiden Untersuchungszeitpunkten zwar nicht signifikant aber doch tendenziell häufiger an einer Hyposmie litten als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe. Betrachtete man allein die Anzahl korrekt erzielter Antworten in den Sniffin´ Sticks, so fiel auf, dass Probanden der HR_{mov+}-Gruppe zum Zeitpunkt der FU2 signifikant weniger Riechstifte korrekt identifizieren konnten als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe.

Das Vorliegen einer olfaktorischen Dysfunktion kann dem Auftreten der klassischen motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung vorangehen (Ross, Petrovitch et al. 2008). In einer multizentrischen longitudinalen Beobachtungsstudie evaluierten Lerche und Kollegen die Prävalenz verschiedener Risikofaktoren und Prodromalmarker und wie sie mit der Entwicklung einer PD assoziiert sind. Sie fanden u.a. heraus, dass 60% der Teilnehmer, die im Verlauf der Studie an einer PD erkrankt waren, bereits zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eine Hyposmie aufwiesen. Im Vergleich dazu litten nur 29% der Probanden, die im Verlauf nicht erkrankt waren, an einer Hyposmie (Lerche, Seppi et al. 2014).

In der PARS-Studie konnte gezeigt werden, dass Probanden mit einer Hyposmie häufiger auch von subjektiven motorischen Beeinträchtigungen berichteten (Siderowf, Jennings et al. 2012). Erste Ergebnisse der prospektiven TREND-Studie haben kürzlich

gezeigt, dass Probanden, die sogenannte milde Parkinsonszeichen (MPS) aufweisen, auch gleichzeitig sehr viel häufiger an einer Hyposmie leiden. Ein Zusammenhang zwischen MPS und orthopädischen bzw. vaskulären Erkrankungen konnte hingegen ausgeschlossen werden, was die Vermutung unterstützt, dass MPS Anzeichen früher Neurodegeneration sind (Lerche, Brockmann et al. 2014). Überträgt man dies auf die Ergebnisse unserer Studie, so könnte man die Probanden der HR_{mov+}-Gruppe, die bereits ein parkinsonoides Bewegungsprofil aufweisen mit denjenigen Probanden der TREND-Studie vergleichen, bei denen man durch eine klinisch-neurologische Untersuchung MPS feststellen konnte. Beiden Probandengruppen ist gemeinsam, dass sie etwas häufiger auch an einer Hyposmie leiden; in unserer Studie Probanden der HR_{mov+}-Gruppe häufiger als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe bzw. Probanden mit MPS häufiger als Probanden ohne MPS in der TREND-Studie. Geht man nun davon aus, dass die Bewegungsanalyse mittels VICON[®] Bewegungsauffälligkeiten bereits zu einem früheren Zeitpunkt detektieren kann, wo MPS durch eine klinisch-neurologische Untersuchung noch nicht nachgewiesen werden können, so lässt sich vermutlich dadurch auch erklären, wieso Probanden der HR_{mov+}-Gruppe zwar bereits etwas häufiger eine Hyposmie aufweisen als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe aber eben noch nicht statistisch signifikant. Man könnte hier in dem 2-Jahresverlauf unserer Studie bereits eine Tendenz in Richtung signifikanter Entwicklung deuten, die sich möglicherweise erst im weiteren zeitlichen Verlauf manifestieren würde. Hierzu wären jedoch weitere prospektive klinische Untersuchungen im Rahmen der Studie notwendig. Es bleibt jedoch auch zu bedenken, dass das Merkmal Hyposmie ein mögliches Einschlusskriterium der Hochrisikogruppe darstellte und es demzufolge naheliegend ist, dass sich die beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-} hinsichtlich einer Hyposmie nicht signifikant unterscheiden.

Wie lässt es sich andererseits dann aber erklären, dass sich in unserer Studie Probanden beider Hochrisikogruppen im zeitlichen Verlauf in der Riechleistung eher verbessert hatten? Herting und Kollegen fanden hierzu in einer longitudinalen Studie heraus, dass sich die Riechleistung bei Parkinsonpatienten im zeitlichen Verlauf nicht generell verschlechterte sondern sich eher in unvorhersehbarer Weise veränderte (Herting, Schulze et al. 2008).

Es gibt auch Studien, die zeigen, dass Neurone des olfaktorischen Systems die Fähigkeit besitzen, nachzuwachsen. D.h. hier haben wir es nicht mit einem eindimensionalen neurodegenerativen Prozess zu tun. Vielmehr finden Degeneration und Regeneration parallel statt (Cervino et al 2017).

Ein anderer Grund für die verbesserte Riechleistung der beiden Hochrisikogruppen im zeitlichen Verlauf könnten möglicherweise sogenannte Kompensationsmechanismen des Gehirns sein. Bohnen und Kollegen fanden heraus, dass eine eingeschränkte Riechleistung im UPSIT stärker mit einer Denervation cholinergischer hippocampaler Strukturen des limbischen Systems assoziiert ist als mit einer dopaminergen Degeneration nigrostriataler Strukturen. Ein cholinerges Defizit gehe dann wiederum mit kognitiven Einschränkungen einher (Bohnen and Muller 2013). Auch Parrao und Kollegen fanden heraus, dass bei neu erkrankten PD Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen Defiziten im Riechvermögen und Einschränkungen in den Exekutivfunktionen besteht (Parrao, Chana et al. 2012). Umgekehrt bedeutet dies, dass stabile Werte in der Riechleistung auch mit stabilen kognitiven Funktionen einhergehen können.

Betrachtet man die Ergebnisse der HR_{mov+}-Gruppe in den neuropsychologischen Testungen, so zeigen sich eben auch hier in einigen Domänen deutliche kognitive Verbesserungen im zeitlichen Verlauf (*Exekutivfunktionen: Tower of London, FWIT-INT; Aufmerksamkeit: TAP-phas. Alertness; Zahlenspanne rückwärts; Gedächtnis: Logisches Gedächtnis I und II; Visuokonstruktion: Mosaik-Test*). Möglicherweise kommen hier sogenannte Kompensationsmechanismen im Sinne einer kognitiven Reserve zum Tragen, die zu einer vorübergehenden Verbesserung in der Riechleistung und Kognition führen. Barulli und Kollegen beschreiben ihr Konzept der kognitiven Reserve als die Fähigkeit des Gehirns, bei pathologisch strukturellen Veränderungen des Gehirns alternative neuronale Vernetzungen zu aktivieren, um eine spezielle Funktion aufrechtzuerhalten (Barulli and Stern 2013).

Schlafverhalten

Das Schlafverhalten wurde zunächst mithilfe des Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) Fragebogens evaluiert. Hierbei zeigte sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten EU und FU2 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-} hinsichtlich des Gesamtscores dieses Fragebogens. Demnach

war der Gesamtscore innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe stets signifikant niedriger als in der HR_{mov-}-Gruppe. Dies bedeutet, dass Probanden der HR_{mov+}-Gruppe stets häufiger unter Schlafstörungen litten.

Bei der Betrachtung der Schlafstörungen im Detail zeigte sich, dass 50% der Probanden der HR_{mov+}-Gruppe stets unter Durchschlafstörungen litten. In der HR_{mov-}-Gruppe fand sich dieses Merkmal nur bei 16,7% der Probanden zum Zeitpunkt der EU, nach 2 Jahren bei keinem Probanden mehr. Auch litten Probanden der HR_{mov+}-Gruppe zu beiden Untersuchungszeitpunkten etwas häufiger an Einschlafstörungen (16,7% HR_{mov+} vs. 0% HR_{mov-}). Der Testscore für Einschlafstörungen trennte hier zum Zeitpunkt der FU2 die beiden Hochrisikogruppen sogar signifikant voneinander.

Schlafstörungen können unterschiedlichste Ursachen haben. Zwei Forschergruppen um Videnovic und Diederich haben diesbezüglich Modelle entworfen, die die Dysregulation des Schlaf-Wach Rhythmus bei PD zu erklären versuchen (Videnovic and Golombek 2013). Sie sehen multifaktorielle Ursachen verantwortlich für die Entstehung von Schlafstörungen. So nennen sie Symptome, die mit der Parkinsonerkrankung assoziiert sind, wie bspw. autonome Funktionsstörungen, Depression, primäre Schlafstörungen wie z.B. die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Beschwerden in der Motorik, Nebenwirkungen von Medikamenten und neuropsychiatrische Symptome als Hauptgründe für ausgeprägte Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit bei Patienten mit PD (Diederich and McIntyre 2012; Videnovic and Golombek 2013). Bis zu 90% der Parkinsonpatienten leiden an Schlafstörungen, die dem Krankheitsbeginn möglicherweise um Jahrzehnte vorausgehen können (Videnovic and Golombek 2013). Videnovic und Kollegen beschreiben in ihrem Modell zudem sehr detailliert, welche Schlüsselrolle hierbei das Dopamin in der Regulation der zirkadianen Rhythmik einnimmt (Videnovic and Golombek 2013). Die Ergebnisse unserer Studie lassen sich gut auf das Modell der multifaktoriellen Ursachen für Schlafstörungen übertragen. Wie oben bereits beschrieben, konnte gezeigt werden, dass Schlafstörungen wie Durchschlaf- und Einschlafstörungen häufiger in der HR_{mov+}-Gruppe auftraten. Gleichzeitig traten in der HR_{mov+}-Gruppe auch gehäuft autonome Funktionsstörungen wie bspw. Miktionsstörungen auf. Auch fanden sich in dieser Gruppe mehr Probanden mit depressiver Symptomatik. Es liegt also nahe, dass diese Symptome zumindest teilweise die Durch- und Einschlafstörungen mitbedingen.

Veränderungen des REM-Schlafverhaltens gelten als spezifische Prodromalmarker neurodegenerativer Erkrankungen wie auch der PD (Postuma, Gagnon et al. 2013). Im Rahmen unserer Studie gelang es nicht, mithilfe des verwendeten Fragebogens (RBD Screening Questionnaire) einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Hochrisikogruppen $HR_{\text{mov}+}$ und $HR_{\text{mov}-}$ darzulegen. Die Gesamtscores lagen innerhalb beider Gruppen stets sehr eng beieinander und insgesamt konnte nur bei einem Probanden der $HR_{\text{mov}+}$ -Gruppe der Verdacht einer RBD geäußert werden.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die RBD wie oben genannt zwar als spezifischer Prodromalmarker gilt, jedoch nur bei ca. 33% der PD Patienten überhaupt vorkommt (Gagnon, Postuma et al. 2006). Und unabhängig hiervon lässt sich auch nur bei ca. 50% der Patienten mit PD, die an einer RBD leiden, diese auch bereits in prämotorischen Stadien nachweisen (Postuma, Aarsland et al. 2012). Analog hierzu wiesen auch in dem Probandenkollektiv unserer Studie nur 21,4% der Parkinsonprobanden bei der Erstuntersuchung eine RBD auf, die im 2-Jahresverlauf auf 28,6% anstieg. Dies zeigt, es ist durchaus auch möglich, dass sich eine RBD erst im Verlauf der Parkinsonerkrankung entwickelt (Gagnon, Postuma et al. 2006). RBD Symptome können vor, gleichzeitig oder auch erst nach der Manifestation der motorischen Kardinalsymptome der PD in Erscheinung treten (Olson, Boeve et al. 2000). Es ist also nicht verwunderlich, dass sich die beiden Hochrisikogruppen unserer Studie hinsichtlich dieses Merkmals kaum unterscheiden und die Prävalenz in beiden Gruppen noch sehr niedrig ist. Die Longitudinalerhebung von 2 Jahren stellt höchstwahrscheinlich auch einen zu kurzen Zeitraum dar, um eine unterschiedliche Entwicklungstendenz beider Hochrisikogruppen bezüglich des Vorliegens einer RBD zu verifizieren.

Des Weiteren bleibt auch anzumerken, dass in vorliegender Arbeit lediglich ein validierter Fragebogen, der RBD Screening Questionnaire, zur Verdachtsdiagnostik herangezogen wurde. Fragebögen stellen stets ein sehr subjektives Messinstrument dar. Zur objektiven und auch subklinischen Erfassung einer REM-Schlafstörung wurde in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie auch ein ambulantes Schlaf-EEG (Polysomnographie) durchgeführt. Möglicherweise leiden demzufolge tatsächlich mehr Probanden der Hochrisikogruppe an einer RBD als durch den Fragebogen verifiziert werden konnte. Die Ergebnisse dieser Schlaf-EEG Messung wurden allerdings nicht in der vorliegenden Arbeit verwendet.

