Aus der Sektion für molekulare und klinische Neurogenetik
Sektionsleiterin: Prof. Dr. C. Klein
der Klinik für Neurologie
an der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Th. Münte

Charakterisierung frühester motorischer Merkmale beim Morbus Parkinson mit besonderer Abgrenzung zu Dystonie-Syndromen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Laura Dorothee Drude
aus Hofgeismar

Lübeck 2012

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Susanne A. Schneider PhD

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2013

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.04.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 4
Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 6
1. Einleitung und Fragestellung 8
1.1. Das Parkinsonsyndrom 8
1.2. Rating Skalen 12
1.3. Dystonien 16
1.4. Ziele und Fragestellung der Arbeit 19
2. Studienteilnehmer, Material und Methoden 20
2.1. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer 20
2.2. Untersuchung 21
2.3. Untersuchung der Parkinson-Patienten und der Kontrollen 22
2.4. Untersuchung der Dystonie-Patienten 30
2.5. Statistik 31
3. Ergebnisse 32
3.1. Deskriptive Statistik – Geschlecht, Alter und Erkrankungsalter 32
3.2. Klinische Tests: Hoehn und Yahr-Skala, UPDRS und Dystonia Intake-Form 33
3.3. Spezielle klinische Untersuchung 36
4. Diskussion 52
4.1. Liste besonderer klinischer Merkmale 52
4.2. Weitere Untersuchungen 59
5. Zusammenfassung 62
6. Literaturverzeichnis 64
7. Anhänge 69
8. Danksagungen 90
9. Lebenslauf 91
10. Veröffentlichungen 92

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	*analysis of variance*
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
dt.	deutsch
et al.	*et alii*
LRRK2	Leucinreicher-Repeat-Serin/ Threoninkinase 2
Max	Maximum
MDS	*Movement Disorder Society*
Med	Median
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
min	Minute
Min	Minimum
Mw	Mittelwert
MSA	Multisystematrophie
n.b.	nicht berechenbar
Nr.	Nummer
n.s.	nicht significant
oQ	oberes Quartil
PARKIN	Parkinson Protein 2, E3 Ubiquitin Protein Ligase
PS	Parkinsonsyndrom
REM	*Rapid Eye Movement*
SWEDD	*Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit*
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
UPDRS	*Unified Parkinsons Disease Rating Scale*
uQ	unteres Quartil
z. B.	zum Beispiel
3D	dreidimensional

Tabellenverzeichnis

		Seite
Tab. 1:	Klassifikation der Dystonien	17
Tab. 2:	Teilnehmergruppen	21
Tab. 3:	Klinische und demografische Daten	33
Tab. 4:	Auswertung der Liste besonderer klinischer Merkmale	41
Tab. 5:	Auswertung der absoluten Zahlen aus Frage 1 und 6	42

Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abb. 1:	Zusammenfassung der „prä“-Stadien des PS nach Stephenson et al.	12
Abb. 2:	Hoehn & Yahr-Skala	15
Abb. 3:	Flussdiagramm des Untersuchungsablaufes	22
Abb. 4:	Liste besonderer klinischer Merkmale	24
Abb. 5:	Reduzierter Armschwung im Stehen/ axialer Rigortest	28
Abb. 6:	Punktverteilung UPDRS Teil III und IV	34
Abb. 7:	Punktverteilung UPDRS Teil I und II	35
Abb. 8:	Gesamtpunktzahl auf der UPDRS	36
Abb. 9:	Schultertiefstand	37
Abb. 10:	Armschwung im Laufen und Stehen/axialer Rigortest	38
Abb. 11:	Finger*tapping*	40
Abb. 12:	Liste besonderer klinischer Merkmale Gesamtpunktzahl	43
Abb. 13:	Punktverteilung Liste besonderer klinischer Merkmale in den Stadien nach Hoehn und Yahr	44
Abb. 14:	Punktverteilung Liste besonderer klinischer Merkmale ausgenommen Frage 3A in den Stadien nach Hoehn und Yahr	44
Abb. 15:	Vergleich UPDRS zur Liste besonderer klinischer Merkmale	45
Abb. 16:	Vergleich UPDRS zur Liste besonderer klinischer Merkmale ausgenommen Frage 3A	46
Abb. 17:	Repräsentative Spiralen eines Parkinson-Patienten mit fein-schlägigem Tremor	47
Abb. 18:	Repräsentative Spiralen eines Dystonie-Patienten mit grobem Tremor	47
Abb. 19:	Gesamtpunktzahl Spiralen	48
Abb. 20:	Schriftproben Vergleich erstes zu drittem „W“	49
Abb. 21:	Schriftproben Vergleich erster zu drittem Satz	50
Abb. 22:	Repräsentative Schriftprobe eines Parkinson-Patienten	51
Abb. 23:	UPDRS inklusive Hoehn und Yahr-Skala sowie Schwab und England-Skala	69
Abb. 24:	Videoprotokoll	79
Abb. 25:	Archimedes Spiralen	80
Abb. 26:	Schriftprobe Satz „Die Wellen schlagen hoch.“	81
Abb. 27:	Dystonia Intake-Form	82

Abb. 28: Beurteilungsskala für die idiopathische Torsionsdystonie 83
Abb. 29: Alter der Probanden 88

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Das Parkinsonsyndrom

1.1.1. Allgemein

Die Parkinsonsche Krankheit, auch idiopathisches Parkinsonsyndrom (PS), Morbus Parkinson oder „Schüttellähmung“ genannt, gehört zu der Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen. Kennzeichnendes Merkmal dieser Erkrankungen ist ein progredienter Verlauf, sowie ein Befall des Nervensystems mit einem fortschreitenden Zellverlust insbesondere der dopaminergen Neuronen.
Die Prävalenz für neurodegenerative Erkrankungen steigt mit der Lebenserwartung, wobei die Zahl der Betroffenen sich schätzungsweise bis 2030 verdoppelt haben wird. In den fünf bevölkerungsreichsten Ländern Europas und den zehn bevölkerungsreichsten Ländern der Welt werden demnach voraussichtlich neun Millionen Menschen an einem PS erkrankt sein (Dorsey et al., 2007).

Die Therapie neurodegenerativer Erkrankungen bleibt bisher symptomatisch und eingeschränkt erfolgreich. Daher ist ein wichtiges Ziel der Forschung, Medikamente zu entwickeln, welche die neurodegenerativen Prozesse verlangsamen oder sogar aufhalten können (Boll et al., 2011; Whone et al., 2003). Ein weiteres Ziel ist es, Individuen mit erhöhtem Risiko, die Krankheit zu entwickeln, noch vor Ausbruch der Symptome zu erkennen, damit diese frühestmöglich adäquat behandelt und der Krankheitsausbruch somit verhindert oder doch zumindest verzögert werden kann. Ziel der hier vorliegenden Arbeit wird es daher sein, frühe und frühste Charakteristika der Krankheit zu identifizieren und zu untersuchen.

Ursächlich für das PS ist vornehmlich der Neuronenuntergang in der Substantia nigra, welcher mit einer verminderten Produktion des Botenstoffes Dopamin einhergeht. Der Verlust dieses Stoffes bedingt die klinische Symptomatik. Die Diagnose eines PS wird klinisch gestellt. Hochspezifische Biomarker des idiopathischen M. Parkinson, welche sich in vivo nachweisen lassen, sind bislang nicht bekannt. Post mortem lassen sich histologisch Lewy-Körperchen darstellen, die als pathologische Marker der Erkrankung gelten. Lewy-Körperchen sind zytoplasmatische Einschlusskörper in den Nervenzellen, welche sich aus α-Synuclein, Ubiqiutin und anderen Proteinen zusammensetzen (Donaldson et al., 2012).

Zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose sind bereits über 80 % der Zellen der Substantia nigra degeneriert. Neuroprotektive Medikamente sollten daher idealerweise möglichst früh zum Einsatz kommen (Donaldson et al., 2012).

Der Name der Erkrankung geht zurück auf James Parkinson, der 1827 in „An essay on the shaking palsy" die erste ausführliche Beschreibung des Erkrankungsbildes und der klinischen Kardinalsymptome lieferte (Parkinson, 2002). Die vier kardinalen Symptome der Krankheit sind Ruhetremor, Rigor, Bradykinese bzw. Akinese und posturale Instabilität. Des Weiteren äußert sich das PS in vielen weiteren motorischen und nicht-motorischen klinischen Zeichen (Donaldson et al., 2012).

Von der häufigen idiopathischen Form werden seltenere Varianten unterschieden, welche genetischer Ursache sind oder einen atypisch Verlauf aufweisen.
Die idiopathische Form hat bis heute eine weitgehend ungeklärte Ätiologie. An dieser Form leiden 90 -95 % der an dem PS erkrankten Personen (Donaldson et al., 2012). In den letzten Jahren zeigte sich, dass für ca. 2 -4 % der Patienten eine monogene Krankheitsursache gefunden werden konnte. Bisher wurden 16 unterschiedliche genetische Veränderungen nachgewiesen, welche als sogenannte PARK-Loci bezeichnet werden und unterschiedliche Prävalenzen bei verschiedenen ethnischen Gruppen aufweisen. Die Benennung der einzelnen Loci erfolgte anhand der Entdeckungsreihenfolge (Klein, 2006; Klein und Lohmann-Hedrich, 2007; Klein und Schlossmacher, 2007). So findet man z.B. die sogenannte G2019S -Mutation im *LRRK2*-Gen bei 40 % der Parkinson-Patienten mit arabischer Abstammung aus Nordafrika und 20 % der jüdischen Ashkenazi-Nachfahren (Lesage et al., 2006; Ozelius et al., 2006).
Von dem PS sind atypische Parkinson Syndrome abzugrenzen wie z.B. die progressive supranukleäre Blickparese und die Multisystematrophie (MSA) (Donaldson et al., 2012).

1.1.2. Motorische Zeichen

Die motorischen Zeichen des PS stehen vor allem bei der klinischen Untersuchung im Mittelpunkt. Im Folgenden sind die wichtigsten Symptome vorgestellt (Jankovic, 2008).

Ruhetremor

Der Ruhetremor ist das charakteristischste und am einfachsten zu diagnostizierende motorische Zeichen des PS. Er tritt bei bis zu 70 % der Patienten auf. Der Tremor hat eine Frequenz zwischen vier bis sechs Hertz, ist meistens einseitig und tritt vor allem am distalen Teil der Extremitäten auf bzw. ist dort am besten zu erkennen. Betrifft er die Hand, stellt er sich typischerweise als so genannter Pillendrehertremor dar, der die charakteristische

Bewegung des Daumens im Verhältnis zu den Fingern beschreibt. Oft findet sich zudem eine Pronations-Supinationsbewegung der Hand. Charakteristischerweise betrifft der Tremor in frühen Krankheitsstadien zunächst eine Extremität, befällt jedoch mit fortschreitender Krankheit auch weitere Extremitäten sowie die andere Körperhälfte. Typischerweise bleiben aber die Symptome bei dem PS asymmetrisch. Neben den oberen Extremitäten kann der Ruhetremor auch weitere Körperteile wie die Lippen, das Kinn, den Kiefer und die Beine betreffen, selten den Nacken oder die Stimme. Wichtige Differentialdiagnosen sind der essentielle oder der dystone Tremor (Jankovic, 2008).

Rigor

Der erhöhte Muskeltonus bei extrapyramidalmotorischen Erkrankungen wird als Rigor bezeichnet. In der klinischen Untersuchung des Muskeltonus findet sich eine wächserne Steifigkeit des Muskels. Liegt gleichzeitig ein Tremor vor, entsteht das sogenannte „Zahnradphänomen" – als Kombination aus Rigor und Tremor. Durch den erhöhten Tonus leiden die Patienten unter Muskelschmerzen und einer gebundenen Körperhaltung. Diese kann sich bis zu einer Skoliose und einer Kamptokormia, einer unwillkürlichen Rumpfbeugung, verstärken (Jankovic, 2008).

Bradykinese bzw. Akinese

Die Bradykinese zeichnet sich durch verlangsamte Bewegungen aus, die Akinese durch eine Bewegungslosigkeit. Initial fallen diese meist als Verlangsamung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens, langsame Bewegungen und eine verlängerte Reaktionszeit auf. Zu der Bradykinese werden die Hypomimie, die Mikrografie, der reduzierte Armschwung und das *Fatiguing* gezählt. Das *Fatiguing* stellt eine Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen („*Tapping*") dar. Die Patienten zeigen zudem einen schlurfenden Gang, können erschwert von einem Stuhl aufstehen oder sich im Bett umdrehen.

Posturale Instabilität

Die posturale Instabilität tritt in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf. Durch die posturale Instabilität neigen die Patienten zu Gangunsicherheit und einer erhöhten Anzahl an Stürzen. Sie lässt sich durch den so genannten „Retropulsionstest" nachweisen, bei dem der Patient von hinten an den Schultern gezogen wird und mehr als zwei Schritte zum Ausgleich des Ziehens benötigt oder umfällt (Jankovic, 2008).