4.2.2 Fragestellung II

Welche klinischen Prodromalmarker verändern sich bereits in der Frühphase und zeigen eine Progression im Verlauf von 2 Jahren an?

Zeigen dabei Probanden der Hochrisikogruppe HR_{mov+} mit parkinsonassoziertem Bewegungsmuster hinsichtlich klinischer Prodromalmarker eine Progression, die bei Probanden der Hochrisikogruppe HR_{mov-} ohne parkinsonassoziertem Bewegungsprofil nicht vorliegt?

Da die Studienlage zum Verlauf der Prodromalmarker aktuell noch weitgehend unerforscht ist, wird im Folgenden der Fokus darauf gelegt, die Progression einzelner Merkmale zu evaluieren. Ziel dieser Fragestellung war zu evaluieren, ob sich Probanden der HR_{mov+} -Gruppe bereits in einem weiter fortgeschrittenen Stadium hin zur Entwicklung einer manifesten PD befinden als Probanden der HR_{mov-} -Gruppe.

Einerseits wiesen beide Hochrisikogruppen im zeitlichen Verlauf deutliche Verbesserungen in Untersuchungen wie der Riechprüfung oder in einigen neuropsychologischen Testungen auf. Andererseits zeigten sich allerdings interessante progrediente Entwicklungen in Domänen wie der *autonomen Dysfunktion*, der *Depressionsanamnese* oder in der Domäne *Psychomotorik* der *neuropsychologischen Testungen*.

Autonome Dysfunktionen

Neben der Testung auf Hyposmie wurden die Hochrisikoprobanden auch hinsichtlich des Vorliegens autonomer Dysfunktionen untersucht. Ein vielversprechender Parameter, mit dessen Hilfe die Überwachung der Progression möglich werden könnte, scheint die **Herzfrequenz** im Liegen bzw. im Stehen sowie die Veränderung der Herzfrequenz bei Lagewechsel zu werden.

Bezüglich der Herzfrequenzen im Liegen bzw. Stehen stellte sich Folgendes dar: Für die Hochrisikogruppe HR_{mov+} konnte gezeigt werden, dass ihre Werte im 2-Jahresverlauf sowohl im Liegen als auch Stehen im Median abnahmen. Die HR_{mov-} -Gruppe wies diesen Trend hingegen nicht auf. Hier stiegen die Werte im zeitlichen Verlauf tendenziell an (im Stehen) bzw. blieben eher konstant (im Liegen).

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten zeigen ebenfalls, dass es in der HR_{mov-}-Gruppe nach 2 Jahren bei Lagewechsel zu einer stärker ausgeprägten Gegenregulation der Herzfrequenz kommt als in der HR_{mov+}-Gruppe. Zwar stieg auch in der HR_{mov+}-Gruppe die Herzfrequenz bei Lagewechsel über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren gleichbleibend adäquat an, jedoch zeigte sich in der HR_{mov-}-Gruppe zum Zeitpunkt FU2 eine statistisch signifikant deutlicher ausgeprägte Gegenregulation durch ein Anstieg der Herzfrequenz als noch zum Zeitpunkt der EU. Somit ähnelte das Verhalten der HR_{mov+} in diesem Parameter eindeutig dem Verhalten der Parkinsongruppe, wohingegen die Parameterwerte der HR_{mov-}-Gruppe mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar waren.

Studien fanden heraus, dass es im Rahmen der PD nicht nur zum Zelluntergang der SN kommt, sondern u.a. auch zur Ablagerung von Lewy-Körperchen im parasympathischen Nucleus dorsalis nervi vagi und im Locus coeruleus, die wiederum eine zentrale Rolle in der Steuerung von Herz-Kreislauf und Blutdruck spielen (Braak, Ghebremedhin et al. 2004; Lebouvier, Chaumette et al. 2009). Andere Studien kamen zu vergleichbaren Ergebnissen: Demzufolge kommt es durch das Absterben von Neuronen und durch die Akkumulation von Lewy-Körpern zur Denervierung sympathischer Nerven am Herzen. Dies wiederum resultiert in einer gestörten Regulation der Herzfrequenzvariabilität und des Blutdruckes (Courbon, Brefel-Courbon et al. 2003; Iodice, Low et al. 2011). Es ist also naheliegend, dass es sich hierbei um ein frühes Manifestieren des neurodegenerativen Prozesses in Form der Degeneration sympathischer Nerven am Herzen handelt, was zu einem Abfall der Herzfrequenz sowie zu einer gestörten Herzfrequenzvariabilität bei Lagewechsel führt.

Folgeuntersuchungen müssen nun klären, ob dieser Trend auch im vorliegenden Probandenkollektiv anhält, sodass es möglicherweise innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe im weiteren Verlauf irgendwann auch zu einer gestörten Gegenregulation der Herzfrequenz nach Lagewechsel ebenso wie bei PD Patienten kommt. Dies könnte dann möglicherweise auf eine parkinsonspezifische Progression der HR_{mov+}-Gruppe hindeuten. Denkbar ist, dass die Untersuchungen zu einem Zeitpunkt in der Entstehung der PD stattfanden, wo eine vegetative Gegenregulation der Herzfrequenz in der HR_{mov+}-Gruppe zwar noch vorhanden ist, allerdings bereits nicht mehr so ausgeprägt wie in der HR_{mov-}-

Gruppe und demzufolge der Krankheitsprozess in der HR_{mov+} -Gruppe bereits weiter vorangeschritten ist als in der HR_{mov-} -Gruppe. Ein Vorteil dieses klinischen Parameters ist, dass er durch eine objektive Messung sehr einfach und kostengünstig erhoben werden kann, sodass damit eventuell eine Methode zur Verfügung stünde, um eine Progression anzuzeigen und zu überwachen.

Hinsichtlich der **Blutdruckregulation bei Lagewechsel** konnte in unserer Studie ebenfalls eine interessante Beobachtung für den diastolischen Blutdruckwert gemacht werden. Einerseits verbesserte sich in beiden Hochrisikogruppen der diastolische Blutdruck im Median bei Lagewechsel im 2 Jahresverlauf. Innerhalb der HR_{mov-} -Gruppe zeigten dabei alle Probanden eine verbesserte Blutdruckregulation sogar auf statistisch signifikantem Niveau. In der HR_{mov+} -Gruppe hingegen gab es einen Anteil an Probanden, der sich hier im zeitlichen Verlauf verschlechterte.

In weiteren Folgeuntersuchungen sollte das Augenmerk darauf gelegt werden, ob ein möglicher Trend zu erkennen ist, dass bei zunehmend mehr HR_{mov+} Probanden der diastolische Blutdruck bei Positionswechsel nicht mehr adäquat ansteigt, sondern es tendenziell häufiger zu einem Abfall im Sinne einer gestörten Gegenregulation wie innerhalb der PD-Gruppe kommt. Ähnlich wie die Messung der Herzfrequenz würde dann eventuell auch mit der Blutdruckmessung eine einfache Methode zur Verfügung stehen, um eine Progression zu detektieren und zu überwachen.

Des Weiteren bleibt jedoch zu beachten, dass abschließend nicht geklärt werden kann, inwiefern die Dauermedikation der Hochrisikoprobanden die Ergebnisse der Blutdruckmessung und die Herzfrequenzvariabilität bei Lagewechsel beeinflusst haben. Innerhalb der HR_{mov+} -Gruppe gab es fünf Probanden, die antihypertensiv wirkende Medikamente wie Betablocker, ACE-Hemmer und Calciumantagonisten einnahmen. Die Einnahme von Betablockern könnte zusätzlich auch Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität beim Positionswechsel von Liegen zu Stehen gehabt haben. Zwei weitere Probanden der HR_{mov+} -Gruppe nahmen Antidepressiva (Mirtazapin und Fluoxetin) ein, welche ebenfalls möglicherweise das Blutdruckverhalten beeinflusst haben. In der HR_{mov-} -Gruppe nahm 1 Proband ein Antihypertonikum (Ramipril) ein, 1 Proband ein Antidepressivum (Escitalopram), welches ebenfalls den Blutdruck beeinflussen kann.

Auch hinsichtlich der Anamnese bezüglich **Störungen bei der Miktion** zeigten sich Unterschiede zwischen den beiden Hochrisikogruppen. Nach 2 Jahren trat dieses Symptom mit 41,7% deutlich häufiger in der HR_{mov+}-Gruppe auf. In der HR_{mov-}-Gruppen litten hingegen 0% an einer Miktionsstörung. Damit trat dieses Symptom innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe fast genauso häufig auf wie innerhalb der Parkinsongruppe. Hier hatten nach 2 Jahren 42,9% Probleme bei der Miktion. Jedoch bleibt anzumerken, dass dieses Merkmal in keiner dieser drei Kohorten eine Progression im zeitlichen Verlauf von 2 Jahren aufwies. Im Gegenteil waren bei der Erstuntersuchung stets mehr Probanden von einer Miktionsstörung betroffen. Verschiedene Studien kamen dabei zu dem Ergebnis, dass Miktionsstörungen als Bestandteil autonomer Dysfunktionen dem Auftreten der typischen motorischen Symptomatik um bis zu 10 Jahre vorausgehen können (Poewe 2007; Berg 2008). Postuma und Kollegen konnten allerdings in einer aktuellen Studie nachweisen, dass bei Probanden mit RBD, die im Verlauf an einer Synukleinopathie erkrankt waren, das Symptom *Miktionsstörung* mit nur 50% keine akzeptable Sensitivität besitzt, um eine neurodegenerative Erkrankung zu detektieren (Postuma, Gagnon et al. 2013). In diesem Zusammenhang bleibt jedoch auch stets zu bedenken, dass gerade bei älteren Menschen Miktionsstörungen auch aufgrund von anderen Pathologien entstehen können. Prostatahyperplasien bei Männern oder eine Beckenbodenschwäche mit unwillkürlichem Harnabgang sind nur einzelne Beispiele für andere Ursachen von Miktionsstörungen. In Studien wird dieses komplexe Symptom jedoch meist nur in Form von anamnestischen Fragebögen erfasst. Um die wahre Ursache, die der Blasenfunktionsstörung zugrunde liegt, zu eruieren, müsste man die Probanden eigentlich aufwendigen diagnostischen Methoden unterziehen, was sich in der Praxis allerdings sehr schwierig gestaltet.

Neben Miktionsstörungen wurden die Probanden auch auf das Vorliegen einer **Obstipation** hin untersucht. Dabei zeigte sich Folgendes: In der HR_{mov+}-Gruppe wurde die Frage nach dem subjektiven Gefühl der Obstipation im zeitlichen Verlauf gleichbleibend häufiger bejaht als in der HR_{mov-}-Gruppe. In der HR_{mov-}-Gruppe hingegen gab zu beiden Untersuchungszeitpunkten kein einziger Proband dieses Symptom an. Auch die objektive Erhebung dieses Merkmals gemäß UMSARS I offenbarte in der HR_{mov+}-Gruppe ein etwas häufigeres aber statistisch nicht signifikantes Vorkommen. Eine Progredienz im 2-Jahresverlauf war jedoch nicht erkennbar.

Eine interessante Entwicklung zeigte sich hingegen bei der Angabe der **Stuhlfrequenz pro Tag** zum Zeitpunkt der FU2. Dieses Merkmal trennte die beiden Hochrisikogruppen nach 2 Jahren statistisch signifikant voneinander. Probanden der HR_{mov+}-Gruppen hatten demnach signifikant weniger Stuhlgang pro Tag als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe.

Gao und Kollegen konnten in einer groß angelegten prospektiven Untersuchung aufzeigen, dass unregelmäßiger Stuhlgang dem Auftreten der motorischen Kardinalsymptome der PD vorausgeht und dazu herangezogen werden kann, um Populationen mit einem höheren als dem durchschnittlichen Risiko für PD zu identifizieren (Gao, Chen et al. 2011).