Neben diesen vier Kardinalsymptomen des PS gibt es weitere Zeichen der Erkrankung. Dabei hat sich in den letzten Jahren herauskristallisiert, dass das PS eine Multisystemerkrankung ist

und so auch mit nicht-motorischen Zeichen einhergeht. Diese Erkenntnis hat das Verständnis der Erkrankung in den letzten Jahren verändert und geprägt (Braak und Del Tredici, 2010).

1.1.3. Nicht-motorische Zeichen

Die nicht-motorischen Zeichen können sich als sensible Störungen, autonome Dysfunktionen, neuropsychiatrische Symptome und Schlafstörungen äußern.

Zu den sensiblen Störungen gehören z.B. ein vermindertes Geruchsempfinden und das Auftreten von Myalgien. Bei den autonomen Dysfunktionen können Hypotension, Blasendysfunktionen, erektile Dysfunktionen und Obstipationen auftreten. Die neuropsychiatrischen Symptome äußern sich in Anhedonie, Apathie, Ängstlichkeit, Depressionen, Bradyphrenie, frontal exzekutiven Dysfunktionen, Demenz und Psychosen. Bei den Schlafstörungen werden Schlaffragmentierung, verminderte Schlafeffizienz, reduzierter „*slow-wave*" Schlaf, reduzierter REM-Schlaf, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, ausgeprägte Tagesmüdigkeit, nächtliche Akinesie bzw. Tremor und Restless-Legs-Syndrom oft assoziiert mit periodischen Beinbewegungen beobachtet (Poewe, 2006).

1.1.4. Frühe Erkrankungsstadien

In sehr frühen und frühen sog. prämotorischen Stadien der Erkrankung kann es zur Entwicklung nicht-motorischer Symptome kommen, die aufgrund ihrer mangelnden Spezifität zumeist nicht zur Diagnosestellung führen und daher in der Literatur als „präsymptomatische Zeichen" beschrieben werden. Diese „präsymptomatischen Zeichen" können sich z. B. als eine Funktionseinschränkung des Geruchsinns oder eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung darstellen und beruhen auf einem Befall des Hirnstamms, welcher bereits vor den Basalganglien pathologisch nachweislich betroffen ist.

Die motorischen Symptome der Erkrankung beginnen in sehr frühen und frühen Erkrankungsstadien mit einer einseitigen bzw. im Verlauf leichten beidseitigen Krankheitssymptomatik. In diesen sog. prädiagnostischen Stadien sind die Symptome meist noch sehr dezent ausgeprägt und charakterisieren nicht den klassischen Parkinsonerkrankten. Entsprechend werden sie auch mit den gängigen klinischen Skalen nicht gut erfasst (Donaldson et al., 2012).

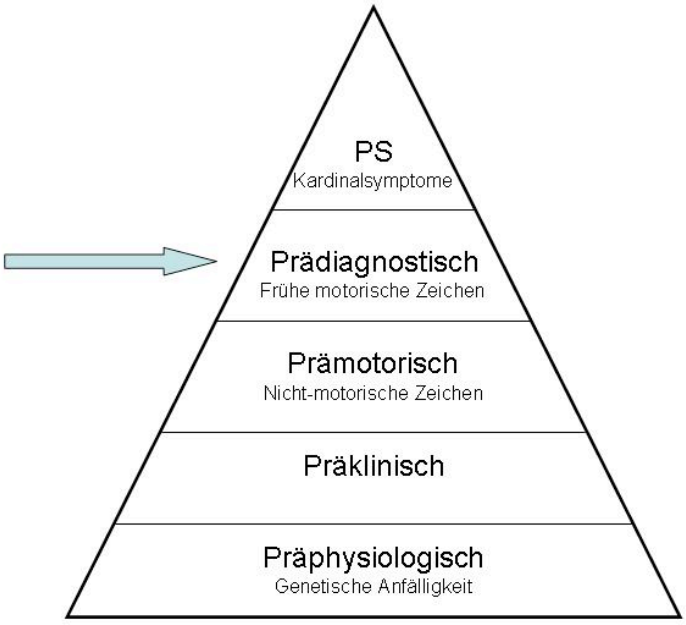


Abb.1: Zusammenfassung der „prä"-Stadien des PS nach Stephenson et al., 2009. Bis zur vollen Ausprägung des PS gibt es die sog. „prä"-Stadien: Bereits präphysiologisch kann eine genetische Prädisposition vorliegen; für in der präklinischen Phase auftretenden Veränderungen findet sich noch kein klinisches Korrelat; im prämotorischen Stadium manifestieren sich nicht-motorische Zeichen wie z. B. ein verminderter Geruchsinn; in der prädiagnostischen Phase sind die ersten frühen motorischen Zeichen klinisch sichtbar; im weiteren Verlauf kommt es zur vollen Ausprägung des PS mit den Kardinalssymptomen Tremor, Rigor, Akinese bzw. Bradykinese und posturale Instabilität (Stephenson et al., 2009).

Die Symptome der prädiagnostischen Stadien können bereits Jahre vor der Krankheitsdiagnose auftreten. Sie haben daher das Potential für zukünftige klinische Skalen als Marker zu dienen (Maetzler und Hausdorff, 2012, siehe Abb. 1).

Es erscheint daher sinnvoll die klinisch-neurologische Untersuchung von Parkinson-Patienten in frühen Erkrankungsstadien auf die Symptome der prädiagnostischen Stadien auszurichten, um Marker zu finden, welche eine frühere Diagnose des PS ermöglichen.

1.2. Rating Skalen

Die Bedeutung von klinischen Untersuchungsverfahren mittels neurologischer Skalen nimmt zu. Mit ihnen ist es möglich, das Voranschreiten einer Erkrankung zu erkennen oder den Erfolg einer Behandlung zu beurteilen. Um ihre besondere Rolle rechtfertigen zu können, müssen diese Untersuchungsverfahren zuverlässig sein.

1.2.1. Rating-Skalen bei dem Parkinsonsyndrom

Das zunehmende Krankheitsverständnis des PS führte dazu, dass immer neue Kriterien gefunden wurden, um die Erkrankung klinisch einschätzen zu können. Während früher vor

allem die Hoehn und Yahr-Skala von Bedeutung war, ist heutzutage die *Unified Parkinsons Disease Rating Skala* (UPDRS) in den Mittelpunkt der klinischen Diagnostik gerückt.

In klinischen Studien werden diagnostische Marker genutzt, welche die Krankheitsstadien sowie den Verlauf von Erkrankungen objektiv abbilden. Ein solcher klinisch-diagnostischer Marker ist bei dem PS z.B. das Symptom Tremor.
Es hat sich jedoch gezeigt, dass die bisherigen Untersuchungsskalen (*Rating*-Skalen) die frühen Erkrankungsstadien des PS nicht ausreichend darstellen können. Es ist daher nötig neue klinisch-diagnostische Marker zu identifizieren. Diese Marker sind jedoch bisher nur ungenügend bekannt oder validiert (Goetz et al., 2003).
Eine wichtige Vorraussetzung für eine erfolgreiche Therapie der Erkrankung mit neuroprotektiven Medikamenten ist der frühzeitige Einsatz dieser. Dies erfordert die frühzeitige Erkennung und Diagnosestellung der Erkrankung (Boll et al., 2011).
Eine neue klinische Skala sollte mit klinisch-diagnostischen Markern arbeiten, damit frühe Erkrankungsstadien erkannt und das PS gegenüber anderen, ähnlichen Krankheiten abgegrenzt werden kann.

Bei der Validierung neuer *Rating*-Skalen werden Vergleichsgruppen, wie z.B. gesunde Kontrollen oder Patienten einer verwandten Erkrankung, herangezogen. Als verwandte Erkrankung für das PS eignen sich daher andere Bewegungsstörungen, wie die atypischen und genetischen Parkinsonsyndrome, sowie Dystonien aufgrund ähnlicher Pathomechanismen, wie der Beteiligung des dopaminergen bzw. extrapyramidalen Systems.

1.2.2. Qualitätskriterien von Skalen

Ein diagnostisches Messinstrument (z.B. eine Skala), welche quantifizierbare Ergebnisse liefert und an psychometrische Exaktheit gebunden ist, sollte die folgenden primären und sekundären Kriterien für Qualität erfüllen (Masur, 2004).
Objektivität (Unabhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher): Eine psychometrische Methode muss objektiv sein, das heißt, die Untersuchungsergebnisse sollten unabhängig von den Rahmenbedingungen sein. Dies bedeutet, dass auch unterschiedliche Untersucher bei einem Test, einer Evaluation oder einer Interpretation zu demselben Ergebnis gelangen sollten (sog. inter-rater Reliabilität).
Reliabilität (dt. Zuverlässigkeit): Dieser Parameter untersucht wie zuverlässig ein Testinstrument die Variablen wiedergibt. Er gibt also tatsächliche Unterschiede einer Untersuchung an. Getestet werden kann dies, wenn man bei einer Testperson denselben Test nach einer gewissen Zeit wiederholt (sog. Re-test-Reliabilität). In der Erwartung, dass alle

anderen Vorraussetzungen sich nicht verändert haben, sollten die Messergebnisse von der ersten und zweiten Untersuchung die gleichen sein.
Validität (dt. Gültigkeit): Eine diagnostische Methode ist valide, wenn sie wirklich die Variablen repräsentiert, welche sie vorgibt zu messen.

Dies sind die drei primären und wichtigsten Qualitätskriterien. Die sekundären Qualitätskriterien, die ein Test ebenfalls erfüllen sollte, sind:
Standardisierung: Informationen und Strukturen müssen als Referenzsystem dienen. Ein solches System muss die Rohwerte auf bestimmte Standardwerte beziehen. Standardisierungen können auf eine ganze Bevölkerung, bestimmte soziale Gruppen oder gegebene Stichproben (Normstichprobe) angewendet werden, je nach Zweck und Umfang der beabsichtigten diagnostischen Maßnahme.
Vergleichbarkeit: Das Vorhandensein einer oder mehrerer paralleler Testformen oder Tests von ähnlicher Validität erleichtert intraindividuelle Schätzungen der Zuverlässigkeit und Gültigkeit.
Ökonomie: Die Kürze der Umsetzung, geringer Materialverbrauch, einfache Realisierung, schnelle und einfache Auswertung und Umsetzung in Gruppen sind die Voraussetzungen für eine ökonomische Anwendung.
Zweckmäßigkeit: Diese bezieht sich auf die Annahme, dass ein diagnostisches Maß von praktischem Nutzen ist und dieses, durch andere bereits bestehende Instrumente, nicht einfach zu ersetzen ist. Weitere wesentliche Kriterien für eine epidemiologische Untersuchung umfassen Einfachheit der Umsetzung, Akzeptanz, Reproduzierbarkeit und Präzision.
Sensitivität: Dieses Kriterium wird definiert durch die Anzahl der Personen, die ein bestimmtes Merkmal aufweisen und durch den Test als positiv entdeckt werden („richtig positiv"), verglichen mit den betroffenen Personen in der Bevölkerung.
Spezifität: Diese ist definiert als die Anzahl der Personen, die ein bestimmtes Merkmal nicht aufweisen und die korrekt als negativ entdeckt werden, verglichen mit der Anzahl der Personen in der Bevölkerung, die nicht von dem Merkmal betroffen sind.
Diese Kriterien sollte eine Skala erfüllen um exakte und quantifizierbare Ergebnisse zu produzieren (Masur, 2004).

1.2.3. Angewandte Skalen beim Parkinsonsyndrom

Hoehn und Yahr-Skala

Diese Skala wurde 1967 entwickelt (Hoehn und Yahr, 1967), 1987 wurde sie modifiziert und wird seitdem zur Einteilung des Schweregrades des PS verwendet.

Sie setzt sich aus einer Skala von null bis fünf Punkten zusammen und ist somit eine recht grobe Skala. Der Schweregrad des PS steigt mit der Punktzahl (siehe Abb.2).

Wert	Krankheitsstadium
0	Keine Krankheitssymptome
1	Auf eine Körperhälfte beschränkte Krankheitssymptome
1,5	Auf eine Seite beschränkte Krankheitssymptome mit Beteiligung des Rumpfes
2	Beidseitige Krankheitssymptome ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts
2,5	Leichte beidseitige Krankheitssymptome mit erhaltenen Haltungsreflexen
3	Leicht bis mäßig stark ausgeprägte, beidseitige Krankheitssymptome, gewisse Standunsicherheit, körperlich nicht hilfsbedürftig
4	Schwere Behinderung, kann noch ohne Unterstützung gehen und stehen
5	Ist ohne Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

Abb. 2: Hoehn & Yahr-Skala. zur Bewertung des Schweregrades des PS.

Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS)

Der 1987 entwickelte UPDRS wird zur Einstufung und zur Bestimmung des Schweregrades des PS verwendet (Fahn et al., 1987). Die Skala besteht aus vier Abschitten, die sich wie folgt aufteilen:

Teil I:	nicht bewegungsassoziierte Störungen und ihre Alltagsrelevanz
Teil II:	bewegungsassoziierte Störungen und ihre Alltagsrelevanz
Teil III:	Untersuchung der Motorik
Teil IV:	motorische Komplikationen

Bei den einzelnen Fragen wird jeweils eine Punktzahl von null bis vier vergeben, wobei null für „keine“ und vier für eine „schwere Symptomatik“ steht. Manche Fragen werden nur mit „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ beantwortet.
Daher ergibt sich insgesamt eine Punktzahl von 199 Punkten, von denen 16 auf Teil I, 52 auf Teil II, 108 auf Teil III und 23 auf Teil IV entfallen (siehe Abb. 23 im Anhang).

2003 wurde von der *Movement Disorder Society* eine Überarbeitung der UPDRS in Auftrag gegeben. Es wurden einige Punkte an der bestehenden Skala kritisiert; unter anderem, dass es ein Problem sei, Patienten in frühen Krankheitsstadien mit Hilfe der UPDRS zu erkennen.

Es wurde diskutiert, die Punktzahlen der Bewertung zu ändern und halbe Punktschritte einzuführen. Die überarbeitete Skala sollte auch sehr milde Symptome in frühen Stadien berücksichtigen (Goetz et al., 2003).

2008 erschien die geplante Veröffentlichung des UPDRS als *Movement Disorder Society*-UPDRS (MDS-UPDRS). Dabei wurden alle Teile der Skala überarbeitet und neue Kriterien eingefügt und alte Kriterien verändert. Um frühe Erkrankungsstadien besser erkennen zu können, wurde die Punkteverteilung im Teil III, welcher die klinisch-motorische Untersuchung darstellt, angepasst. Dabei wurde die Punktverteilung von *mild* (1 Punkt/ dt. mild)/ *moderate* (2 Punkte/ dt. moderat) / *severe* (3 Punkte/ dt. ausgeprägt)/ *marked* (4 Punkte/ dt. stark) zu *slight* (1 Punkt/ dt. leicht) / *mild* (2 Punkte/ dt. mild) / *moderate* (3 Punkte/ dt. moderat) / *severe* (4 Punkte/ dt. ausgeprägt) geändert. Diese Punkteverteilung wurde bei den Kriterien Finger*tapping*, Handbewegungen, Pronations-Supinations-Bewegungen der Hand, Beinbeweglichkeit, posturale Instabilität, Körperhaltung und Gangbild eingefügt. Diese Bewertung hatte zum Ziel, dass vor allem Patienten in frühen Erkrankungsstadien mehr Punkte erreichen und somit besser erkannt werden. Für die Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ergab die neue Skala ähnliche Ergebnisse wie zuvor, da die Stufen *severe* und *marked* nahezu gleichzusetzen sind (Goetz et al., 2008).

Schwab und England-Skala

Die Schwab und England-Skala wurde 1969 entwickelt, modifiziert und wird seitdem zur Beurteilung der Fähigkeit des Patienten benutzt, sich im normalen Alltagsleben zurechtzufinden (Schwab und England, 1969). Sie kann für eine Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt werden.

Die Skala nimmt Werte von 0-100 % an, wobei 0 % für einen bettlägerigen Patienten steht, bei dem die vegetativen Funktionen ausgefallen sind und 100 % für einen Patienten, der in seinem Alltag vollkommen unabhängig ist (siehe Abb. 23 UPDRS im Anhang).

1.3. Dystonien

1.3.1. Allgemein

Ein weiteres Beispiel einer Bewegungsstörung sind Dystonien. Sie stellen eine verwandte Erkrankung zu dem PS aufgrund ähnlicher Pathomechanismen dar und eignen sich daher als Vergleichsgruppe in klinischen Untersuchungen zur Validierung neuer *Rating* Skalen. Sie zeichnen sich im Gegensatz zum PS durch eine hyperkinetische Symptomatik aus.

Die Dystonien äußern sich bei den Patienten durch unwillkürliche, anhaltende und phasische Muskelkontraktionen, die sich in drehenden und schraubenden Bewegungen sowie Haltungsanomalien äußern. Diese Bewegungen können von einem Tremor begleitet werden, welcher dann als dystoner Tremor bzw. Tremor bei Dystonie bezeichnet wird (Schmidt et al., 2008).

Die Dystonien lassen sich nach ätiologischen und klinischen Kriterien unterteilen (siehe Tab.1). Generell kann man sagen, dass es sich hierbei um eine klinisch und genetisch sehr heterogene Gruppe handelt. Ätiologisch lassen sich primäre und sekundäre Formen unterscheiden. Bei den primären Formen treten neben der Dystonie und einem eventuell vorhandenen Tremor keine weiteren Symptome auf, insbesondere kein Parkinsonismus mit Bradykinese im oben definierten Sinn, Rigor oder posturale Instabilität. Die Ursachen sind entweder genetischer oder unbekannter Genese. Bei den sekundären Formen tritt die Dystonie als Begleitsymptom bei einer anderen Erkrankung, wie z.B. der Chorea Huntington oder des M. Wilson, auf. Außerdem können diese ebenfalls nach Medikamenteneinnahme, Infektionen oder Traumata auftreten. Zusätzlich lassen sich die „Dystonie plus"-Formen abgrenzen. Bei diesen handelt es sich um Dystonieformen, die mit anderen Bewegungsstörungen einhergehen, sich allerdings nicht im Rahmen einer sekundären Dystonie erklären lassen. Schließlich gibt es auch psychogene Formen.
Klinisch lassen sich die Dystonien nach dem Erkrankungsalter und der topischen Symptomverteilung aufteilen. Bei dem Erkrankungsalter unterscheidet man zwischen einem frühen (Alter <26 Jahre) und einem späten Erkrankungsalter (Alter >26 Jahre). Bei der topischen Symptomverteilung unterscheidet man fokale, segmentale, multifokale und generalisierte Dystonieformen (Schmidt et al., 2008).

Ätiologisch	Primär	
	Sekundär	
Klinisches Merkmal	Erkrankungsalter	Früh (< 26 Jahre)
		Spät (> 26 Jahre)
	Topische Symptomverteilung	Fokal (isoliert)
		Segmental (benachbart)
		Multifokal (zwei nicht benachbarte Dystonien)
		Generalisiert (multifokale und segmentale Dystonien)

Tab. 1: Klassifikation der Dystonien. (nach Schmidt et al., 2008)

1.3.2. Dystonieformen

Cervicale Dystonie

Die cervicale Dystonie, auch als Torticollis spasmodicus bezeichnet, entsteht durch die Kontraktionen von Halsmuskeln, z. B. des M. sternocleidomastoideus, des oberen Trapeziusanteils und des M. splenius capitis. Diese führen zu einer unwillkürlichen Schiefstellung oder Drehung des Kopfes (Tarsy und Simon, 2006).

Blepharospasmus

Die bekannteste kraniale Dystonie ist der Blepharospasmus. Er zeichnet sich durch eine ein- oder meist beidseitige Verkrampfung des M. orbicularis occuli, eine erhöhte Blinkfrequenz, „erzwungenes" Augenschließen und erschwertes Augenöffnen aus. Typische Auslöser sind grelles Licht, Lesen oder Auto fahren. Diese Verkrampfungen können im schlimmsten Fall zu einer funktionellen Blindheit führen (Tarsy und Simon, 2006).

Schreibkrampf

Der Schreibkrampf gehört zu den Aufgaben-spezifischen Dystonien der Extremitäten. Er zeichnet sich durch eine beim Schreiben oder bereits beim Fassen des Stiftes ausgelöste Verkrampfung der Handmuskulatur aus, so dass das Schreiben erschwert bzw. unmöglich wird (Tarsy und Simon, 2006).

1.4. Ziele und Fragestellung der Arbeit

Die zurzeit benutzten *Rating* Skalen zur Charakterisierung und Objektivierung des Schweregrades des PS sind nicht ausreichend dafür geeignet, die sehr frühen und frühen Stadien der Erkrankung mit ihren subtilen motorischen Zeichen zu identifizieren. Um neuroprotektive Medikamente, sobald diese entwickelt sind, gezielt einsetzen zu können, ist es jedoch nötig, diese Erkrankungsstadien rechtzeitig erkennen zu können.
Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist es daher, Zeichen zu identifizieren und zu untersuchen, die für eine neue Skala zur Erkennung der frühen Stadien des PS in Frage kommen. Hierfür wurden Parkinson-Patienten mit Kontrollgruppen, wie Dystonie-Patienten und gesunden Kontrollen, verglichen und hinsichtlich folgender Fragestellungen untersucht:

1. Gibt es Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und den Kontrollgruppen bei bestimmten, zum Teil subtilen, motorischen Merkmalen in der klinisch-neurologischen Untersuchung?

2. Zeigen sich Unterschiede in der Untersuchung von Schreibanalysen von Parkinson-Patienten und den Kontrollgruppen?

2. Studienteilnehmer, Material und Methoden

2.1. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer

Seit 2005 wurden 504 Studienteilnehmer in das „GENEPARK"-Projekt der Universität zu Lübeck eingeschlossen. Dieses Projekt hat zum Ziel, Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden zu untersuchen, um neue Erkenntnisse über das PS zu erhalten.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation zur Untersuchung der frühklinischen motorischen Zeichen wurden seit November 2008 82 Studienteilnehmer gesondert untersucht. Darunter waren 25 Parkinson-Patienten, 31 Dystonie-Patienten und 26 gesunde Kontrollpersonen. Die Parkinson-Patienten befanden sich in frühen Erkrankungsstadien des PS. Als frühe Erkrankungsstadien wurden in dieser Arbeit Hoehn und Yahr Stadien 1 - 2,5 definiert. Die Dystoniepatienten unterteilten sich in 23 Patienten mit einer cervikalen Dystonie, sechs Patienten mit einer segmentalen Dystonie und zwei Patienten mit einem Schreibkrampf (siehe Tab. 2).
Wird in dieser Arbeit von Probanden gesprochen, so handelt es sich immer um alle teilnehmenden Probanden, also die Parkinson- und Dystonie-Patienten, sowie die gesunden Kontrollen.

Die Parkinson-Patienten wurden in Lübeck und Hamburg untersucht. In Lübeck konnten die Patienten aus der neurologischen Poliklinik der Universität eingeschlossen werden, außerdem wurden Patienten aus der Praxis von Herrn Dr. Reichel überwiesen. Zusätzlich konnten Patienten aus der universitären Ambulanz von Herrn PD Dr. Buhmann in Hamburg Eppendorf rekrutiert werden.
Die Dystonie-Patienten wurden aus der Sprechstunde der neurologischen Poliklinik in Lübeck eingeschlossen.
In den jeweiligen Einrichtungen wurden die Patienten um ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie befragt.

Die Kontrollpersonen konnten über Aushänge in der Universität zu Lübeck und der Stadtbibliothek rekrutiert werden und bekamen für ihre Studienteilnahme eine Unkostenerstattung von 25 Euro zuzüglich entstandener Fahrtkosten.
Alle Studienteilnehmer nahmen freiwillig und nach ausführlicher Aufklärung an der Studie teil.

	Parkinson	Dystonien			Kontrollen	Gesamt
Anzahl	26	31			25	82
Prozent	30,5%	37,8%			31,7%	100%
Unter-gruppen	/	cervikale Dystonie n=23	segmentale Dystonien n=6	Schreibkrämpfe n=2	/	/

Tab. 2: Teilnehmergruppen. Einteilung der Teilnehmer in Parkinson-Patienten, Dystonie-Patienten und gesunde Kontrollen.

2.2. Untersuchung

Alle Studienteilnehmer wurden im Beisein von neurologischen Bewegungsspezialisten der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck untersucht (Untersuchungsablauf siehe Abb. 3).

Hierbei handelte es sich um neurologische Fachärzte (Prof. Dr. Christine Klein, PD Dr. Johann Hagenah) und ein Team aus Assistenzärzten (PD Dr. Norbert Brüggemann, Dr. Julia Graf, Dr. Meike Kasten, Dr. Alexander Schmidt, PD Dr. Susanne Schneider, Dr. Vera Tadic).

Einschlusskriterium war sowohl bei den Parkinson- als auch Dystonie-Patienten eine primäre Krankheitsursache. Ausschlusskriterium war bei den Parkinson-Patienten das Vorliegen einer „atypischen Erkrankung“ sowie eine positive Familienanamnese für ein Parkinson-Syndrom.

Bei den Kontrollen führten das Vorliegen einer anderen neurologischen Krankheit, sowie das Vorliegen von Risikofaktoren für ein PS zum Ausschluss.