Unter den gastrointestinalen Symptomen stellt die chronische Obstipation bei weitem das häufigste Symptom dar, an dem bis zu 60% der PD Patienten leiden (Kaye, Gage et al. 2006). Mehrere Studien konnten bereits beweisen, dass Obstipationsbeschwerden den motorischen Symptomen der PD vorausgehen können (Abbott, Petrovitch et al. 2001; Savica, Carlin et al. 2009; Cersosimo, Raina et al. 2013). Die Dauer dieses prodromalen Intervalls hat Postuma auf 15,3 Jahre berechnet und kam zu der Erkenntnis, dass diese Beschwerden im Verlauf jedoch nur eine langsame Progression aufweisen (Postuma, Gagnon et al. 2013).

In derselben Studie kam er zu dem Ergebnis, dass bei Diagnosestellung einer PD die Sensitivität für das Symptom *Obstipation* rund 70% beträgt, mit geringerer Sensitivität je länger das zeitliche Intervall bis zu Diagnosestellung andauert. Gleichzeitig weist er aber auch darauf hin, dass das prädiktive zeitliche Intervall mit Vorliegen einer Obstipation nicht eindeutig länger ist als das mit Miktionsstörungen oder orthostatischen Blutdruckveränderungen (Postuma, Gagnon et al. 2013). Diese Erkenntnis stellt demzufolge andere pathogenetische Modelle infrage, die ein Beginn des neurodegenerativen Prozesses mit der Bildung von Lewy-Pathologien im intrinsischen Nervensystem des Darms und im Nucleus dorsalis nervi vagi des Hirnstammes postulieren mit einem Ausbreiten auf andere autonome Systeme erst später im Verlauf (Del Tredici, Rub et al. 2002; Braak, de Vos et al. 2006).

Dass ein Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad des Symptoms Obstipation und der mengenmäßigen Ablagerung von Lewykörperchen im submukösen Plexus des enterischen Nervensystems besteht, konnten Leboviev und Kollegen durch Biopsien

bei Koloskopien von Parkinsonpatienten nachweisen (Lebouvier, Neunlist et al. 2010). Zudem fanden sie heraus, dass strukturelle und funktionelle Veränderungen im enterischen Nervensystem mit dem Auftreten axialer motorischer Symptome wie bspw. einer posturalen Instabilität assoziiert sind. Für andere motorische Symptome, die ebenfalls anhand des UPDRS-III beurteilt wurden, zeigte sich dieser Zusammenhang allerdings nicht. Hier stellt sich die Frage, ob durch die Anwendung einer kinematischen Bewegungsanalyse mittels VICON[®] anstelle des UPDRS-III hier möglicherweise ein positiver Zusammenhang auch für motorische Symptome hätte detektiert werden können, der durch den ungenauen und doch sehr untersucherabhängigen UPDRS-III nicht zum Tragen kam.

Der Frage, ob das Symptom Obstipation mit der präklinischen Phase der PD assoziiert ist, gingen auch Abbott und Kollegen nach. Dabei fanden sie bei postmortalen Autopsien der Gehirne von Probanden ohne Diagnose einer PD heraus, dass die Angabe der Stuhlfrequenz pro Tag mit der Ablagerung von Lewy-Körperchen in der SN sowie im Locus coeruleus negativ assoziiert waren. Probanden mit < 1 Stuhlgang pro Tag zeigten demzufolge häufiger Ablagerungen von Lewy-Körperchen im Hirnstamm als Probanden mit > 1 Stuhlgang pro Tag (Abbott, Ross et al. 2007). Die Erkenntnisse dieser Studie legen den Verdacht nahe, dass Obstipationsbeschwerden den extrapyramidal-motorischen Anzeichen der PD vorausgehen können und damit einen Frühmarker dieser Erkrankung darstellen. An dieser Stelle lässt sich möglicherweise eine Verbindung zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit knüpfen. Gemäß den Erkenntnissen von Abbott und Kollegen besitzen demzufolge in unserer Studie Probanden der HR_{mov+}-Gruppe eventuell bereits mehr Ablagerungen von Lewy-Körperchen in der SN als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe. Und möglicherweise ist die kinematische Bewegungsanalyse VICON[®] bereits jetzt schon dazu in der Lage, diese motorischen Auffälligkeiten aufgrund von mehr Lewy-Körperchen Ablagerungen in der SN anhand der Klassifikation als ein parkinsonoides Bewegungsmuster zu detektieren. Dies würde somit bedeuten, dass Probanden der HR_{mov+}-Gruppe in der Prodromalphase der PD bereits weiter vorgeschritten sind als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe.

Informationen zu Obstipationsbeschwerden sowie Stuhlgangverhalten können sehr einfach erhoben werden. Aus diesem Grund könnte dies möglicherweise Bestandteil zukünftiger „Screening-Tools“ für die Frühdiagnostik der PD sein.

Depression

Die Depression erweist sich möglicherweise als ein potentieller Prodromalmarker, der in der Lage ist, im Verlauf eine Progression anzuzeigen. Bei der Untersuchung auf das Vorliegen einer Depression (gemessen mittels BDI) zeigte sich innerhalb der HR_{mov+}-Gruppe eine tendenziell progrediente Entwicklung im zeitlichen Intervall von 2 Jahren. Der BDI-Wert stieg hierbei im Median um 2 Punktwerte (von 4,5 auf 6,5) an, während er innerhalb der HR_{mov-}-Gruppe um 2 Punktwerte (von 2,5 auf 0,5) sank. Auch verdoppelte sich in der HR_{mov+}-Gruppe die Prävalenz bezüglich des Vorliegens einer aktuellen depressiven Episode von 16,7% auf 33,3%. Dieser Wert kommt der errechneten Prävalenz für das Vorliegen einer Depression bei neuerkrankten Parkinsonpatienten sehr nahe (Ravina, Camicioli et al. 2007; Postuma, Aarsland et al. 2012).

Wie auch andere Studien bereits zu der Erkenntnis kamen, dass depressive Symptome dem Prodromalstadium der PD zuzurechnen sind und den motorischen Auffälligkeiten mit steigender Inzidenz in den Jahren vor Diagnosestellung zunächst vorangehen können, so kommt die vorliegende Studie ebenso zu einem solchen Ergebnis (Leentjens, Van den Akker et al. 2003; Ishihara and Brayne 2006; Postuma, Aarsland et al. 2012).

Erstmals konnte in einer Studie auch gezeigt werden, dass bei neu aufgetretener PD ein direkter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer Depression und motorischen Gangauffälligkeiten besteht (Lord, Galna et al. 2013). Ob darin eine Kausalität besteht, konnten Lord und Kollegen in ihrer Studie noch nicht klären. Doch möglicherweise bedingt dabei das noradrenerge Defizit nicht nur die depressive Symptomatik sondern hat gleichzeitig auch Auswirkungen auf die Motorik (Lord, Galna et al. 2013). Überträgt man dies auf die vorliegende Arbeit, so konnte ein ähnlicher Effekt gezeigt werden. Hochrisikoprobanden, die mittels Bewegungsanalyse als parkinsonassoziiert klassifiziert wurden, wiesen im 2 Jahresverlauf zunehmend höhere Werte im BDI-Test als diejenigen mit einem unauffälligen Bewegungsprofil in der kinematischen Analyse. Der BDI-Wert im zeitlichen Verlauf, der möglicherweise auf das Fortschreiten des neurodegenerativen Prozesses hindeutet, könnte somit eventuell als Prodromalmarker Verwendung finden. Um dies zu klären, wäre ein noch längerer Beobachtungszeitraum notwendig, da 2 Jahre eine doch sehr kurze Zeitspanne darstellen.

In einer Kohortenstudie aus Japan wurden Probanden mit milden motorischen Beeinträchtigungen (MPS) auf das gleichzeitige Vorliegen von Depressionen und kognitiven Beeinträchtigungen hin untersucht. So konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass MPS sowohl mit Depressionssymptomen als auch kognitiven Beeinträchtigungen (MCI) signifikant korrelieren (Uemura, Wada-Isoe et al. 2013).

Kognitive Funktionen

Im Rahmen der Untersuchungen der kognitiven Funktionen zeigte sich ein interessantes Ergebnis, vor allem in der Domäne *Psychomotorik* zeichnete sich innerhalb des Trail Making Test A ein klarer Trend ab: Probanden der Hochrisikogruppe HR_{mov+} erbrachten in diesem Test eine deutlich schlechtere Leistung als Probanden der Vergleichsgruppe HR_{mov-} . Zusätzlich verschlechterten sich die Probanden der HR_{mov+} -Gruppe im Trail Making Test A im zeitlichen Verlauf von 2 Jahren zwischen EU und FU2. Bei der Folgeuntersuchung FU2 erreichte dieser Gruppenunterschied zwischen HR_{mov+} und HR_{mov-} statistische Signifikanz. Demnach benötigten Probanden der HR_{mov+} -Gruppe für das Lösen dieser Aufgabe signifikant mehr Zeit als Probanden der Vergleichsgruppe HR_{mov-} . Der Trail Making Test A ist ein Testinstrument zur Messung der visuellen Aufmerksamkeit und der motorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit (Tombaugh 2004; Poletti, Frosini et al. 2012). Daraus folgernd lässt sich ableiten, dass Probanden der HR_{mov+} -Gruppe höchstwahrscheinlich aufgrund ihres parkinsonassoziierten Bewegungsprofils in der Bewegungsanalyse und ihrer somit stärker ausgeprägten motorischen Beeinträchtigung im Gegensatz zu Probanden der HR_{mov-} -Gruppe signifikant länger benötigen. Es ist denkbar, dass hier u.a. Unterschiede in der Motorik der oberen Extremität zwischen den beiden Hochrisikogruppen bestehen, die zu unterschiedlichen Geschwindigkeiten beim Erfüllen der Aufgabe führen. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine stärker ausgeprägte Bradykinese der oberen Extremität innerhalb der HR_{mov+} -Gruppe, was letztlich zu den Auffälligkeiten im Trail Making Test A führt. So konnten Poletti und Kollegen in einer Studie an neu diagnostizierten und medikamentös noch unbehandelten Parkinsonpatienten zeigen, dass eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Bradykinese und dem Abschneiden im Trail Making Test A besteht. Demnach

konnte anhand des Scores für Bradykinese die Testleistung im TMT A prognostiziert werden (Poletti, Frosini et al. 2012).

In ersten Ergebnissen der prospektiven Tübinger TREND-Studie wurde der Frage nachgegangen, ob bei älteren Probanden mit sogenannten MPS hinsichtlich dem Vorliegen klinischer Merkmale eine Assoziation zu Parkinsonpatienten vorliegt (Lerche, Hobert et al. 2014). Hier wurde u.a. auch der Trail-Making-Test herangezogen. Es zeigte sich dabei, dass Probanden mit milden Parkinsonzeichen (MPS) den Trail Making Test Teil A signifikant schneller als Parkinsonprobanden absolvierten (Lerche, Hobert et al. 2014). Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dies führt zu dem Gedankenexperiment, auf der einen Seite Probanden der HR_{mov+}-Gruppe unserer Studie mit den Parkinsonprobanden der TREND-Studie gleichzusetzen und auf der anderen Seite Probanden der HR_{mov-}-Gruppe mit den Probanden, die MPS aufweisen. Weniger Sinn würde es ergeben, Probanden der HR_{mov-}-Gruppe mit den Kontrollprobanden der TREND-Studie gedanklich gleichzusetzen, da es sich bei der HR_{mov-}-Gruppe auch um eine Hochrisikogruppe handelt, die ein stark ausgeprägtes Risikoprofil für PD und aufgrund der Einschlusskriterien möglicherweise auch bereits motorische Symptome aufweist. Überträgt man nun diese Ergebnisse der TREND-Studie auf die hier vorliegende Arbeit, so wäre es denkbar, dass unsere Probanden der HR_{mov+}-Gruppe sich bereits auf einer unmittelbaren Vorstufe der PD befinden und daher auch genauso wie die Parkinsonprobanden der TREND-Studie im TMT Teil A signifikant langsamer als Probanden der HR_{mov-}-Gruppe respektive Probanden mit MPS der TREND-Studie abschneiden.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten in den neuropsychologischen Testungen bis auf die bereits erläuterten Auffälligkeiten im Trail Making Test A keine weiteren signifikanten Gruppen- oder progredienten Verlaufsunterschiede der beiden Hochrisikogruppen. So zeigten tendenziell beide Hochrisikogruppen im zeitlichen 2-Jahresverlauf sich verbessernde oder gleichbleibende kognitive Leistungen in den Domänen *Exekutivfunktionen*, *Gedächtnis* und *Visuokonstruktion*. In der Domäne *Aufmerksamkeit* verbesserten sich beide Gruppen im Median in dem Test *Phasische Alertness*, während sich die Leistungen in dem Test *Geteilte Aufmerksamkeit* innerhalb beider Gruppen im Median verschlechterten. In der Domäne *Gedächtnis* verbesserten sich beide Hochrisikogruppen zwischen EU und FU2 sogar auf signifikantem Niveau. Möglicherweise kommen hier

wie bereits in Kapitel 4.2.1 erwähnt sogenannte Kompensationsmechanismen im Sinne einer kognitiven Reserve zum Tragen, die zu einer vorübergehenden Verbesserung in der Kognition führen (Barulli and Stern 2013). Andererseits könnten hierbei aber auch Lerneffekte zum Tragen kommen, welche die verbesserten Testergebnisse der Probanden im 2-Jahresverlauf möglicherweise erklären. Schließlich wurden zu beiden Untersuchungszeitpunkten identische Tests verwendet und keine Parallelformen.