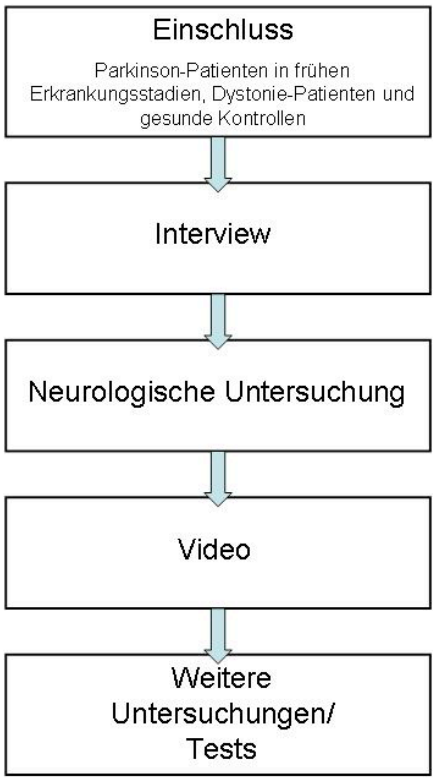


Abb. 3: Flussdiagramm des Untersuchungsablaufes.

2.3. Untersuchung der Parkinson-Patienten und der Kontrollen

Die Untersuchung der Parkinson-Patienten sowie der Kontrollprobanden erfolgte anhand eines festgelegten Skriptes, das von der Ethikkommission (Aktenzeichen 04-155 vom 09.11.2004 und Aktenzeichen 07-113 vom 02.10.2007) bewilligt wurde.

2.3.1. Interview und neurologische Untersuchung

Zu Beginn der Untersuchung wurde eine allgemeine Befragung durchgeführt.

Alter und Symptome zum Krankheitsbeginn wurden erfragt, sowie der Zeitpunkt der Diagnosestellung. Außerdem mussten die Patienten präzise beantworten, welche Symptome seit wann auftraten. Sie wurden zusätzlich befragt, ob spezifische Krankheitsstörungen wie z.B. Stürze, Halluzinationen oder Synkopen auftraten. Die Patienten sollten angeben, welche die primär betroffene Körperhälfte sei und ob sich dies seit Krankheitsbeginn verändert hatte. Die Patienten wurden in klinische Typen wie Tremor dominant, akinetisch-rigide, gemischt oder cerebellär eingeteilt.

Es wurde das Ansprechen auf Levodopa sowie der Krankheitsverlauf (stabil/ progredient) dokumentiert. Des Weiteren wurden motorische Komplikationen sowie autonome und psychiatrische Symptome abgefragt.

Die gesunden Kontrollen beantworteten entsprechend die Fragen zu autonomen und psychiatrischen Symptomen.

Beide Gruppen, die Parkinson-Patienten und die gesunden Kontrollen, wurden anhand der Hoehn und Yahr-Skala, der Unified *Parkinsons Disease Rating Scale* (UPDRS) sowie der Schwab- und England-Skala untersucht und eingestuft. Wie bereits erwähnt, entstand zeitnah eine Überarbeitung des UPDRS (Goetz et al., 2008). Bei den untersuchten Probanden der vorliegenden Studie wurde die Version von 2003 verwendet.
Beide Gruppen wurden nach der Dauermedikation, möglichen vorliegenden Risikofaktoren des PS, wie Depressionen, Kopftraumen, Neuroleptikaeinnahme, professionelle Benutzung von Pestiziden und Benutzung von Pestiziden im Garten, sowie nach dem Nikotin- und Koffeinkonsum gefragt.
Ferner wurde bei beiden Gruppen eine allgemeine Anamnese zu bestehenden Krankheiten, Operationen und weiteren Besonderheiten, sowie eine Familien- und Sozialanamnese durchgeführt.

Video

Alle Patienten und gesunden Kontrollen wurden anhand eines festgelegten Videoprotokolls gefilmt (siehe Abb. 24 Videoprotokoll im Anhang). Dieses Video diente im Anschluss an die Untersuchung zur Bewertung und Beurteilung der Probanden nach der im Rahmen dieser Dissertation entworfenen Liste besonderer klinischer Merkmale (siehe Abb. 4). Die Beurteilung erfolgte durch einen Experten für Bewegungsstörungen.

Liste besonderer klinischer Merkmale

Für die Untersuchung der Patienten und Kontrollen wurde im Rahmen dieser Dissertation eine Liste mit besonderen klinischen Merkmalen entworfen. Diese umfasst Kriterien, die als frühe motorische Zeichen des PS vermutet werden. Mit Hilfe der Liste wurde das Video nach der Untersuchung analysiert. In den einzelnen Punkten der Liste wurden die frühmotorischen Zeichen abgefragt und teilweise nach Intensität bewertet, wie es auch in dem UPDRS Verwendung findet. Die Intensität wurde auf den Stufen leicht, leicht bis mäßig, ausgeprägt und stark angegeben (siehe Abb. 4).

Liste besonderer klinischer Merkmale

1. Hat der Patient einen einseitigen Schultertiefstand?

   □ Nein [0 Punkte] Ja □ Rechts / □ Links 1 Punkt]

   Tiefstand in cm:_____

2. Hat der Patient ein reduziertes Schulterzucken (shoulder shrug) auf einer Körperseite?

   □ Nein [0 Punkte] Ja □ Rechts / □ Links [1 Punkt]

3. Hat der Patient ein reduziertes Armmitschwingen?

   A. Beim Stehen (während des axialen Rigortests):

   □ Nein [0 Punkte]

   Ja
   □ Rechts [1 Punkt]
   Ausprägung:
   □ Leicht,erkennbar nur durch Vergleich mit der anderen Seite [1 Punkt]
   □ Leicht bis Mäßig [2 Punkte]
   □ Ausgeprägt, der volle Bewegungsumfang bleibt erhalten [3 Punkte]
   □ Stark, Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen [4 Punkte]

   □ Links [1 Punkt]
   Ausprägung:
   □ Leicht, erkennbar nur durch Vergleich mit der anderen Seite [1 Punkt]
   □ Leicht bis Mäßig [2 Punkte]
   □ Ausgeprägt, der volle Bewegungsumfang bleibt erhalten [3 Punkte]
   □ Stark, Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen [4 Punkte]

   B. Beim Laufen:

   □ Nein [0 Punkte]

   Ja
   □ Rechts [1 Punkt]
   Ausprägung:
   □ Leicht, erkennbar nur durch Vergleich mit der anderen Seite [1 Punkt]
   □ Leicht bis Mäßig [2 Punkte]
   □ Ausgeprägt, der volle Bewegungsumfang bleibt erhalten [3 Punkte]
   □ Stark, Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen [4 Punkte]

   □ Links [1 Punkt]
   Ausprägung:
   □ Leicht, erkennbar nur durch Vergleich mit der anderen Seite [1 Punkt]
   □ Leicht bis Mäßig [2 Punkte]
   □ Ausgeprägt, der volle Bewegungsumfang bleibt erhalten [3 Punkte]
   □ Stark, Schwierigkeiten beim Ausführen von Bewegungen [4 Punkte]

Armhaltung:
□ Passiv/ lahm
□ gebeugt
□ adduziert

4. Tremor

4.1 Tremorprovokation (Arme nach vorne halten) vorhanden?

□ Nein [0 Punkte]

Ja
□ Rechts [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]

□ Links [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]

4.2 Supinations-Pronationstremor der Arme vorhanden?

□ Nein [0 Punkte]

Ja
□ Rechts [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]

□ Links [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]

4.3 Fingertremor (Finger II-V) vorhanden?

□ Nein [0 Punkte]

Ja
□ Rechts [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]
Welcher Finger: _____

□ Links [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]
Welcher Finger: _____

4.4 Daumentremor vorhanden?

□ Nein [0 Punkte]

Ja
□ Rechts [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]

□ Links [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]

Art des Temors:
□ Pillendreher-Komponente (klassisch)
□ Daumenabduktion

4.5 Beintremor vorhanden?

□ Nein [0 Punkte]

Ja
□ Rechts [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]

□ Links [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]

4.6 Fußtremor vorhanden?

□ Nein [0 Punkte]

Ja
□ Rechts [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]

□ Links [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]

4.7 Zehentremor vorhanden?

□ Nein [0 Punkte]

Ja
□ Rechts [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]
Welche Zehe:_____

□ Links [1 Punkt]
Ausprägung:
□ Leicht [1 Punkt]
□ Geringe oder mäßige Amplitude, nicht durchgängig [2 Punkte]
□ Mäßige Amplitude, ständig vorhanden [3 Punkte]
□ Ausgeprägte Amplitude, für Patienten störend [4 Punkte]
Welche Zehe:_____

5. Striatale Großzehe in Ruhe oder beim Laufen auftretende nach oben stehende Zehe

□ Nein [0 Punkte]

Ja
□ Rechts [1 Punkt]
□ Links [1 Punkt]
□ In Ruhe
□ Beim Laufen

6. Fingertapping

   Der Patient soll versuchen die Finger mindestens 7,5 cm weit zu öffnen.

   Wie oft _____ in 60 sec/min rechts

   Wie oft _____ in 60 sec/min links

Abb. 4: **Liste besonderer klinischer Merkmale.**

Die verschiedenen Fragen befassten sich mit einem einseitigen Schultertiefstand, welcher sich durch das Tieferstehen einer Schulter auszeichnet. Es wurde des Weiteren das Auftreten eines reduzierten bzw. verzögertem Schulterzucken („*shoulder shrug*“) untersucht, welches bei der Elevationsbewegung der Schultern in Richtung der Ohren auftritt. Die Probanden wurden im Stehen und beim Laufen auf einen reduzierten Armschwung untersucht (siehe Abb. 5).

Abb. 5: Reduzierter Armschwung im Stehen/ axialer Rigortest. Bei dem axialen Rigortest wird der Oberkörper des Patienten von dem hinter ihm stehenden Untersucher bewegt und die Arme in leichte Pendelbewegungen versetzt. Das Ausmaß der Pendelbewegungen wird im Seitenvergleich beurteilt. Im dargestellten Bild zeigt sich ein reduzierter Armschwung rechts. (Die Abb. wurde freundlicherweise von Dr. A. Schmidt zur Verfügung gestellt.)

Es wurde außerdem das Auftreten eines Tremores jeglicher Art untersucht. Beim barfuß laufen wurde das Auftreten einer striatalen Großzehe untersucht. Eine striatale Großzehe

weist auf eine Läsion der Basalganglien hin. Gelegentlich kann sie spontan oder bei Bewegung auftreten, dabei nimmt die Zehe eine Dorsalextensionsstellung ein. Zuletzt wurde die Zahl der pro Minute erreichten Finger*tappings* untersucht. Dabei sollten die Probanden eine Minute lang Zeigefinger und Daumen aufeinander tippen und zwischen den Berührungen die Finger mindestens 7,5 cm voneinander entfernen.

Die Auswertung der einzelnen Punkte der Liste (siehe Abb. 4) erfolgte angelehnt an die UPDRS. Für ein vorhandenes Symptom wurde jeweils ein Punkt vergeben, wenn z. B. der Proband in Frage 1 einen rechtsseitigen Schultertiefstand aufwies, bekam er einen Punkt. Falls ein Kriterium beidseitig auftrat, wie z. B. ein beidseitig reduzierter Armschwung, bekam der Proband zwei Punkte. Die Ausprägung wurde mit „leicht" – ein Punkt, „gering" – zwei Punkte, „mäßig" – drei Punkte und „ausgeprägt" – vier Punkte bewertet. Trat ein Symptom beidseitig auf, wurde die Ausprägung für jede Seite einzeln angegeben. Somit konnte eine Punktzahl von null bis 94 Punkten erreicht werden. Der Schweregrad des Schultertiefstandes und die Häufigkeit des Finger*tappings* wurden als absolute Zahlen aufgeführt.

2.3.2.Weitere Untersuchungen

Spiralen

Die Probanden sollten bei dieser Untersuchung die sogenannten Archimedes-Spiralen (Fahn et al., 1993; siehe Abb. 25 im Anhang) mit der dominanten Hand ausfüllen, wobei weder die Hand noch der Ellenbogen abgestützt werden durften. Die nicht-dominante Hand wurde dabei am Ellenbogen aufgesetzt und die Hand locker geöffnet. Dies diente dazu, etwaige Spiegelbewegungen oder *overflow*–Bewegungen zu erkennen.

Die schneckenförmigen Spiralen wurden in zwei Schritten im Schwierigkeitsgrad erhöht (siehe Abb. 25 im Anhang). Bewertet wurden die Spiralen mittels der Tremor *Rating*-Skala nach Fahn, Tolosa und Marin, welcher folgende Punktverteilung vorsieht (Fahn et al., 1993):

0 Punkte	Normal.
1 Punkt	Leichter Tremor. Die Linien werden gelegentlich übermalt.
2 Punkte	Moderater Tremor oder die Linien werden häufig übermalt.
3 Punkte	Die Aufgabe wird mit großer Schwierigkeit bewältigt– viele Fehler.
4 Punkte	Nicht in der Lage, die Spiralen zu malen.