Boyle und Kollegen konnten in einer großen Kohortenstudie mit über 800 Probanden ohne Demenz oder PD nachweisen, dass MCI mit Parkinsonzeichen wie bspw. Bradykinese, Rigor oder Gangauffälligkeiten assoziiert sind und dass der Schweregrad der MCI stark mit dem Ausprägungsgrad dieser Parkinsonzeichen korreliert (Boyle, Wilson et al. 2005). Poletti und Kollegen untersuchten hingegen an neu diagnostizierten aber medikamentös noch unbehandelten Parkinsonpatienten den Zusammenhang zwischen MCI und motorischen Dysfunktionen. Sie fanden u.a. heraus, dass die Prävalenz an MCI zu leiden bei neu diagnostizierten Parkinsonpatienten deutlich höher liegt als in der altersadaptierten Kontrollgruppe (14,8% vs. 7%) (Poletti, Frosini et al. 2012). Andere Studien, die wiederum andere Diagnosekriterien für MCI verwendeten, konnten sogar eine Prävalenz der MCI im Bereich von 18-36% bei neu diagnostizierten Parkinsonpatienten errechnen (Muslimovic, Post et al. 2005; Aarsland, Bronnick et al. 2009; Elgh, Domellof et al. 2009). Demnach zeigen Parkinsonpatienten in frühen Stadien häufiger Auffälligkeiten in den kognitiven Domänen wie episodisches Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Psychomotorik und Visuokonstruktion (Poletti, Frosini et al. 2012). Außerdem fanden Poletti und Kollegen in dieser Studie heraus, dass der Schweregrad einer Bradykinese sowie axialer Störungen mit dem Vorliegen von MCI positiv korrelierten (Poletti, Frosini et al. 2012). Das Symptom Bradykinese korrelierte dabei hauptsächlich mit Defiziten in den Exekutivfunktionen (in jener Studie zählte hierzu auch der Trail Making Test A), was sich möglicherweise durch eine gemeinsame Dysfunktion im dopaminergen System erklären lässt (Mo, Linder et al. 2010). Axiale Symptome waren nicht nur mit Defiziten in Exekutivfunktionen assoziiert sondern zusätzlich auch mit weiteren kognitiven Funktionen wie dem Gedächtnis und visuospatialen Funktionen (Poletti, Frosini et al. 2012). Möglicherweise spiegelt dies eine Beteiligung nicht-dopaminergere Systeme sondern eher cholinergere Systeme sowie kortikaler Strukturen wider (Kehagia, Barker et al. 2010). Diese Vermutung wird auch

dadurch unterstützt, da dopaminerge Medikamente in diesem Fall einen nur geringen Effekt auf diese motorischen und nicht-motorischen Symptome haben.

Jankovic und Kollegen wählten einen anderen Studienansatz. Sie klassifizierten PD Patienten auf Grundlage ihrer dominierenden motorischen Symptome. Dabei fanden sie heraus, dass diejenige Subgruppe mit vorherrschender posturaler Instabilität und Gangauffälligkeiten kognitiv stärker beeinträchtigt war als die Subgruppe, wo ein Tremor das dominierende Symptom war (Jankovic, McDermott et al. 1990). Nachfolgende Studien konnte diese Erkenntnis bestätigen, dass Parkinsonpatienten, deren motorische Dysfunktion nicht vorwiegend durch einen Tremor geprägt ist, erhöhte Raten an kognitiven Funktionseinschränkungen und Demenz aufweisen (Burn, Rowan et al. 2006; Uc, McDermott et al. 2009; Sollinger, Goldstein et al. 2010).

Die pathophysiologischen Grundlagen dieser MCI werden aktuell immer noch diskutiert und sind letztlich noch nicht vollständig verstanden. Während die motorischen Symptome der PD mit dem Verlust dopaminerger Neurone der Substantia nigra in Verbindung gebracht werden, so ist die Pathophysiologie der kognitiven Dysfunktionen bei der PD noch weniger gut erforscht und verstanden (Barone, Aarsland et al. 2011). Als mögliche Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen beschreiben verschiedene Studien u.a. Defekte in neuronalen Schaltkreisen, welche die Basalganglien und den (frontalen) Cortex miteinander verbinden. Ein Verlust dopaminerger frontostriataler Verbindungen wird hier mitunter als Ursache diskutiert (Carbon, Ma et al. 2004; Barone, Aarsland et al. 2011). Andererseits sind höchstwahrscheinlich auch Defekte in nicht-dopaminergen Neurotransmittersystemen wie z.B. in cholinergen oder noradrenergen Systemen an der Entstehung von MCI beteiligt (De Leonibus, Manago et al. 2009; Kehagia, Barker et al. 2010; Nobili, Arnaldi et al. 2011).

Es gestaltet sich schwierig, die Ergebnisse unserer Studie mit den Erkenntnissen bisheriger Studien zu vergleichen. Die Studienlage zeigt, dass sich bisherige Arbeiten ausschließlich mit MCI bei neu diagnostizierten Parkinsonpatienten beschäftigten oder untersuchten, inwieweit gesunde Probanden mit MPS gleichzeitig auch MCI aufweisen. Es gibt allerdings keine Studien, die ebenso wie die vorliegende Arbeit Probanden im Prodromalstadium der PD auf das Vorliegen von MCI untersuchten, die ein spezielles Hochrisikoprofil für PD aufweisen und zusätzlich durch die Verwendung eines

Bewegungsklassifikators noch weiter eingegrenzt wurden. Demnach können die Ergebnisse der Studien um Boyle und Poletti (Boyle, Wilson et al. 2005; Poletti, Frosini et al. 2012) auch nicht konkret auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie übertragen werden.

Die Besonderheit dieses Bewegungsklassifikators ist, dass er lediglich anhand eines „erlernten“ bzw. errechneten Algorithmus dichotom zwischen parkinsonassoziiertem und nicht-parkinsonassoziiertem Bewegungsprofil unterscheidet. Er unterscheidet dabei nicht zwischen den bei jedem einzelnen Probanden dominierenden motorischen Symptomen, wie es z.B. Jankovic und Kollegen (Jankovic, McDermott et al. 1990) mittels klinischer Untersuchung gemacht haben. Zudem befinden sich in beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-} schon allein aufgrund der Einschlusskriterien Probanden mit leichten motorischen Beeinträchtigungen (MPS) in der klinischen Untersuchung, die möglicherweise auch bereits MCI aufweisen – genauso wie Boyle und Kollegen in ihrer Studie an gesunden Probanden mit MPS zeigen konnten (Boyle, Wilson et al. 2005). Dies könnte mitunter eine Erklärung liefern, weshalb sich die beiden Hochrisikogruppen unserer Studie in ihrem neuropsychologischen Leistungsprofil in den meisten Domänen nicht signifikant unterscheiden.

Des Weiteren ist auch davon auszugehen, dass sich in den beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-} unserer Studie Probanden mit unterschiedlichen motorischen Beeinträchtigungen (z.B. Bradykinese, axiale Störungen) befinden, die demzufolge – wenn man die Ergebnisse der Studie um Poletti und Kollegen (Poletti, Frosini et al. 2012) in Betracht zieht – möglicherweise auch kognitive Beeinträchtigungen in unterschiedlichen Domänen aufweisen. Gäbe es hierbei letztlich einen statistischen Effekt, so käme dieser womöglich aufgrund unseres Studiendesigns der dichotomen Bewegungsklassifikation nicht zum Vorschein.

4.3 Limitationen der Studie

Abschließend soll auf mögliche limitierende Aspekte, die sich im Rahmen des Studiendesigns ergeben haben, näher eingegangen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden

Arbeit beziehen sich auf eine Längsschnittstudie, was stets die Problematik beinhaltet, das im zeitlichen Verlauf einzelne Probanden aus unterschiedlichen Gründen (z.B. Krankheit, Tod, persönliche Gründe) nicht mehr an den Folgeuntersuchungen teilnehmen. In die Datenanalyse der vorliegenden Arbeit wurden schließlich nur diejenigen Probanden miteinbezogen, die an beiden Untersuchungszeitpunkten teilnahmen. Die Anzahl an Studienabbrecher war innerhalb der Hochrisikogruppe mit $n=3$ relativ gering. Dies bedeutet, dass 85,7% der Hochrisikoprobanden erneut an der Folgeuntersuchung nach 2 Jahren teilnahmen, 14,3% schieden hingegen aus. Dennoch bleibt anzumerken, dass die Probandenzahl der beiden Hochrisikogruppen mit $n=12$ (HR_{mov+}) und $n=6$ (HR_{mov-}) insgesamt doch sehr klein war, was zu möglichen statistischen Verzerrungen im Sinne von falsch-positiven als auch falsch-negativen Effekten führen kann. Da die Hochrisikoprobanden allerdings aus der Kohorte der PRIPS-Studie von über 1000 Probanden unter strengen Einschlusskriterien heraus rekrutiert wurden und somit ein besonders selektiertes Risikoprofil für PD aufweisen, wird dadurch auch die geringe Probandenzahl in dieser Studie wiederum aufgewertet. Im Verlauf unserer Studie wurden weitere Probanden für die Hochrisikogruppe nachrekrutiert, um die Kohorte zu vergrößern. Die Auswertung ihrer Ergebnisse (Klassifikation in der kinematischen Analyse) lagen bei Abschluss dieser Arbeit noch nicht vor und konnten deshalb nicht miteinbezogen werden.

Auch bei der kinematischen Analyse können potentielle Fehler die Messung und Ergebnisse beeinflussen. Um dies weitgehend zu vermeiden und valide Ergebnisse zu erhalten, wurden vorab diejenigen Probanden von der Bewegungsanalyse ausgeschlossen, die an motorischen Einschränkungen mit möglichen Auswirkungen auf das Bewegungsbild litten (z.B. künstliches Gelenk, Arthrose oder rheumatische Erkrankung mit eingeschränkter Beweglichkeit, periphere Neuropathie). Allerdings bleibt hier kritisch anzumerken, dass gerade Gelenkbeschwerden und v.a. Schmerzen im Rücken bereits als Frühsymptom auf eine beginnende PD hinweisen können (Sandyk 1982; Giuffrida, Vingerhoets et al. 2005; Tysnes, Muller et al. 2010). Gaben Probanden diese Beschwerden anamnestisch an, wurden sie jedoch von der Bewegungsanalyse ausgeschlossen, da die Kausalität nicht eindeutig geklärt werden konnte. Möglicherweise wurden dadurch auch Probanden, die sich bereits in einem präklinischen Stadium der PD befanden, von der Bewegungsanalyse ausgeschlossen.

4.4 Ausblick

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war es, das Vorliegen und die Progression klinischer Prodromalmarker in zwei Hochrisikogruppen für die Parkinsonerkrankung über einen Zeitraum von 2 Jahren zu untersuchen und miteinander zu vergleichen. Die Zuteilung zu der jeweiligen Hochrisikogruppe erfolgte vorab anhand eines dreidimensionalen Bewegungsklassifikators. Es konnte gezeigt werden, dass es gelang, durch die dreidimensionale Bewegungsanalyse die beiden Hochrisikogruppen $HR_{\text{mov}+}$ und $HR_{\text{mov}-}$ weiter zu subklassifizieren und damit eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer Parkinsonerkrankung weiter zu verfeinern. Möglicherweise befindet sich die $HR_{\text{mov}+}$ -Gruppe dabei in einem bereits weiter fortgeschrittenen Stadium der Prodromalphase hin zu einer manifesten PD als die Vergleichsgruppe $HR_{\text{mov}-}$. Vergleichende Studien, die ebenfalls ein Hochrisikokollektiv mittels dreidimensionaler Bewegungsanalyse prospektiv untersuchten, finden sich allerdings hierzu in der wissenschaftlichen Literatur bisher nicht.

Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass die Bewegungsanalyse zukünftig möglicherweise einen wichtigen Stellenwert in der Frühdiagnostik der PD einnehmen wird. Ihre Anwendung könnte es möglich machen, bei Hochrisikopersonen für PD bereits dann diskrete motorische Beeinträchtigungen zu detektieren bevor sie so ausgeprägt sind, dass sie auch in der klinisch-neurologischen Untersuchung sichtbar werden. Hierdurch könnte dann eine Aussage darüber getroffen werden, wie weit fortgeschritten die Krankheitsentstehung innerhalb der Prodromalphase bereits ist.

Um diese aktuell noch spekulativen Aussichten und Schlussfolgerungen weiter zu konkretisieren, sind allerdings weitere prospektive Beobachtungen und Evaluationen unserer beiden Hochrisikogruppen über mehrere Jahre notwendig. Die 2 Jahre, auf die die Studie ursprünglich ausgelegt war, haben zwar bereits Tendenzen und mögliche Progressionsmarker in der prämotorischen Krankheitsentwicklung hin zur manifesten PD erkennen lassen. Jedoch scheinen in diesem Zusammenhang 2 Jahre einen zu kurzen Zeitraum darzustellen. Daher erscheint es notwendig, die weitere Entwicklung möglicher Progressionsmarker innerhalb der $HR_{\text{mov}+}$ -Gruppe zu beobachten. Ein Augenmerk liegt hierbei auch auf der Frage, ob im weiteren Verlauf noch weitere Probanden der $HR_{\text{mov}+}$ -Gruppe zu einer manifesten PD konvertieren werden und, wie aussagekräftig in

diesem Zusammenhang die einzelnen Prodromalmarker sind, eine Progression und letztlich Konversion zur manifesten PD anzuzeigen. Verändern sich dabei diese klinischen Marker, die in vorliegender Arbeit bereits eine Progression im Verlauf von 2 Jahren angezeigt haben, auch weiterhin in dieselbe Richtung? Konkret bezogen auf die Ergebnisse unserer Studie bedeutet dies: Die möglichen Progressionsmarker i) vegetative Dysfunktionen (Herzfrequenzvariabilität und Blutdruckregulationsstörungen bei Lagewechsel, ii) aktuelle Depressionsanamnese (Anstieg des BDI-Scores) und iii) Trail Making Test A in der neuropsychologischen Testung sollten weiterhin in prospektiven Studien hinsichtlich ihrer Güte evaluiert werden. Sollten sie dabei der weiteren kritischen Prüfung innerhalb der Hochrisikogruppen standhalten und sich als valide Progressionsmarker herauskristallisieren, so könnten sie möglicherweise für zukünftige Screeningprogramme und Verlaufsbeobachtungen im klinischen Alltag eingesetzt werden. Mit den Progressionsmarkern, die sich in unserer Studie als mögliche gezeigt haben, stünden zum einen objektive Tests zur Verfügung, die bereits geringste Veränderungen unabhängig vom subjektiven Eindruck messen können (z.B. Herzfrequenz und Blutdruckmessung bei Lagewechsel, Trail Making Test A). Zudem handelt es sich dabei um kostengünstige als auch zeitlich nicht aufwändige Tests.

Die anfangs sehr unspezifischen Symptome wie eingeschränktes Riechvermögen, vegetative Dysfunktionen, das Auftreten von Depressionen sowie Schlafstörungen werden häufig verkannt und nicht als mögliche Prodromalmarker im Rahmen einer PD gesehen. Man sollte daher die Allgemeinbevölkerung und vor allem Ärzte verschiedener Fachrichtungen über potenzielle Prodromalmarker für PD aufklären und ihren klinischen Blick dahingehend sensibilisieren, dass diese Symptome auch im Rahmen einer beginnenden PD auftreten können. Andernfalls fallen die Patienten auch weiterhin erst beim Auftreten der motorischen Kardinalsymptome auf (Walter, Kleinschmidt et al. 2013).

Bis heute gelang es noch nicht, einen einzelnen Biomarker zu identifizieren, der eine Progression des neurodegenerativen Prozesses in Richtung manifester PD darstellen kann und es dadurch ermöglicht, die Diagnose PD vorherzusagen bzw. früher stellen zu können (Ross, Abbott et al. 2012). Ein idealer Biomarker würde nur diejenigen Personen detektieren, die auch wirklich erkranken werden und das bereits mehrere Jahre im Voraus. Vielmehr liegt der aktuelle Fokus darauf, durch das Kombinieren verschiedener

Prodromalmarker und durch Berücksichtigen des individuellen Risikoprofils zukünftig vielleicht eine Art „Testbatterie“ zu entwickeln, die eine Frühdiagnose ermöglicht (Walter 2009; Berg, Marek et al. 2012). Dies konnte bereits in Studien gezeigt werden, dass sich durch das Kombinieren von Risikofaktoren und Prodromalmarkern Kohorten identifizieren lassen, die mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einmal an PD erkranken werden (Liepelt-Scarfone, Behnke et al. 2011). Um schließlich Fortschritte in der Forschung an neuroprotektiven Medikamenten anwenden zu können, ist dieser Ansatz, Personen mit einem möglichst hohen Erkrankungsrisiko zu identifizieren, von enormer Bedeutung. Denn allein schon aus ethischer Sicht möchte man diese Therapien mit all ihren Nebenwirkungen auch nur denjenigen Personen zumuten, die auch wirklich einen Nutzen davon haben (Streffler, Grachev et al. 2012).

Es sollte allerdings bedacht werden, dass zum heutigen Zeitpunkt noch Medikamente fehlen, die in der Lage sind, den neurodegenerativen Prozess zu verlangsamen oder gar aufzuhalten. Zukünftige Forschung auf diesem Gebiet ist deshalb von großer Bedeutung, da Screeningprogramme zur Frühdiagnostik nur dann sinnvoll erscheinen, wenn durch die Entwicklung und Verwendung neuroprotektiver Medikamente auch ein direkter therapeutischer Nutzen für die betroffenen Patienten resultiert. Hierin liegt möglicherweise die große Chance für die Zukunft.

5 Zusammenfassung

Das Idiopathische Parkinsonsyndrom (Parkinson's disease, PD) ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung unklarer Ätiologie und bis heute ohne Heilungsmöglichkeiten. Die motorischen Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor sind auch nach den aktuellen Leitlinien für die Diagnose weiterhin obligat. Zu diesem Zeitpunkt sind jedoch bereits ca. 60% der dopaminergen Neurone des nigrostriatalen Systems degeneriert, sodass Therapiemaßnahmen um die Krankheitsprogression aufzuhalten, nicht mehr effektiv sind. Man hat sich daher zum Ziel gesetzt, klinische Auffälligkeiten, sogenannte Prodromalmarker, zu finden, die es ermöglichen, innerhalb der Bevölkerung eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer PD zu identifizieren, bevor sich die typische motorische Symptomatik dieser Erkrankung manifestiert. Inzwischen weiß man, dass es verschiedene nicht-motorische Prodromalmarker gibt, die den motorischen Symptomen vorausgehen können. Unspezifische Symptome in der Prodromalphase wie z.B. ein vermindertes Riechvermögen (Hyposmie), vegetative Dysfunktionen, Depression oder REM-Schlafstörungen erschweren dabei eine frühere Diagnosestellung. Auch gibt es immer mehr Hinweise dafür, dass bereits im Prodromalstadium diskrete motorische Auffälligkeiten vorhanden sind, die mittels quantitativer Messmethoden detektiert werden können. Der Sinn einer Frühdiagnose liegt darin, irgendwann einmal durch neuroprotektive Therapiemaßnahmen, dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses entgegenzuwirken. Hierbei ist der Ansatz, Personen mit einem möglichst hohen Erkrankungsrisiko zu identifizieren und die Prodromalphase dieser Erkrankung besser zu verstehen von enormer Bedeutung. Ziel der vorliegenden auf 2 Jahre ausgelegten Längsschnittstudie war es, die Güte und Progression dieser Prodromalmarker im zeitlichen Verlauf des prädiagnostischen Krankheitsprozesses zu evaluieren. Hierzu wurden u.a. 18 Probanden untersucht, die ein spezielles Hochrisikoprofil für die Entwicklung einer PD aufwiesen. Diese Probanden der Hochrisikogruppe wiesen neben dem Risikomerkmal "Hyperechogenität der Substantia nigra" weitere Prodromalmerkmale wie z.B. eine Hyposmie, eine Depression, einen einseitig reduzierten Armschwung, eine positive Familienanamnese für PD oder alternativ 1 motorisches Kardinalsymptom auf. Des Weiteren wurden in der Studie 14 Parkinsonpatienten in einem frühen Erkrankungsstadium sowie 14 Kontrollprobanden, die zur Abgrenzung von neurodegenerativen Prozessen und normalen Alterungsprozessen dienten, mit untersucht. Probanden der Hochrisiko-

gruppe wurden anhand einer 3D-kameragestützten Bewegungsanalyse in zwei weitere Subgruppen unterteilt. Demnach beurteilte ein Klassifikator bei 12 der 18 Hochrisikoprobanden das Bewegungsmuster als „parkinsonassoziiert“ (HR_{mov+}), das Bewegungsmuster der übrigen 6 Hochrisikoprobanden stufte er als „nicht-parkinsonassoziiert“ (HR_{mov-}) ein. Die beiden Hochrisikogruppen HR_{mov+} und HR_{mov-} wurden an zwei Untersuchungszeitpunkten (EU und FU2) im Abstand von 2 Jahren untersucht und hinsichtlich klinischer Prodromalmarker in verschiedenen Domänen (z.B. Riechfunktion, Depression, vegetative Störungen, Schlafstörungen und neuropsychologische Testungen) miteinander verglichen. In einem ersten Schritt erfolgte ein Vergleich der beiden Hochrisikogruppen zum Zeitpunkt der EU und FU2. Hierbei zeigte sich, dass Probanden der HR_{mov+} -Gruppe an beiden Untersuchungszeitpunkten häufiger an einer Hyposmie und auch signifikant häufiger unter Schlafstörungen litten. In einem zweiten Schritt wurde der Fokus auf klinische Prodromalmarker gelegt, die ausschließlich innerhalb der Hochrisikogruppe HR_{mov+} in einem Zeitraum von 2 Jahren eine Progression aufwiesen. Es zeigte sich, dass Prodromalmarker wie insbesondere autonome Dysfunktionen (v.a. verminderte Herzfrequenzvariabilität bei Lagewechsel, veränderte Blutdruckregulation des diastolischen Wertes bei Lagewechsel), eine Verschlechterung der Stimmungslage (gemessen mittels BDI) sowie eine sich verschlechternde psychomotorische Leistung (Trail Making Test A) evtl. zukünftig geeignet sind, in der Frühdiagnostik als Progressionsmarker zu fungieren, um ein Voranschreiten des Krankheitsprozesses anzuzeigen. Ein Proband der HR_{mov+} -Gruppe entwickelte im Verlauf der Studie eine manifeste PD. Er verschlechterte sich dabei in 2 Jahren in fast allen untersuchten klinischen Merkmalen. Die vorgestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass es möglicherweise gelungen sein könnte, die beiden Hochrisikogruppen hinsichtlich ihrer präklinischen Krankheitsprogression weiter zu verfeinern. So scheint sich die HR_{mov+} -Gruppe bereits in einem weiter fortgeschrittenen Prodromalstadium hin zu einer manifesten PD zu befinden als die Vergleichsgruppe HR_{mov-} . Um dies zu verifizieren, sind weitere prospektive Untersuchungen notwendig. Möglicherweise stünde dann zukünftig mit der dreidimensionalen Bewegungsanalyse ein potentiell Messinstrument zur Verfügung, um bei Hochrisikopatienten diskrete motorische Bewegungseinschränkungen bereits in frühen Erkrankungsstadien zuverlässig auffindig zu machen und in Kombination mit klinischen Prodromalmarkern eine Progression des Krankheitsprozesses anzuzeigen.