Diese Bewertung wurde für jede Spirale einzeln durchgeführt, dass heißt insgesamt sechs Mal pro Proband. Damit konnten die Probanden eine Punktzahl zwischen null und 24 Punkten erreichen.

Schriftproben

Bei der Schriftprobe war es die Aufgabe des Probanden innerhalb eines freien Feldes ohne Orientierungslinien dreimal untereinander den Satz „Die Wellen schlagen hoch." zu schreiben (Abb. 26 im Anhang).
Bewertet wurde hier, wie groß die Buchstaben des ersten und des letzten „W" ausfielen. Außerdem wurde die Länge des ersten und letzten Satzes miteinander verglichen.
Zusätzlich wurden die Schriftproben unabhängig von drei Ärzten bewertet und den Gruppen Parkinson, Dystonie oder Kontrolle zugeordnet, ohne dass die Ärzte über die Diagnose in Kenntnis gesetzt wurden (verblindet).

2.4. Untersuchung der Dystonie-Patienten

Die Untersuchung der Dystonie-Patienten erfolgte nach einem anderen Schema, welches auf die spezifischen Krankheitssymptome der Dystonie abgestimmt war. Dabei wurde besonders auf differentialdiagnostisch ähnliche Symptome zwischen der Dystonie und dem PS geachtet.

2.4.1. Neurologische Untersuchung

Dystonia Intake-Form

Zuerst wurden die Patienten mit dem *Dystonia Intake-Form* eingestuft (Abb. 27 im Anhang). In diesem Fragebogen werden das Erkrankungsalter, die Krankheitsausbreitung, assoziierte Faktoren (wie Risikofaktoren, das Ansprechen auf Levodopa, etc.), die Anamnese (Traumen, Infektionen, etc.), die Familienanamnese hinsichtlich Bewegungsstörungen, die Herkunft und eine Klassifikation der Dystonie (primär, sekundär, etc.) abgefragt.

Beurteilungsskala für die idiopathische Torsionsdystonie

Mittels dieser Beurteilungsskala für die idiopathische Torsionsdystonie wurden die Patienten hinsichtlich der Erkrankungsschwere eingeteilt (Burke et al., 1985; Abb. 28 im Anhang).
Die Skala setzt sich aus zwei Teilen zusammen. In Teil I, der „Behinderungsskala", wird mittels einer Punktzahl zwischen null bis maximal fünf Punkten die Alltagstauglichkeit des Patienten bestimmt. Maximal kann eine Punktzahl von 30 Punkten erreicht werden.

In Teil II, der „Skala zur Erfassung des motorischen Schweregrads der Dystonie“, wird das Augenmerk auf die motorische Funktion des Patienten gelegt und es werden die einzelnen Körperteile betrachtet. Bei dieser Betrachtung wird ein Provokationsfaktor von null bis vier Punkten ermittelt, der dann mit einem Schwerefaktor, der bei den einzelnen Körperteilen unterschiedlich ist, multipliziert wird. Die verschiedenen Körperteile bekommen dadurch in diesem Test eine unterschiedliche Gewichtung, so dass maximal eine Punktzahl von 150 Punkten erreicht werden kann.

Video und Liste besonderer klinischer Merkmale

Die Auswertung der aufgenommen Videos erfolgte nach den gleichen Kriterien wie bei den anderen Probanden, also den Patienten mit einem PS und den gesunden Kontrollen.

2.4.2. Weitere Untersuchungen

Spiralen und Schriftprobe

Die Spiralen und die Schriftprobe wurden genau wie bei den restlichen Probanden, PS und gesunden Kontrollen, durchgeführt.

2.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics 20 (IBM Software, Ehningen) und mit Prism 4.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Die Berechnungen erfolgten mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson für nicht normalverteilte Variablen und für ordinalskalierte oder nicht normalverteilte Variablen die Rangkorrelation nach Spearman. Zum Vergleich von mehreren Gruppen wurden der *one-way* ANOVA und als post-hoc-Test der Bonferroni-Test verwendet. Um zwei Gruppen miteinander zu vergleichen wurde für unabhängige Parameter der T-Test verwendet. Für Vergleiche innerhalb der Gruppen, also für gepaarte Parameter, wurde der gepaarte T-Test genutzt.
Als signifikant ist ein Testergebnis anzusehen, wenn p kleiner 0,05 sowie als hoch signifikant, wenn p kleiner als 0,01 ist.

3. Ergebnisse

Insgesamt konnten 82 Probanden in die vorliegende Dissertation eingeschlossen werden. Davon waren 25 Parkinson-Patienten, 31 Dystonie-Patienten und 26 gesunde Kontrollen. Ursprünglich waren 31 Parkinson-Patienten, 38 Dystonie-Patienten und 31 gesunde Kontrollen eingeschlossen worden. Aufgrund fehlender Daten und nachträglicher Ausschlusskriterien konnten nicht alle dieser Probanden in die endgültige Auswertung einbezogen werden.

3.1. Deskriptive Statistik – Geschlecht, Alter und Erkrankungsalter

Es wurden insgesamt 49 Frauen und 33 Männer untersucht, darunter zeigte sich eine Verteilung von zwölf weiblichen und 13 männlichen Parkinson-Patienten, 23 weiblichen und acht männlichen Dystonie-Patienten sowie 14 weiblichen und zwölf männlichen gesunden Kontrollen. Die Geschlechtsverteilung war zwischen den Gruppen vergleichbar (p=0,105, siehe Tab. 3).

Das Alter der Probanden lag im Mittel bei 61,06±11,14 Jahren, mit einem Minimum von 34 und einem Maximum von 87 Jahren. Im Mittel lag das Alter bei den Parkinson-Patienten bei 64,36±8,41 Jahren, bei den Dystonie-Patienten bei 57,87±12,15 Jahren und bei den gesunden Kontrollen bei 61,69±11,53 Jahren. Die Altersunterschiede zwischen den Gruppen waren mit p=0,089 nicht signifikant (siehe Tab. 3; Abb. 29 im Anhang).

Bei den Parkinson-Patienten traten die ersten Krankheitssymptome im Durchschnitt in einem Alter von 59,60±9,42 Jahren auf, das niedrigste Alter lag bei 42 und das höchste bei 75 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 4,8 Jahren. Bei den Dystonie-Patienten traten die ersten Symptome durchschnittlich mit einem Alter von 46,57±15,79 Jahren auf, das niedrigste Alter lag bei 18 und das höchste bei 76 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 11,17 Jahren (siehe Tab. 3).

Die Krankheitssymptome begannen bei den Parkinson-Patienten neunmal auf der linken und fünfmal auf der rechten Seite, bei drei Patienten konnte keine Seitenangabe gemacht werden. Bei acht Patienten wurden als Initialsymptome generalisierte Symptome wie Kraftlosigkeit, Gehprobleme und Muskelschmerzen angegeben. Die Patienten bei denen eine Seitenangabe vorhanden war, waren alle Rechtshänder.

Merkmale		Parkinson	Dystonie	Kontrollen
Geschlecht	weiblich	12	23	14
	männlich	13	8	12
Alter	Mittelwert	64,36±8,41	57,87±12,15	61,69±11,53
	Minimum	43	36	34
	Maximum	76	84	87
Erkrankungsalter	Mittelwert	59,60±9,42	46,57±15,79	/
	Minimum	42	18	/
	Maximum	75	76	/
Anzahl		25	31	26

Tab. 3: Klinische und demografische Daten. Klinische und demografische Daten der Untersuchungsgruppen mit Geschlechtsverteilung, Alter und Erkrankungsalter der Parkinson- und Dystonie-Patienten und der gesunden Kontrollen.

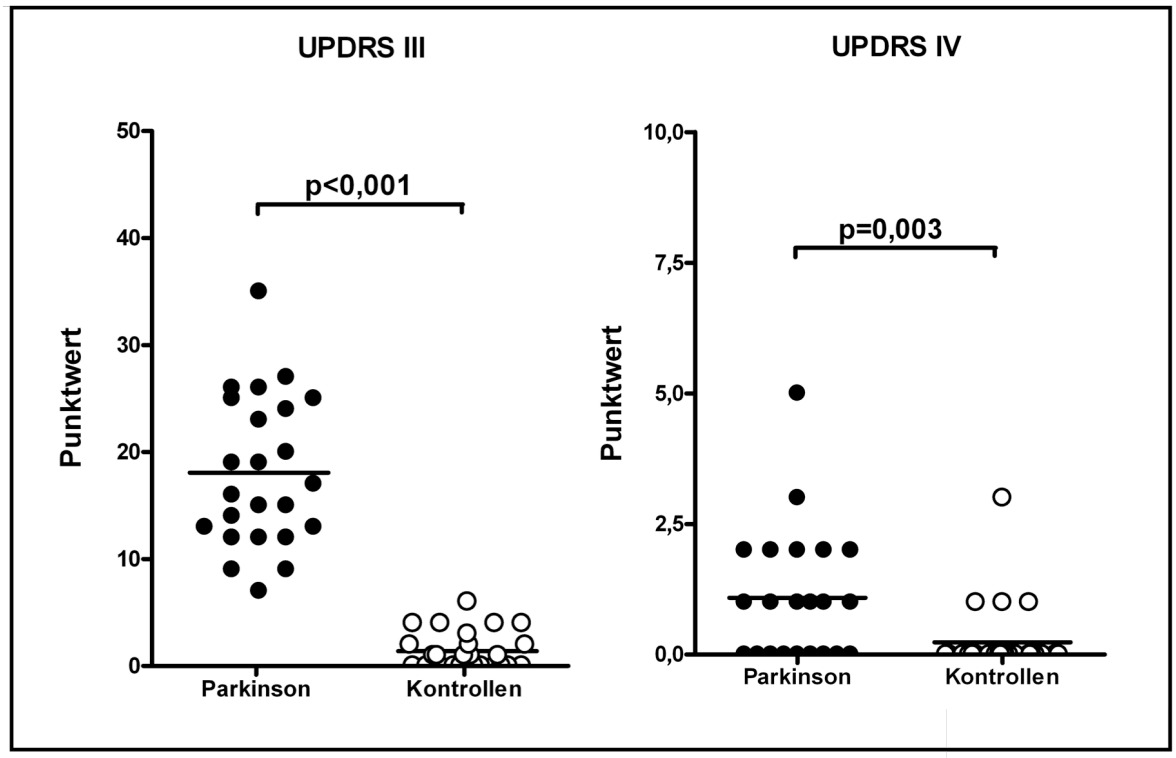
3.2. Klinische Tests: Hoehn und Yahr-Skala, UPDRS und Dystonia Intake-Form

Die Parkinson-Patienten sowie die gesunden Kontrollen wurden mittels Hoehn und Yahr-Skala und UPDRS untersucht. Es werden zuerst die motorischen Abschnitte der UPDRS und dann ergänzend die restlichen Abschnitte dargestellt. Der *Dystonia Intake-Form* wurde zur Untersuchung der Dystonie-Patienten angewandt.

In der Hoehn und Yahr-Skala zeigten die Parkinson-Patienten eine Verteilung von 16 % im Stadium 1, 16 % im Stadium 1,5, 52 % im Stadium 2 und 16 % im Stadium 2,5.

In Teil III der UPDRS zeigten die Parkinson-Patienten einen Mittelwert von 18,04±7,05 Punkten bei einem Minimum von 7 und einem Maximum von 35 Punkten. Die gesunden Kontrollen erreichten einen Mittelwert von 1,38±1,75 Punkten bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 6 Punkten. Die Verteilung stellte sich mit $p<0,001$ als hoch signifikant verschieden dar (siehe Abb. 6).

In Teil IV der UPDRS wiesen die Parkinson-Patienten einen Mittelwert von 1,09±1,24 Punkten mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 5 Punkten auf. Die gesunden Kontrollen lagen im Mittel bei 0,23±0,65 Punkten mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 3 Punkten. Die Verteilung stellte sich mit p=0,003 als hoch signifikant verschieden dar (siehe Abb. 6).



2

Abb. 6: Punktverteilung UPDRS Teil III und IV. Punktverteilung UPDRS Teil III (links) und Teil IV (rechts) von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen. Sowohl in der UPDRS III als auch UPDRS IV zeigten die Parkinson-Patienten eine signifikant höhere Punktzahl im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

In Teil I der UPDRS wurde für die Parkinson-Patienten ein Mittelwert von 1,76±1,59 Punkten bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 6 Punkten dokumentiert. Die gesunden Kontrollen erreichten einen Mittelwert von 0,77±1,28 Punkten mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 6 Punkten. Diese Verteilung stellte sich mit p=0,017 als signifikant verschieden dar (siehe Abb. 7).