6 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., K. Bronnick, et al. (2011). "Mild cognitive impairment in Parkinson's disease." Curr Neurol Neurosci Rep 11(4): 371-378.
- Aarsland, D., K. Bronnick, et al. (2009). "Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study." Neurology 72(13): 1121-1126.
- Abbott, R. D., H. Petrovitch, et al. (2001). "Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease." Neurology 57(3): 456-462.
- Abbott, R. D., G. W. Ross, et al. (2007). "Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies." Mov Disord 22(11): 1581-1586.
- Alice, N., C. Fabienne, et al. (2007). "Does freezing in Parkinson's disease change limb coordination? A kinematic analysis." J Neurol 254(9): 1268-1277.
- Alvarez-Fischer, D., G. Blessmann, et al. (2007). "Quantitative [(123)I]FP-CIT pinhole SPECT imaging predicts striatal dopamine levels, but not number of nigral neurons in different mouse models of Parkinson's disease." Neuroimage 38(1): 5-12.
- Ansari, K. A. and A. Johnson (1975). "Olfactory function in patients with Parkinson's disease." J Chronic Dis 28(9): 493-497.
- Baba, Y., J. D. Putzke, et al. (2005). "Gender and the Parkinson's disease phenotype." J Neurol 252(10): 1201-1205.
- Baltadjieva, R., N. Giladi, et al. (2006). "Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease." Eur J Neurosci 24(6): 1815-1820.
- Barone, P., D. Aarsland, et al. (2011). "Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease." Mov Disord 26(14): 2483-2495.
- Barulli, D. and Y. Stern (2013). "Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve." Trends Cogn Sci 17(10): 502-509.
- Bäumler, G. (1985). "Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop."
- Beck, A. T., C. H. Ward, et al. (1961). "An inventory for measuring depression." Arch Gen Psychiatry 4: 561-571.
- Becker, G., J. Seufert, et al. (1995). "Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography." Neurology 45(1): 182-184.
- Behnke, S., D. Berg, et al. (2003). "Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease?" J Neurol 250 Suppl 1: I24-27.
- Berg, D. (2006). "Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection." J Neural Transm Suppl(71): 123-132.
- Berg, D. (2008). "Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease." Neurodegener Dis 5(3-4): 133-136.
- Berg, D. (2012). "Is pre-motor diagnosis possible? The European experience." Parkinsonism Relat Disord 18 Suppl 1: S195-198.
- Berg, D., G. Becker, et al. (1999). "Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound." Neurology 53(5): 1026-1031.
- Berg, D., S. Behnke, et al. (2013). "Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease." Mov Disord 28(2): 216-219.

- Berg, D., J. Godau, et al. (2013). "The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease." Eur J Neurol 20(1): 102-108.
- Berg, D., A. E. Lang, et al. (2013). "Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities." Lancet Neurol 12(5): 514-524.
- Berg, D., K. Marek, et al. (2012). "Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies." Mov Disord 27(5): 656-665.
- Berg, D., R.B. Postuma, et al. (2015). "MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease." Mov Dis 30(12): 1600-1611.
- Berg, D., W. Roggendorf, et al. (2002). "Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury." Arch Neurol 59(6): 999-1005.
- Berg, D., K. Seppi, et al. (2011). "Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons." Arch Neurol 68(7): 932-937.
- Biskup, S., M. Gerlach, et al. (2008). "Genes associated with Parkinson syndrome." J Neurol 255 Suppl 5: 8-17.
- Blin, O., A. M. Ferrandez, et al. (1990). "Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length." J Neurol Sci 98(1): 91-97.
- Boeve, B. F. (2013). "Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease." Lancet Neurol 12(5): 469-482.
- Bogdahn, U., G. Becker, et al. (1993). "Contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography. Results of a phase-two study." Stroke 24(5): 676-684.
- Bohlhalter, S. and G. Kaegi (2011). "Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome." Swiss Med Wkly 141: w13293.
- Bohnen, N. I. and M. L. Muller (2013). "In vivo neurochemical imaging of olfactory dysfunction in Parkinson's disease." J Neural Transm 120(4): 571-576.
- Boyle, P. A., R. S. Wilson, et al. (2005). "Parkinsonian signs in subjects with mild cognitive impairment." Neurology 65(12): 1901-1906.
- Braak, H., J. R. Bohl, et al. (2006). "Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered." Mov Disord 21(12): 2042-2051.
- Braak, H., R. A. de Vos, et al. (2006). "Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology." Neurosci Lett 396(1): 67-72.
- Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiol Aging 24(2): 197-211.
- Braak, H., E. Ghebremedhin, et al. (2004). "Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology." Cell Tissue Res 318(1): 121-134.
- Braak, H., K. del Tredici, et al. (2009). Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. Adv Anat Embryol Cell Biol, 201, 1-119.
- Brewer, B. R., S. Pradhan, et al. (2009). "Feature selection for classification based on fine motor signs of Parkinson's disease." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2009: 214-217.
- Burke, R. E., W. T. Dauer, et al. (2008). "A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease." Ann Neurol 64(5): 485-491.
- Burn, D. J., E. N. Rowan, et al. (2006). "Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies." J Neurol Neurosurg Psychiatry 77(5): 585-589.

- Carbon, M., Y. Ma, et al. (2004). "Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism." Neuroimage 21(4): 1497-1507.
- Carpinella, I., P. Crenna, et al. (2007). "Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease." IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 15(4): 543-551.
- Carpinella, I., P. Crenna, et al. (2007). "Effect of L-dopa and subthalamic nucleus stimulation on arm and leg swing during gait in Parkinson's Disease." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2007: 6665-6668.
- Cersosimo, M. G., G. B. Raina, et al. (2013). "Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms." J Neurol 260(5): 1332-1338.
- Cervino, A.S., D.A. Paz et al. (2017): "Neuronal degeneration and regeneration induced by axotomy in the olfactory epithelium of *Xenopus laevis*." Dev Neurobiol 77(11): 1308-1320.
- Comella, C. L., T. M. Nardine, et al. (1998). "Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease." Neurology 51(2): 526-529.
- Courbon, F., C. Brefel-Courbon, et al. (2003). "Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease." Mov Disord 18(8): 890-897.
- Crenna, P., I. Carpinella, et al. (2008). "Influence of basal ganglia on upper limb locomotor synergies. Evidence from deep brain stimulation and L-DOPA treatment in Parkinson's disease." Brain 131(Pt 12): 3410-3420.
- Dafotakis, M., G. R. Fink, et al. (2008). "The impact of subthalamic deep brain stimulation on bradykinesia of proximal and distal upper limb muscles in Parkinson's disease." J Neurol 255(3): 429-437.
- Das, S., L. Trutoiu, et al. (2011). "Quantitative measurement of motor symptoms in Parkinson's disease: a study with full-body motion capture data." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011: 6789-6792.
- de Lau, L. M. and M. M. Breteler (2006). "Epidemiology of Parkinson's disease." Lancet Neurol 5(6): 525-535.
- de Lau, L. M., P. C. Giesbergen, et al. (2004). "Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study." Neurology 63(7): 1240-1244.
- de Lau, L. M., P. J. Koudstaal, et al. (2006). "Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study." Arch Neurol 63(3): 362-365.
- De Leonibus, E., F. Manago, et al. (2009). "Metabotropic glutamate receptors 5 blockade reverses spatial memory deficits in a mouse model of Parkinson's disease." Neuropsychopharmacology 34(3): 729-738.
- de Rijk, M. C., L. J. Launer, et al. (2000). "Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group." Neurology 54(11 Suppl 5): S21-23.
- Del Tredici, K., U. Rub, et al. (2002). "Where does parkinson disease pathology begin in the brain?" J Neuropathol Exp Neurol 61(5): 413-426.
- Dickson, D. W., H. Fujishiro, et al. (2009). "Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease." Parkinsonism Relat Disord 15 Suppl 3: S1-5.
- Dickson, D. W. (2012): "Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology." Cold Spring Harb Perspect Med 2(8).

- Diederich, N. J. and D. J. McIntyre (2012). "Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options." J Neurol Sci 314(1-2): 12-19.
- Dorsey, E. R., R. Constantinescu, et al. (2007). "Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030." Neurology 68(5): 384-386.
- Doty, R. L., P. Shaman, et al. (1984). "University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic." Laryngoscope 94(2 Pt 1): 176-178.
- Dubois, B., D. Burn, et al. (2007). "Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force." Mov Disord 22(16): 2314-2324.
- Eggert, K. O., W.; Reichmann, H.; Arnold, G.; Baas, H.; Berg, D.; Dodel, R.; Gasser, T.; Gerlach, M.; Höglinger, G.; Jost, W.; Mehdorn, M. (2012). "AWMF-Leitlinien: Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie:1-69."
- Elgh, E., M. Domellof, et al. (2009). "Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study." Eur J Neurol 16(12): 1278-1284.
- Emre, M. (2003). "What causes mental dysfunction in Parkinson's disease?" Mov Disord 18 Suppl 6: S63-71.
- Foltnie, T., C. E. Brayne, et al. (2004). "The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study." Brain 127(Pt 3): 550-560.
- Frenkel-Toledo, S., N. Giladi, et al. (2005). "Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's disease: variability of stride time and swing time respond differently." J Neuroeng Rehabil 2: 23.
- Gaenslen, A., I. Swid, et al. (2011). "The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease." Mov Disord 26(4): 653-658.
- Gaenslen, A., B. Unmuth, et al. (2008). "The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study." Lancet Neurol 7(5): 417-424.
- Gagnon, J. F., R. B. Postuma, et al. (2006). "Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases." Lancet Neurol 5(5): 424-432.
- Gaig, C., E. Tolosa, et al. 2009. "When does Parkinson's disease begin?" Mov Disord, 24 Suppl 2, S656-64.
- Gao, X., H. Chen, et al. (2011). "A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease." Am J Epidemiol 174(5): 546-551.
- Gelb, D. J., E. Oliver, et al. (1999). "Diagnostic criteria for Parkinson disease." Arch Neurol 56(1): 33-39.
- Gibb, W. R., A. J. Lees (1988): "The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51(6):745-52.
- Gibb, W. R., A. J. Lees (1989): "The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease." Neuropathol Appl Neurobiol, 15(1), 27-44.
- Giuffrida, R., F. J. Vingerhoets, et al. (2005). "[Pain in Parkinson's disease]." Rev Neurol (Paris) 161(4): 407-418.
- Goedert, M., M.G. Spillantini, et al. (2013): "100 years of Lewy pathology." Nat Rev Neurol 9(1): 13-24.
- Goetz, C. G. (2011). "The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies." Cold Spring Harb Perspect Med 1(1): a008862.