In Teil II der UPDRS zeigten die Parkinson-Patienten einen Mittelwert von 6,4±4,98 Punkten mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 21 Punkten. Die gesunden Kontrollen lagen mit dem Mittelwert bei 0,31±0,68 Punkten bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 2 Punkten. Die Verteilung dieser Werte stellte sich mit p<0,001 als hoch signifikant verschieden dar (Abb. 7).

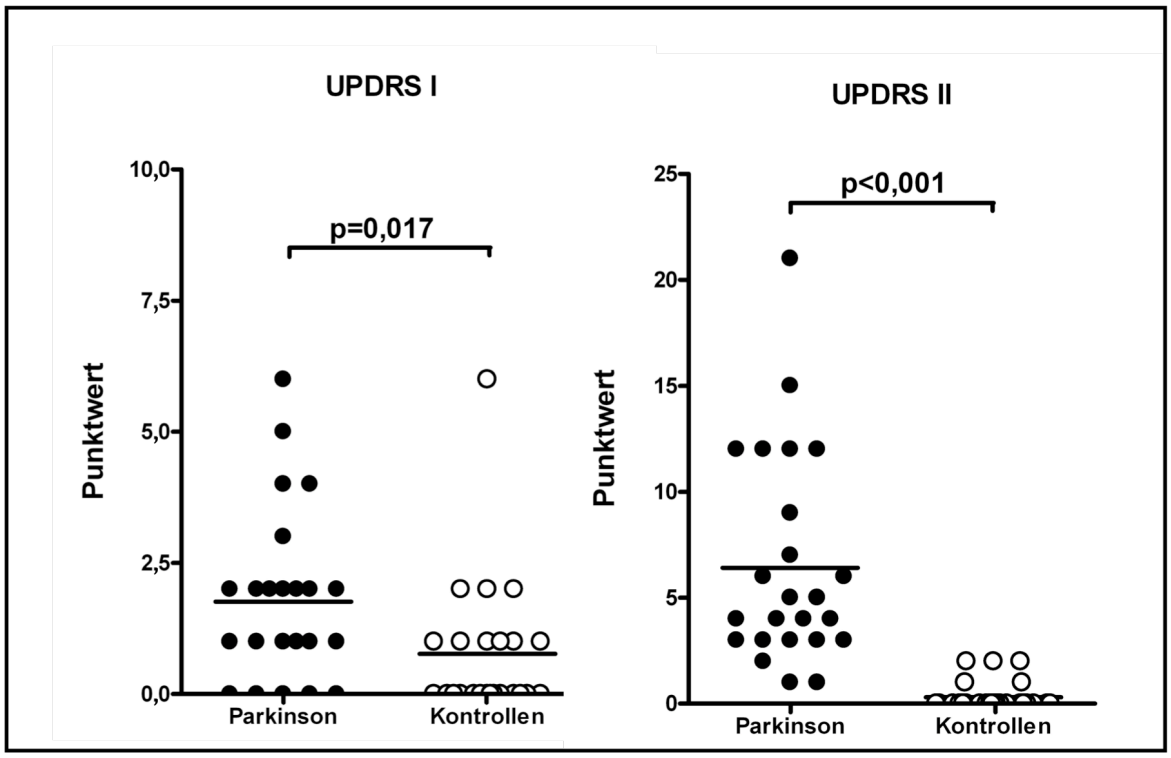


Abb. 7: Punktverteilung UPDRS Teil I und II. Punkverteilung UPDRS Teil I (links) und Teil II (rechts) von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen. Sowohl in der UPDRS I als auch UPDRS II zeigten Parkinson-Patienten eine signifikant höhere Punktzahl im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

Insgesamt erreichten die Parkinson-Patienten eine signifikant höhere Punktzahl von im Mittel 27,88±9,98 Punkten als die gesunden Kontrollen mit im Mittel 2,80±2,48 Punkten ($p<0,001$; siehe Abb. 8).

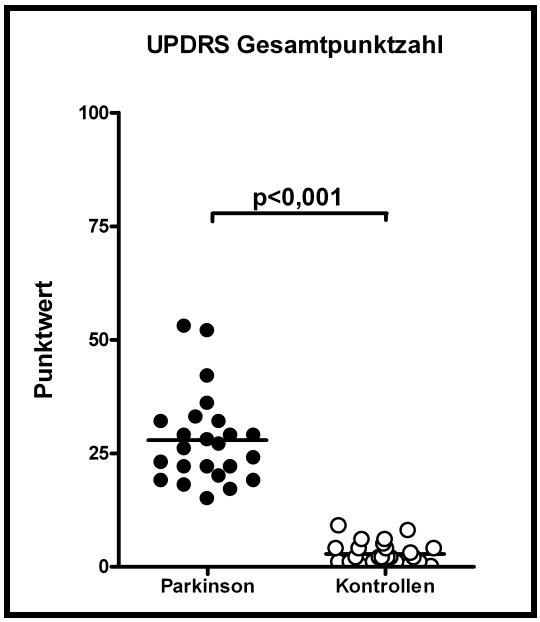


Abb. 8: Gesamtpunktzahl auf der UPDRS. Gesamtpunktzahl UPDRS von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen. Parkinson-Patienten zeigten eine signifikant höhere Gesamtpunktzahl auf der UPDRS im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

Auf der Skala nach Schwab und England wiesen die Parkinson-Patienten Werte zwischen 70-100 %, im Durchschnitt 91,3±7,57% auf. Bei zwei Patienten fehlten die Daten.

Die Dystonie-Patienten zeigten in der *Dystonia Intake-Form* Teil 1 einen Mittelwert von 1,97±2,44 Punkten mit einem Minimum bei 0 und einem Maximum bei 8 Punkten.
In Teil 2 erreichten sie im Mittel einen Wert von 6,73±3,77 Punkten, mit einem Minimum bei 1 Punkt und einem Maximum von 18 Punkten.
Insgesamt wurde für die Dystonie-Patienten ein mittlerer Punktewert von 8,74±5,27 Punkten dokumentiert.

3.3. Spezielle klinische Untersuchung

3.3.1. Liste besonderer klinischer Merkmale

In der ersten Frage wurde das Vorhandensein eines Schultertiefstandes abgefragt. Dieser konnte bei 19 Parkinson-Patienten, 18 Dystonie-Patienten und zwei gesunden Kontrollen nachgewiesen werden. Die Parkinson-Patienten zeigten diesen elfmal links und achtmal rechts, die Dystonie-Patienten zehnmal rechts und achtmal links und die gesunden Kontrollen einmal rechts und einmal links.
Der Schiefstand betrug bei den Parkinson-Patienten im Mittel 1,55±1,07 cm von 0,5 cm bis maximal 4 cm, bei den Dystonie-Patienten 1,87±1,01 cm von 0,5 cm bis maximal 4,5 cm und bei den gesunden Kontrollen 0,75±0,35 cm von 0,5 cm bis maximal 1 cm (siehe Abb. 9).

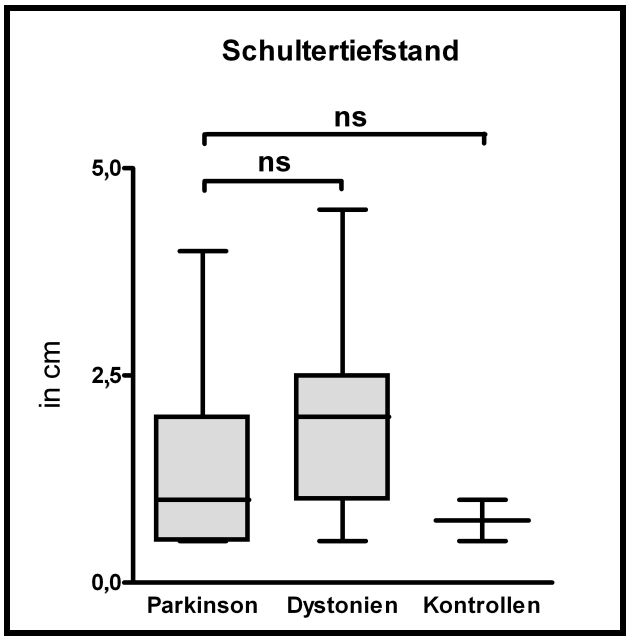


Abb. 9: Schultertiefstand. Schultertiefstand der Parkinson- und Dystonie-Patienten sowie der gesunden Kontrollen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung eines vorhandenen Schultertiefstandes (Parkinson: Min: 0,50cm; uQ: 0,50cm; Med: 1,00cm; oQ: 2,00cm; Max: 4,00cm; nicht dargestellt: Mw: 1,55cm; Dystonien: Min: 0,50cm; uQ: 1,00cm; Med: 2,00cm; oQ: 2,50cm; Max: 4,50cm; nicht dargestellt: Mw: 1,87cm; Kontrollen: Min: 0,50cm; uQ: kein Wert; Med: 0,75cm; oQ: kein Wert; Max: 1,00cm; nicht dargestellt: Mw: 0,75cm).

Bei der zweiten Frage wurde ein reduziertes Schulterzucken untersucht. Bei neun Parkinson-Patienten trat ein reduziertes Schulterzucken auf, wobei davon dreimal die rechte Seite und sechsmal die linke Seite betroffen war. Bei einem Patienten konnten keine Daten erhoben werden. Die Dystonie-Patienten wiesen sechsmal ein reduziertes Schulterzucken auf, wobei fünfmal rechts und einmal links betroffen war. Von zwei Patienten fehlten die Daten. Ein reduziertes Schulterzucken wurde bei den gesunden Kontrollen nicht dokumentiert.

In der dritten Frage wurde der reduzierte Armschwung beim Laufen und zur weiteren Charakterisierung während des axialen Rigortests beurteilt.
Beim Laufen konnte bei 22 Parkinson-Patienten ein reduzierter Armschwung nachgewiesen werden, wobei zwölfmal die rechte, zehnmal die linke und bei einem Patienten beide Seiten betroffen waren. Die Dystonie-Patienten wiesen 20 Mal einen reduzierten Armschwung auf, wobei 15 Mal die rechte und fünfmal die linke Seite betroffen war. Bei drei Patienten fehlten die Angaben. Für die gesunden Kontrollen konnte neunmal eine Reduzierung dokumentiert werden, wobei fünfmal die rechte und viermal die linke Seite betroffen war (siehe Abb. 10).
Zur weiteren Charakterisierung des Armschwunges wurde dieser auch während des axialen Rigortests bei den Parkinson-Patienten und den gesunden Kontrollen beobachtet. Die Parkinson-Patienten zeigten bei diesem im Stehen durchgeführten axialen Rigortest 19 Mal

einen reduzierten Armschwung, wobei neunmal die rechte und zehnmal die linke Seite betroffen war. Bei einem Patient konnten keine Daten erhoben werden. Bei den gesunden Kontrollen wurde fünfmal ein reduzierter Armschwung dokumentiert, wobei dreimal die rechte und zweimal die linke Seite betroffen war. Es lagen zudem die Daten von vier Dystonie-Patienten vor, welche keinen reduzierten Armschwung aufwiesen. Diese kleine Fallzahl bei den Dystonie-Patienten erlaubt allerdings keine allgemein gültige Aussage.

Die Armhaltung bei dieser Untersuchung war bei den Parkinson-Patienten 20 Mal passiv/lahm und dreimal gebeugt. Die Dystonie-Patienten wiesen 19 Mal eine passiv/lahme und einmal eine adduzierte Haltung auf. Die gesunden Kontrollen zeigten viermal eine passiv/lahme Haltung und einmal eine gebeugte Haltung.

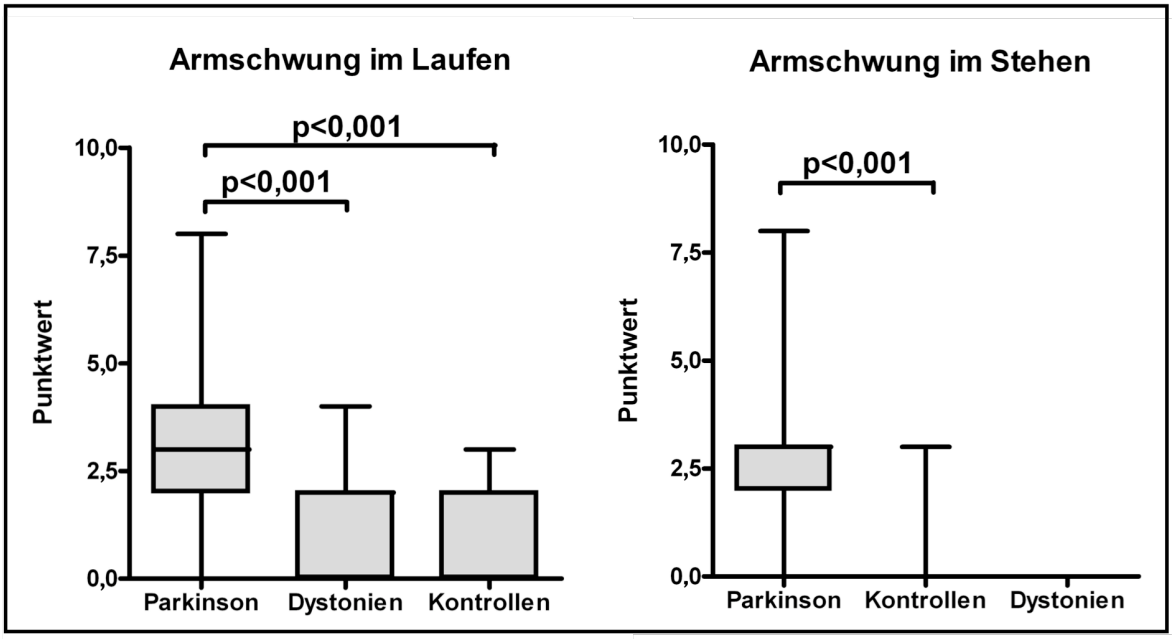


Abb. 10: Armschwung im Laufen und Stehen/axialer Rigortest. Armschwung im Laufen (links) und Stehen (rechts) bei Parkinson- und Dystonie-Patienten sowie gesunden Kontrollen. Es zeigte sich ein signifikant erhöhter Punktwert und somit ein reduzierter Armschwung bei Parkinson-Patienten sowohl im Stehen als auch im Laufen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. (Armschwung im Laufen: Parkinson: Min: 0,00; uQ: 2,00; Med: 3,00; oQ: 4,00; Max: 8,00; nicht dargestellt: Mw: 3,04; Dystonien: Min: 0,00; uQ: 0,00; Med: 2,00; oQ: 2,00; Max: 4,00; nicht dargestellt: Mw: 1,64; Kontrollen: Min: 0,00; uQ: 0,00; Med: 0,00; oQ: 2,00; Max: 3,00; nicht dargestellt Mw: 0,77). (Armschwung im Stehen: Parkinson: Min: 0,00; uQ: 2,00; Med: 3,00; oQ: 3,00; Max: 8,00; nicht dargestellt: Mw: 2,63; Kontrollen: Min: 0,00; uQ: 0,00; Med: 0,00; oQ: 0,00; Max: 3,00; nicht dargestellt: Mw: 0,46; Dystonien: keine auswertbaren Daten).

In den folgenden Fragen wurden die Probanden auf das Symptom Tremor unterschiedlicher Körperregionen untersucht.
Im Tremorprovokationstest zeigten zehn Parkinson-Patienten einen Tremor der oberen Extremität, einmal davon rechts, fünfmal links und viermal beidseitig. Die Intensität wurde siebenmal mit leicht, sechsmal mit gering und einmal mit mäßig angegeben. Bei den Dystonie-Patienten wiesen fünf einen Tremor der oberen Extremität auf, davon einer rechts, drei links und einer beidseitig. Die Intensität wurde viermal mit leicht und einmal mit mäßig angegeben. Für die gesunden Kontrollen wurde dreimal ein Tremor der oberen Extremität auf der rechten Seite dokumentiert, welcher jedes Mal mit leicht angegeben wurde.

Ein Dystonie-Patient wies einen Pronations-Supinations-Tremor linksseitig auf, der als leicht klassifiziert wurde. Die restlichen Probanden, Parkinson-Patienten und gesunde Kontrollen, waren unauffällig.

Bei vier Parkinson-Patienten konnte ein Fingertremor nachgewiesen werden. Dabei waren zweimal die rechte und zweimal die linke Seite betroffen. Die Intensität wurde mit leicht bewertet. Es waren zweimal der Zeigefinger und einmal der Mittelfinger betroffen. Bei einem Patienten fehlte die Angabe. In der Gruppe der Dystonie-Patienten zeigte ein Patient rechtsseitig einen leichten Ringfingertremor. Die gesunden Kontrollen waren unauffällig.

Ein Daumentremor trat bei fünf Parkinson-Patienten auf, dabei waren zweimal die rechte, einmal die linke und zweimal beide Seiten betroffen. Die Intensität wurde zweimal mit leicht und fünfmal mit gering eingestuft. Ein Dystonie-Patient zeigte einen linksseitigen geringen Daumentremor. Die Haltung wurde bei allen Probanden als klassischer Pillendrehertremor angegeben. Die gesunden Kontrollen waren unauffällig.

Ein Parkinson-Patient wies einen leichten Beintremor auf, die restlichen Probanden waren hinsichtlich eines Beintremors unauffällig.
Bei keinem der Probanden trat ein Fuß- oder Zehentremor auf.
Zusätzlich wurde bei drei Parkinson-Patienten und zehn Kontrollen ein Kopftremor nachgewiesen.

Eine striatale Großzehe konnte bei vier Parkinson-Patienten festgestellt werden, bei einem rechts, bei den restlichen auf der linken Seite. Bei zwei Parkinson-Patienten zeigte sich eine striatale Großzehe in Ruhe und bei zwei Patienten beim Laufen.

In der letzten Aufgabe mussten die Patienten Daumen- und Zeigefingerkuppen eine Minute lang aufeinander tippen. Dies wird auch als sogenanntes *Tapping* bezeichnet. Die Parkinson-Patienten zeigten dabei rechts einen Mittelwert von 118,29±29,86 Mal, die Dystonie-Patienten hatten einen Mittelwert von 127.40±26.80 Mal und die gesunden Kontrollen einen Mittelwert von 138,85±32,04 Mal. Im Vergleich stellte sich p=0,055 als nicht signifikant verschieden dar (siehe Abb. 11).

Links zeigten die Parkinson-Patienten einen Mittelwert von 110,75±28,49 Mal, die Dystonie-Patienten 122,28±30,50 Mal und die gesunden Kontrollen 135,19±26,91 Mal. Es ergibt sich ein p=0,014 in der ANOVA, das sich als signifikant darstellte. Vergleicht man die Gruppen allerdings untereinander, stellt sich der signifikante Unterschied nur bei den Parkinson-Patienten zu den gesunden Kontrollen dar (p=0,011 im Bonferroni-Test; siehe Abb. 11).

Es fehlten die Daten von einem Parkinson-Patienten und sechs Dystonie-Patienten.

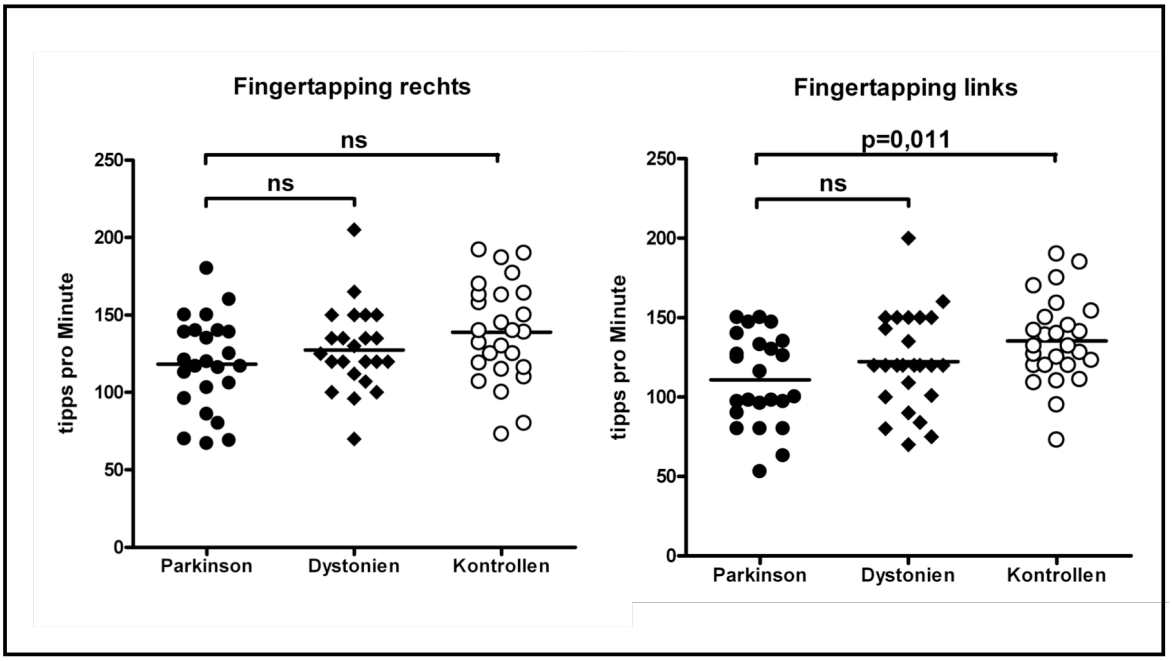


Abb. 11: Finger*tapping*. Pro Minute erreichte *Tappings* der Parkinson- und Dystonie-Patienten sowie der gesunden Kontrollen. Parkinson-Patienten zeigten eine signifikante Reduktion des Finger*tappings* links im Vergleich zu gesunden Kontrollen. [ns=nicht signifikant]

Die Ergebnisse der einzelnen Fragen sind als Mittelwerte der Punkte und als Prozentzahlen in Tab. 4 dargestellt. Die Ergebnisse der absoluten Zahlen sind in Tab. 5 dokumentiert.

Frage-Nr.	Kurzbeschreibung		Punktzahl im Durchschnitt			
			Parkinson (n = 25)	Dystonien (n = 31)	Kontrollen (n = 26)	p
1	Schultertiefstand [0-1 Punkt] angegeben in %*		76%	58%	8%	/
2	„shoulder shrug" – reduziertes Schulterzucken [0-1 Punkt] angegeben in %		38%	21%	0%	/
3	Reduzierter Armschwung	A Beim Stehen [0-10 Punkte]	2,63±1,72 [Daten fehlend n=1]	0,00±0,00 [n=4]	0,46±0,99	p<0,001
		B Beim Laufen [0-10 Punkte]	3,04±1,57	1,64±1,16 [Daten fehlend bei n=3]	0,77±1,11	p<0,001
4.1	Tremorprovokation [0-10 Punkte]		1,44±2,12	0,39±1,09	0,23±0,65	p=0,005
4.2	Supinations-Pronationstremor [0-10 Punkte]		0,00±0,00	0,10±0,54	0,00±0,00	p=n.b.
4.3	Fingertremor [0-10 Punkte] **		0,32±0,57	0,06±0,36	0,00±0,00	p=0,040
4.4	Daumentremor [0-10 Punkte] ***		0,76±1,76	0,10±0,54	0,00±0,00	p=0,019
4.5	Beintremor [0-10 Punkte]		0,16±0,80	0,00±0,00	0,00±0,00	p=n.b.
4.6	Fußtremor [0-10 Punkte]		0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	p=n.b.
4.7	Zehentremor [0-10 Punkte]		0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	p=n.b.
5	Striatale Großzehe [0-2 Punkte]		0,28±0,68	0,00±0,00	0,00±0,00	p=n.b
6	Finger*tapping* *		/	/	/	/
	Gesamtpunktzahl		9,76±4,89	2,87±1,98	1,92±2,06	p<0,001
	Gesamtpunktzahl ohne Frage 3A		7,28±4,02	2,87±1,98	1,42±1,55	p<0,001

Tab. 4: Auswertung der Liste besonderer klinischer Merkmale. Mittelwert der Punktwerte bzw. prozentualer Anteil in den einzelnen Fragen aus der Liste der besonderen klinischen Merkmale, * Auswertung Schultertiefstand in cm und Finger*tapping* siehe Tab. 5, ** betroffene Finger siehe Text, *** Daumentremorart siehe Text, die Angaben der Signifikanz (p) erfolgten durch die Berechnung mit *one-way* ANOVA, [n.b.= nicht berechenbar].

Frage -Nr.	Kurzbeschreibung			Parkinson	Dystonien	Kontrollen	p
1	Schultertief-stand in cm	Mittelwert		1,55±1,07	1,87±1,01	0,75±0,35	p=0,318
		Minimum		0,50	0,50	0,50	
		Maximum		4,0	4,5	1,0	
6	Finger*tapping*	Rechts	Mittel-wert	118,29 ±29,86	127,40 ±26,80	138,85 ±32,04	p=0,055
			Minimum	67	70	73	
			Maximum	180	205	192	
		Links	Mittel-wert	110,75 ±28,49	122,28 ±30,50	135,19 ±26,91	p=0,014
			Minimum	53	70	73	
			Maximum	150	200	190	

Tab. 5: Auswertung der absoluten Zahlen aus Frage 1 und 6. Frage 1 Schultertiefstand in cm von Parkinson- und Dystonie-Patienten sowie der gesunden Kontrollen; Frage 6 Finger*tapping*; erreichte *Tappings* pro Minute der Parkinson- und Dystonie-Patienten sowie der gesunden Kontrollen, die Angaben der Signifikanz (p) erfolgten durch die Berechnung mit *one-way* ANOVA.