- Goetz, C. G., T. A. Chmura, et al. (2001). "Seminal figures in the history of movement disorders: Sydenham, Parkinson, and Charcot: Part 6 of the MDS-sponsored history of Movement Disorders exhibit, Barcelona, June 2000." Mov Disord 16(3): 537-540.
- Goetz, C. G., W. Poewe, et al. (2004). "Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations." Mov Disord 19(9): 1020-1028.
- Goetz, C. G., B. C. Tilley, et al. (2008). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results." Mov Disord 23(15): 2129-2170.
- Goldman, J. G. and I. Litvan (2011). "Mild cognitive impairment in Parkinson's disease." Minerva Med 102(6): 441-459.
- Goldwurm, S., M. Zini, et al. (2007). "Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance: relevance for genetic counseling in Parkinson disease." Neurology 68(14): 1141-1143.
- Gonera, E. G., M. van't Hof, et al. (1997). "Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease." Mov Disord 12(6): 871-876.
- Grunert, D., M. Schoning, et al. (1989). "[Sonography of the larynx in childhood: new perspectives due to the use of computerized sonography. 1: Anatomy and method]." Klin Padiatr 201(3): 202-205.
- Grunert, D., M. Schoning, et al. (1989). "[Sonography of the larynx in children. New perspectives due to the use of computerized sonography: 2: Sonographic findings in a case of laryngeal papillomatosis]." Klin Padiatr 201(3): 206-208.
- Grunert, D., B. Stier, et al. (1989). "[Ultrasound diagnosis of the larynx with the aid of computerized sonography]." Laryngorhinootologie 68(4): 236-238.
- Grunert, D., B. Stier, et al. (1989). "[Control of surgical portosystemic shunt in children using computerized duplex sonography]." Ultraschall Med 10(6): 295-302.
- Gunzler, S. A., M. Pavel, C. Koudelka, N. E. Carlson, J.G. Nutt (2009). "Foot-tapping rate as an objective outcome measure for Parkinson disease clinical trials". Clin Neuropharmacol 32: 97-102.
- Haaxma, C. A., B. R. Bloem, et al. (2010). "Timed motor tests can detect subtle motor dysfunction in early Parkinson's disease." Mov Disord 25(9): 1150-1156.
- Haehner, A., T. Hummel, et al. (2011). "Olfactory loss in Parkinson's disease." Parkinsons Dis 2011: 450939.
- Hardy, J., P. Lewis, et al. (2009). "The genetics of Parkinson's syndromes: a critical review." Curr Opin Genet Dev 19(3): 254-265.
- Hausdorff, J. M., M. E. Cudkowicz, et al. (1998). "Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease." Mov Disord 13(3): 428-437.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., Keller, F. (1994). Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch. Bern, Verlag Hans Huber.
- Hawkes, C. H., K. del Tredici, H. Braak (2007). "Parkinson's disease. A dual-hit hypothesis." Neuropathol Appl Neurobiol 33: 599-614.
- Hely, M. A., W. G. Reid, et al. (2008). "The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years." Mov Disord 23(6): 837-844.
- Herting, B., S. Schulze, et al. (2008). "A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease." J Neurol 255(3): 367-370.

- Hilker, R., J. M. Brochie, J. Chapman (2011): "Pros and cons of a prion-like pathogenesis in Parkinson's disease." BMC Neurolog 11:74.
- Hindle, J. V. (2010). "Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease." Age Ageing 39(2): 156-161.
- Hughes, A. J., Y. Ben-Shlomo, et al. (1992). "What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study." Neurology 42(6): 1142-1146.
- Ilg, W. L.-S. I., C. Urban, N. Röhrich, C. Bormann, Wurster, A. Gaenslen, J. Godau, M. A. Giese, D. Berg (2011). Multivariate kinematic analysis for the characterization of subjects at risk for Parkinson's disease.
- Iodice, V., D. A. Low, et al. (2011). "Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences." J Neurol Sci 310(1-2): 133-138.
- Iranzo, A., J. L. Molinuevo, et al. (2006). "Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study." Lancet Neurol 5(7): 572-577.
- Iranzo, A., E. Tolosa, et al. (2013). "Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study." Lancet Neurol 12(5): 443-453.
- Ishihara, L. and C. Brayne (2006). "A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease." Acta Neurol Scand 113(4): 211-220.
- Jankovic, J., M. McDermott, et al. (1990). "Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group." Neurology 40(10): 1529-1534.
- Jellinger, K. A. (2009). "A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders." Biochim Biophys Acta 1792(7): 730-740.
- Jost, W. H. (2003). "Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease." J Neurol 250 Suppl 1: I28-30.
- Kaye, J., H. Gage, et al. (2006). "Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study." Mov Disord 21(8): 1270-1273.
- Kehagia, A. A., R. A. Barker, et al. (2010). "Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease." Lancet Neurol 9(12): 1200-1213.
- Khandwala, V. J., M. A. Burack, et al. (2009). "Measurement of upper limb kinematics and joint angle patterns during deep brain stimulation for parkinson's disease." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2009: 1553-1556.
- Knutsson, E. (1972). "An analysis of Parkinsonian gait." Brain 95(3): 475-486.
- Kobal, G., T. Hummel, et al. (1996). "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance." Rhinology 34(4): 222-226.
- Koop, M. M., N. Shivitz, et al. (2008). "Quantitative measures of fine motor, limb, and postural bradykinesia in very early stage, untreated Parkinson's disease." Mov Disord 23(9): 1262-1268.
- Koozekanani, S. H., M. T. Balmaseda, Jr., et al. (1987). "Ground reaction forces during ambulation in parkinsonism: pilot study." Arch Phys Med Rehabil 68(1): 28-30.
- Kramers, I. A., Stüssi, E., Stacoff, A. (2008). "Ganganalyse beim Gehen und Laufen." Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie 56(2): 35-42.

- Lahrman, H., P. Cortelli, et al. (2006). "EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension." Eur J Neurol 13(9): 930-936.
- Lai, Y. Y., K. C. Hsieh, et al. (2008). "Neurotoxic lesions at the ventral mesopontine junction change sleep time and muscle activity during sleep: an animal model of motor disorders in sleep." Neuroscience 154(2): 431-443.
- Lang, A. E. (2011). "A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials." Mov Disord 26(5): 775-783.
- Lebouvier, T., T. Chaumette, et al. (2009). "The second brain and Parkinson's disease." Eur J Neurosci 30(5): 735-741.
- Lebouvier, T., M. Neunlist, et al. (2010). "Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms." PLoS One 5(9): e12728.
- Leentjens, A. F., M. Van den Akker, et al. (2003). "Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study." Mov Disord 18(4): 414-418.
- Lees, A. J., J. Hardy, et al. (2009). "Parkinson's disease." Lancet 373(9680): 2055-2066.
- Lerche, S., K. Brockmann, et al. (2014). "Reasons for mild parkinsonian signs - Which constellation may indicate neurodegeneration?" Parkinsonism Relat Disord.
- Lerche, S., M. Hobert, et al. (2014). "Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crosssectional findings in 992 individuals." PLoS One 9(3): e92878.
- Lerche, S., K. Seppi, et al. (2014). "Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease." J Neurol 261(1): 180-187.
- Lewek, M. D., R. Poole, et al. (2010). "Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease." Gait Posture 31(2): 256-260.
- Lieberman, A. (2006). "Depression in Parkinson's disease - a review." Acta Neurol Scand 113(1): 1-8.
- Liepelt-Scarfone, I., S. Behnke, et al. (2011). "Relation of risk factors and putative premotor markers for Parkinson's disease." J Neural Transm 118(4): 579-585.
- Liepelt-Scarfone, I., K. Gauss, et al. (2013). "Evaluation of progression markers in the premotor phase of Parkinson's disease: the progression markers in the premotor phase study." Neuroepidemiology 41(3-4): 174-182.
- Liepelt, I., S. Behnke, et al. (2011). "Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population." Neurobiol Aging 32(9): 1599-1606.
- Liepelt, I., A. Wendt, et al. (2008). "Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population." J Neural Transm 115(7): 993-999.
- Litvan, I., K. P. Bhatia, et al. (2003). "Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders." Mov Disord 18(5): 467-486.
- Lord, S., B. Galna, et al. (2013). "Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease." Mov Disord 28(5): 634-639.
- Louis, E. D., D. A. Bennett (2007). "Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept." Mov Disord 22(12): 1681-1688.
- Maetzler, W., J. M. Hausdorff (2012). "Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease." Mov Disord 27(5): 627-633.

- Maetzler, W., I. Liepelt, et al. (2009). "Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers." Lancet Neurol 8(12): 1158-1171.
- Mahlknecht P., A. Gasperi, et al. (2016): "Prodromal Parkinson's disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community." Mov Disord 31(9): 1405-1408.
- Mariani, E., R. Monastero, et al. (2007). "Mild cognitive impairment: a systematic review." J Alzheimers Dis 12(1): 23-35.
- Mascalchi, M., A. Vella, et al. (2012). "Movement disorders: role of imaging in diagnosis." J Magn Reson Imaging 35(2): 239-256.
- Mattle, H. and M. Mumenthaler (2013). Neurologie. Stuttgart [u.a.], Thieme.
- McGeer, P. L. and E. G. McGeer (2008). "Glial reactions in Parkinson's disease." Mov Disord 23(4): 474-483.
- Mirelman, A., T. Gurevich, et al. (2011). "Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation." Ann Neurol 69(1): 193-197.
- Mo, S. J., J. Linder, et al. (2010). "Pre- and postsynaptic dopamine SPECT in the early phase of idiopathic parkinsonism: a population-based study." Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(11): 2154-2164.
- Monastero, R., P. Di Fiore, et al. (2012). "Prevalence and profile of mild cognitive impairment in Parkinson's disease." Neurodegener Dis 10(1-4): 187-190.
- Morris, M. E., F. Huxham, et al. (2001). "The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease." Clin Biomech (Bristol, Avon) 16(6): 459-470.
- Muslimovic, D., B. Post, et al. (2005). "Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease." Neurology 65(8): 1239-1245.
- Nandhagopal, R., L. Kuramoto, et al. (2011). "Longitudinal evolution of compensatory changes in striatal dopamine processing in Parkinson's disease." Brain 134 (Pt 11): 3290-3298.
- Nieuwboer, A., W. De Weerd, et al. (1998). "A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients." Disabil Rehabil 20(4): 142-150.
- Nobili, F., D. Arnaldi, et al. (2011). "Brain perfusion correlates of cognitive and nigrostriatal functions in de novo Parkinson's disease." Eur J Nucl Med Mol Imaging 38(12): 2209-2218.
- Oertel, W. H.; G. Deuschl; W. Poewe (2012): Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. Stuttgart [u.a.], Thieme.
- Oertel, W. H., G. Deuschl, et al. (2016): "[The Competence Network Parkinson (CNP)]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 59(4): 420-429.
- Olanow, C. W. and J. A. Obeso (2012). "The significance of defining preclinical or prodromal Parkinson's disease." Mov Disord 27(5): 666-669.
- Olson, E. J., B. F. Boeve, et al. (2000). "Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases." Brain 123 (Pt 2): 331-339.
- Ozelius, L. J., G. Senthil, et al. (2006). "LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews." N Engl J Med 354(4): 424-425.
- Parkinson, J. (1817). "An essay on the shaking palsy. Wittingham & Rowland:1-22."
- Parkinson, J. (2002). "An essay on the shaking palsy. 1817." J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14(2): 223-236; discussion 222.

- Parkkinen, L., T. Pirttila, T., I. Alafuzoff, (2008). Applicability of current staging/ categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*, 115,399-407.
- Parrao, T., P. Chana, et al. (2012). "Olfactory deficits and cognitive dysfunction in Parkinson's disease." *Neurodegener Dis* 10(1-4): 179-182.
- Pavese, N. and D. J. Brooks (2009). "Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease." *Biochim Biophys Acta* 1792(7): 722-729.
- Pereira, D. and C. Garrett (2010). "[Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study]." *Acta Med Port* 23(1): 15-24.
- Piloto, A., R. Yilmaz, et al. (2015): "Developments in the role of transcranial sonography for the differential diagnosis of parkinsonism." *Curr Neurol Neurosci Rep* 15.
- Poewe, W. (2007). "Dysautonomia and cognitive dysfunction in Parkinson's disease." *Mov Disord* 22 Suppl 17: S374-378.
- Poewe, W., P. Mahlknecht et al. (2009). The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 4, S28-32
- Poletti, M., D. Frosini, et al. (2012). "Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83(6): 601-606.
- Polymeropoulos, M. H., J. J. Higgins, et al. (1996). "Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23." *Science* 274(5290): 1197-1199.
- Ponsen, M. M., D. Stoffers, et al. (2004). "Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease." *Ann Neurol* 56(2): 173-181.
- Postuma, R. B., D. Aarsland, et al. (2012). "Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease." *Mov Disord* 27(5): 617-626.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2010). "Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(9): 1008-1013.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2013). "REM Sleep Behavior Disorder and Prodromal Neurodegeneration - Where Are We Headed?" *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 3.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2013). "Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies." *Mov Disord* 28(5): 597-604.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2009). "Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder." *Neurology* 72(15): 1296-1300.
- Postuma, R. B., A. E. Lang, et al. (2012). "How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder." *Brain* 135(Pt 6): 1860-1870.
- Postuma, R. B., D. Berg, et al. (2015): "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's Disease." *Mov Disord* 30(12): 1591-1601.
- Postuma, R. B., D. Berg, et al. (2016): "The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease." *Lancet Neurol* 15(6): 546-548.
- Prestel, J., K. J. Schweitzer, et al. (2006): "Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease." *Mov Disord* 21(10): 1763-1765.

- Qualman, S. J., H. M. Haupt, et al. (1984). "Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease." Gastroenterology 87(4): 848-856.
- Rascol, O., C. J. Fitzner-Attas, et al. (2011). "A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes." Lancet Neurol 10(5): 415-423.
- Ravina, B., R. Camicioli, et al. (2007). "The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease." Neurology 69(4): 342-347.
- Reber, D. (1999). Sinbad Brings Motion Capture Feature Animation into New Terrain. Animation World Magazine. AWN.
- Reichmann, H. (2010): Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. Neurodegenerative Diseases, 7(5), 284-290. doi: 10.1159/000314478
- Reisberg, B., Ferris, SH., de Leon, MJ. Franssen, ESE., Kluger, A., Mir, P., and J. Borenstein, George, AE., Shulman, E., Steinberg, G., Cohen, J. (1988). "Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type." Drug Dev Res 15:104-114
- Ren, Z. and Y. Zhang (2009). "Cells therapy for Parkinson's disease--so close and so far away." Sci China C Life Sci 52(7): 610-614.
- Reuter, P. (2007): Springer klinisches Wörterbuch. Heidelberg: Springer S. 34; 1392 ff.
- Roggendorf, J., S. Chen, et al. (2012). "Arm swing asymmetry in Parkinson's disease measured with ultrasound based motion analysis during treadmill gait." Gait Posture 35(1): 116-120.
- Ross, G. W., R. D. Abbott, et al. (2012). "Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience." Parkinsonism Relat Disord 18 Suppl 1: S199-202.
- Ross, G. W., H. Petrovitch, et al. (2008). "Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease." Ann Neurol 63(2): 167-173.
- Sandyk, R. (1982). "Back pain as an early symptom of Parkinson's disease." S Afr Med J 61(1): 3.
- Santamaria, J., E. Tolosa, et al. (1986). "Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism." Neurology 36(8): 1130-1133.
- Savica, R., J. M. Carlin, et al. (2009). "Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study." Neurology 73(21): 1752-1758.
- Savica, R., W. A. Rocca, et al. (2010). "When does Parkinson disease start?" Arch Neurol 67(7): 798-801.
- Scaglione, C., L. Vignatelli, et al. (2005). "REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study." Neurol Sci 25(6): 316-321.
- Schapira, A. H. (2009). "Neuroprotection in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 15 Suppl 4: S41-43.
- Scherfler, C., M. F. Schocke, et al. (2006). "Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease." Brain 129(Pt 2): 538-542.
- Schoning, M., D. Grunert, et al. (1989). "[Transcranial duplex sonography through intact bone: a new diagnostic procedure]." Ultraschall Med 10(2): 66-71.

- Schoelkopf, B., C. Burges, et al. (1999). "Advances in Kernel Methods: Support Vector Learning." Cambridge MA MIT Press.
- Schultz, W. (2007). "Multiple dopamine functions at different time courses." Annu Rev Neurosci 30: 259-288.
- Schulz, J., G. Deuschl, *Nervenarzt* (2015). 86: 954-959. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4252-y>.
- Siderowf, A., D. Jennings, et al. (2007). "Risk factors for Parkinson's disease and impaired olfaction in relatives of patients with Parkinson's disease." Mov Disord 22(15): 2249-2255.
- Siderowf, A., D. Jennings, et al. (2012). "Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study." Mov Disord 27(3): 406-412.
- Siderowf, A. and A. E. Lang (2012). "Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions." Mov Disord 27(5): 608-616.
- Smania, N., Corato, E., Tinazzi, M., Stanzani, C., Fiaschi, A., Girardi, P., Gandolfi, M. (2010): Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair*, 24(9), 826-834. doi: 10.1177/1545968310376057
- Sollinger, A. B., F. C. Goldstein, et al. (2010). "Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics." Parkinsonism Relat Disord 16(3): 177-180.
- Spillantini, M. G., R. A. Crowther, et al. (1998). "alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies." Proc Natl Acad Sci U S A 95(11): 6469-6473.
- Spottke, A. E., M. Reuter, et al. (2005). "Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany." Pharmacoeconomics 23(8): 817-836.
- Stern, M. B., A. Lang, et al. (2012). "Toward a redefinition of Parkinson's disease." Mov Disord 27(1): 54-60.
- Stern, M. B., A. Siderowf (2010): "Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted?" Mov Disord 25 Suppl 1: S89-93.
- Stiasny-Kolster, K., G. Mayer, et al. (2007). "The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument." Mov Disord 22(16): 2386-2393.
- Streffer, J. R., I. D. Grachev, et al. (2012). "Prerequisites to launch neuroprotective trials in Parkinson's disease: an industry perspective." Mov Disord 27(5): 651-655.
- Sturm, W., K. Willems, et al. (1993). "Leistungsprüfsystem für 50–90jährige (LPS 50+)."
- Tanner, C. M. and D. A. Aston (2000). "Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes." Curr Opin Neurol 13(4): 427-430.
- Taylor, K. S., J. A. Cook, et al. (2007). "Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry 78(8): 905-906.
- Tissingh, G., H. W. Berendse, et al. (2001). "Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis." Mov Disord 16(1): 41-46.
- Tolosa, E., Y. Compta, et al. (2007). "The premotor phase of Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 13 Suppl: S2-7.

- Tolosa, E., C. Gaig, et al. (2009). "Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease." Neurology 72(7 Suppl): S12-20.
- Tombaugh, T. N. (2004). "Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education." Arch Clin Neuropsychol 19(2): 203-214.
- Trenkwalder, C., R. Kohlen, et al. (2011). "Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2." Mov Disord 26(4): 644-652.
- Tucha, O., L. Mecklinger, et al. (2006). "Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease." J Neural Transm 113(5): 609-623.
- Twelves, D., K. S. Perkins, et al. (2003). "Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease." Mov Disord 18(1): 19-31.
- Tysnes, O. B., B. Muller, et al. (2010). "Are dysautonomic and sensory symptoms present in early Parkinson's disease?" Acta Neurol Scand Suppl(190): 72-77.
- Uc, E. Y., M. P. McDermott, et al. (2009). "Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort." Neurology 73(18): 1469-1477.
- Uemura, Y., K. Wada-Isoe, et al. (2013). "Depression and cognitive impairment in patients with mild parkinsonion signs." Acta Neurol Scand 128(3): 153-159.
- Uversky, V. N. (2007). "Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation." J Neurochem 103(1): 17-37.
- Vapnik, V.N. (1995). "The Nature of Statistical Learning Theory." Springer.
- Videnovic, A. and D. Golombek (2013). "Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease." Exp Neurol 243: 45-56.
- Vu, T. C., J. G. Nutt, et al. (2012). "Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment." Br J Clin Pharmacol 74(2): 267-283.
- Walter, U. (2009). "Transcranial brain sonography findings in Parkinson's disease: implications for pathogenesis, early diagnosis and therapy." Expert Rev Neurother 9(6): 835-846.
- Walter, U., S. Kleinschmidt, et al. (2013). "Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease." J Neurol 260(12): 3077-3085.
- Walter, U., M. Wittstock, et al. (2002). "Substantia nigra echogenicity is normal in non-extraparamidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease." J Neural Transm 109(2): 191-196.
- Wenning, G. K., F. Tison, et al. (2004). "Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)." Mov Disord 19(12): 1391-1402.
- Wichmann, T. and M. R. DeLong (2003). "Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder." Ann N Y Acad Sci 991: 199-213.
- Winge, K., C.J. Fowler (2006). Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. Mov Disord, 21,737-45.
- Wolters, E. and H. Braak (2006). "Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations." J Neural Transm Suppl(70): 309-319.
- Wooten, G. F., L. J. Currie, et al. (2004). "Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?" J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(4): 637-639.

-
- Wright Willis, A., B. A. Evanoff, et al. (2010). "Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries." Neuroepidemiology 34(3): 143-151.
- Yogev, G., M. Plotnik, et al. (2007). "Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention?" Exp Brain Res 177(3): 336-346.
- Zecca, L., D. Berg, et al. (2005). "In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage." Mov Disord 20(10): 1278-1285.
- Zimmermann, P., Fimm, B. (2002). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version 1.7). Psytests, Herzogen.
- Zorzon, M., L. Capus, et al. (2002). "Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy." Acta Neurol Scand 105(2): 77-82.
- (2003). "The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations." Mov Disord 18(7): 738-750.

Internetseiten:

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom:
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf [Zugriff 23.06.2017]

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die vorliegende Arbeit wurde in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg und PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone durchgeführt. Die Arbeit ist der Teil der PMPP-Studie, welche ebenfalls durch Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg konzipiert wurde.

Der Promovent führte die Untersuchungen aufgrund der großen Anzahl an Probanden und aufgrund des großen Umfangs an Untersuchungen in einem Team in enger Zusammenarbeit mit Dr. med. Eva Schäffer und Dr. med. Sebastian Kleinhans durch.

Folgende Versuche und Untersuchungen wurden nach Einarbeitung durch PD Dr. rer. nat. Inga Liepelt-Scarfone, Prof. Dr. med. Walter Mätzler und Dr. med. Eva Schäffer eigenständig durchgeführt: Einbestellen der Probanden sowie Organisieren des Tagesablaufs, Blutentnahmen, Anamnese hinsichtlich Depression und vegetativer Funktionen, Riechtestungen, Orthostasetestung, Fugl-Meyer-Test und Vibrationstest, Mini-Mental-Status-Test, Kinematische Testungen mit Accelerometer und VICON-3D-System, neuropsychologische Testungen, Programmierung des Schlaf-EEG, Auswerten von Fragebögen. Die transkraniale Sonographie sowie die klinisch-neurologische Untersuchungen wurden von Fachpersonal wie bspw. Frau Prof. Dr.med. Daniela Berg durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich, wobei zunächst eine Anleitung und während der Auswertung eine Supervision durch PD Dr. rer. nat. I. Liepelt-Scarfone stattfand.

Die Studie war für einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten konzipiert. Die Erhebung der Daten fand im Zeitraum 2009 bis 2012 statt. Es waren im Verlauf insgesamt 9 Doktoranden an der Durchführung der Studie beteiligt. Folgende Dissertationsschriften sind bisher aus der Studie hervorgegangen:

1.) Christian Bohrmann: „Transkranieller Ultraschall und dreidimensionale Bewegungsanalyse zur Identifikation einer Risikogruppe für Morbus Parkinson“

2.) Katharina Müller: „Analyse charakteristischer Merkmale in der prämotorischen Phase von Morbus Parkinson“

3.) Madeleine Heim: „Verlaufsuntersuchung zur Evaluation des subkortikalen und kortikalen dopaminergen Stoffwechsels mittels [123 I]FP-CIT SPECT in der Frühphase des Idiopathischen Parkinsonsyndroms“

4.) Natalie Philipp: „Die REM-Schlafstörung als Früh- und Progressionsmarker der Parkinsonerkrankung“

5.) Sebastian Kleinhans: „Quantifikation von Bewegungsstörungen in der Frühphase des Morbus Parkinson“

6.) Barbara Brändle: „Veränderungen klinischer Marker in der Frühphase des Morbus Parkinson“

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch PD Dr. rer. nat. I. Liepelt-Scarfone verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 30.05.2018

Jochen Hallwachs