Insgesamt zeigte sich eine Punktzahlverteilung in der Liste von durchschnittlich 9,76±4,89 Punkten bei den Parkinson-Patienten, 2,87±1,98 Punkten bei den Dystonie-Patienten und 1,92±2,06 Punkten bei den gesunden Kontrollen. Diese Verteilung stellte sich mit $p<0,001$ als hoch signifikant verschieden dar (siehe Abb. 12).

Angesichts der kleinen Fallzahl bei Frage 3a hinsichtlich der Daten der Dystonie-Patienten wurde die statistische Auswertung im Folgenden zusätzlich auch ohne Einbeziehung von Frage 3a durchgeführt. Dabei ergab sich eine Punktzahl von durchschnittlich 7,28±4,02 Punkten bei den Parkinson-Patienten, 2,87±1,98 Punkten bei den Dystonie-Patienten und 1,42±1,55 Punkten bei den gesunden Kontrollen. Diese Verteilung ist ebenfalls mit einem $p<0,001$ hoch signifikant verschieden (siehe Abb. 12).

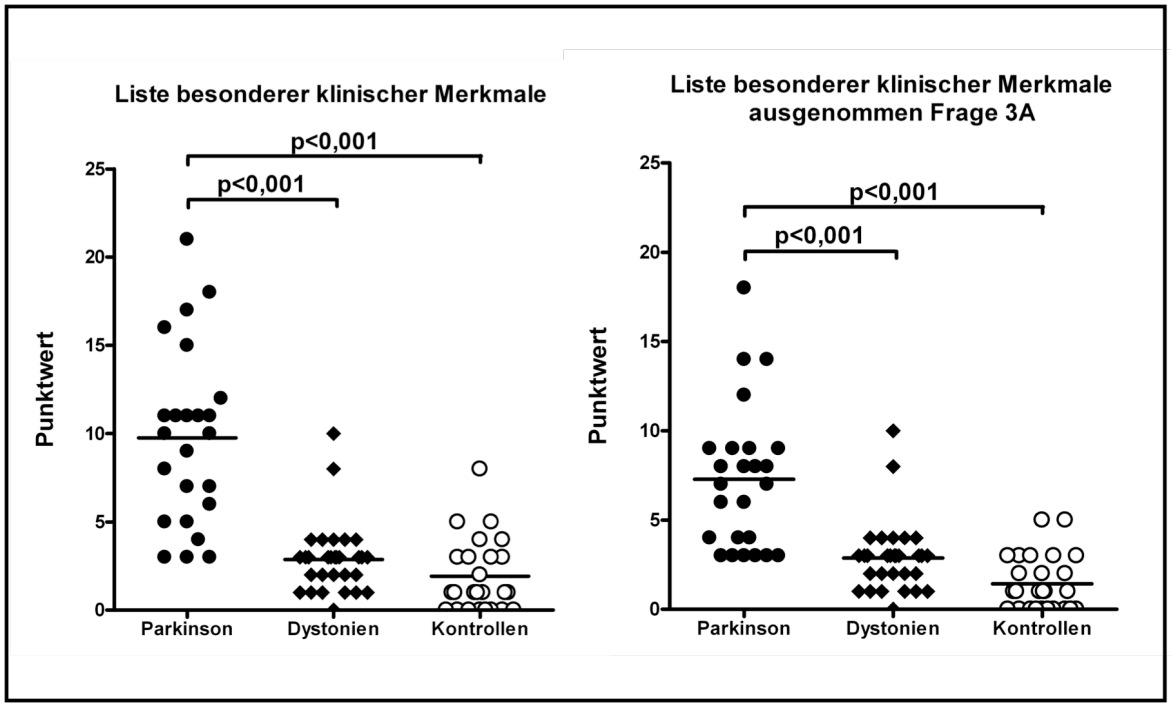


Abb. 12: Liste besonderer klinischer Merkmale Gesamtpunktzahl. Gesamtpunktzahl aus allen Aufgaben der Liste besonderer klinischer Merkmale der Parkinson- und Dystonie-Patienten sowie der gesunden Kontrollen (links) sowie ohne Bewertung der Frage 3A (rechts). Parkinson-Patienten zeigten im Vergleich zu Dystonie-Patienten und gesunden Kontrollen einen signifikant höheren Punktwert in der Gesamtpunktzahl mit und ohne Frage 3A.

Nachdem die Parkinson-Patienten anhand des Erkrankungsstadiums gemäß Hoehn und Yahr eingeteilt wurden, wurde ihre Einstufung mit dem Ergebnis der Liste besonderer klinischer Merkmale verglichen (siehe Abb. 13 und 14). Hierbei zeigte sich zwischen den durch die Einteilung durch die Hoehn und Yahr-Skala entstandenen Gruppen hinsichtlich der Gesamtpunktzahl kein Unterschied.

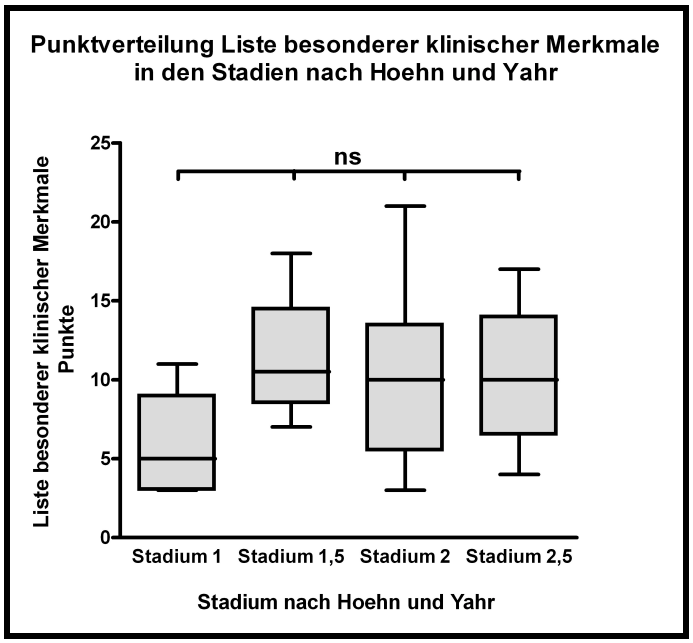


Abb. 13: Punktverteilung Liste besonderer klinischer Merkmale in den Stadien nach Hoehn und Yahr. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. [ns= nicht signifikant] (Stadium 1: Min: 3,00; uQ: 3,00; Med: 5,00; oQ: 9,00; Max: 11,00; nicht dargestellt: Mw: 6,00; Stadium 1,5: Min: 7,00; uQ: 8,50; Med: 10,50; oQ: 14,50; Max: 18,00; nicht dargestellt: Mw: 11,50; Stadium 2: Min: 3,00; uQ: 5,50; Med: 10,00; oQ: 13,50; Max: 21,00; nicht dargestellt: Mw: 10,23; Stadium 2,5: Min: 4,00; uQ: 6,50; Med: 10,00; oQ: 14,00; Max: 17,00; nicht dargestellt: Mw: 10,25).

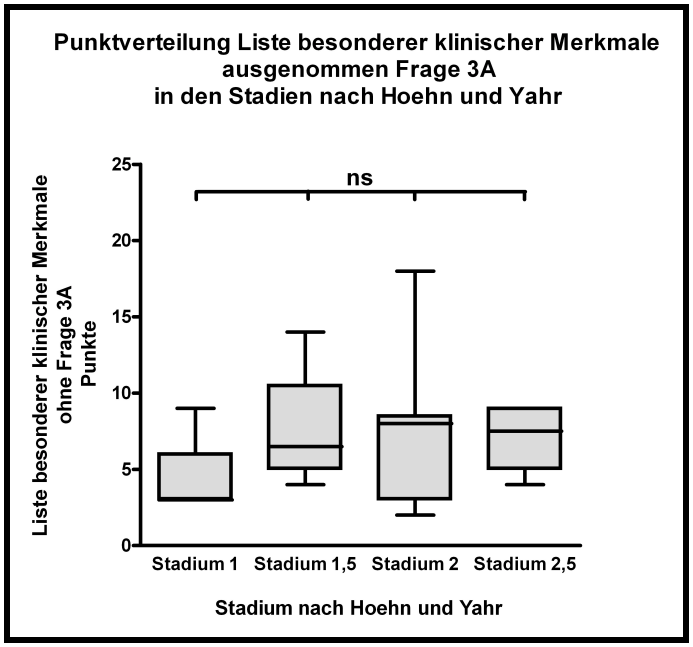


Abb. 14: Punktverteilung Liste besonderer klinischer Merkmale ausgenommen Frage 3A in den Stadien nach Hoehn und Yahr. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. [ns= nicht signifikant](Stadium 1: Min: 3,00; uQ: 3,00; Med: 3,00; oQ: 6,00; Max: 9,00; nicht dargestellt: Mw: 4,50; Stadium 1,5: Min: 4,00; uQ: 5,00; Med: 6,50; oQ: 10,50; Max: 14,00; nicht dargestellt: Mw: 7,75; Stadium 2: Min: 2,00; uQ: 3,00; Med: 8,00; oQ: 8,50; Max: 18,00; nicht dargestellt: Mw: 7,31; Stadium 2,5: Min: 4,00; uQ: 5,00; Med: 7,50; oQ: 9,00; Max: 9,00; nicht dargestellt: Mw: 7,00).

Ein Vergleich der Parkinson-Patienten hinsichtlich ihrer maximalen Punktzahl auf der UPDRS und dem Ergebnis der Liste besonderer klinischer Merkmale mit und ohne Frage 3A zeigte eine nicht signifikante Korrelation (mit Frage 3A: Spearman r=0,37; r^2=0,148; p=0,072; ohne Frage 3A: Spearman r=0,33; r^2=0,136, p=0,113; siehe Abb. 15 und 16).

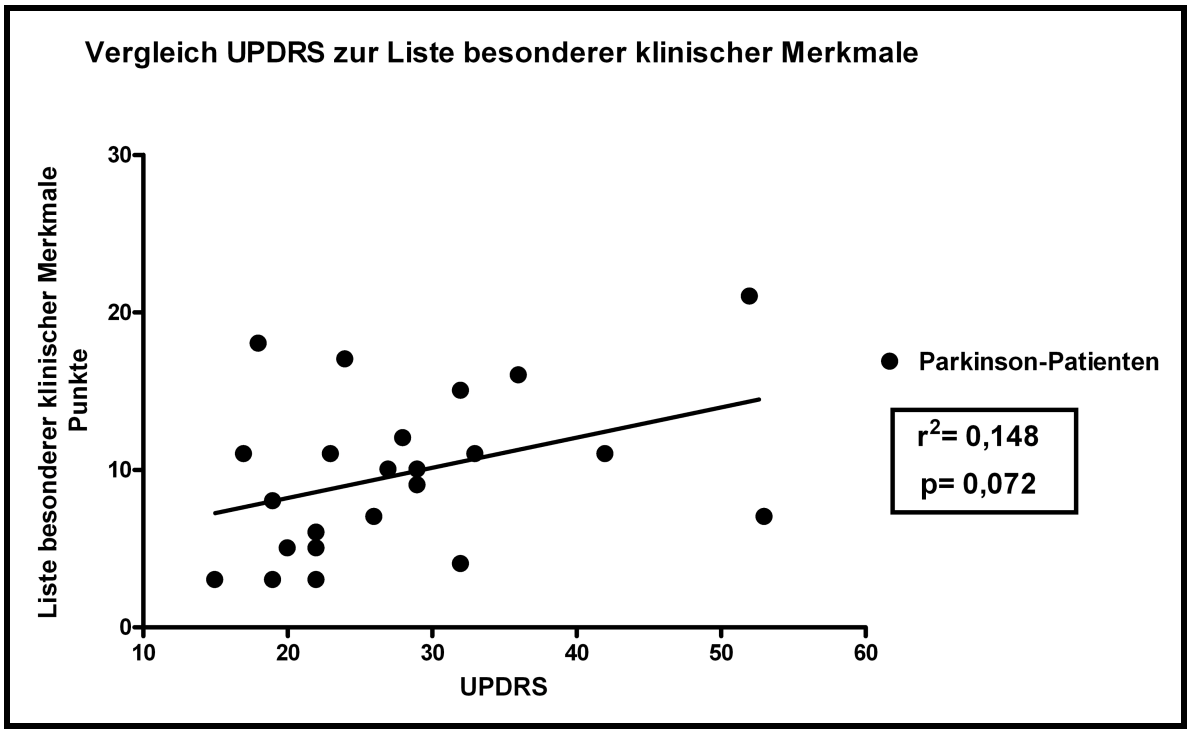


Abb. 15: Vergleich UPDRS zur Liste besonderer klinischer Merkmale. Die Punktzahl auf der UPDRS korreliert nicht signifikant im Trend allerdings positiv mit der Punktzahl in der Liste besonderer klinischer Merkmale (Spearman r=0,37).

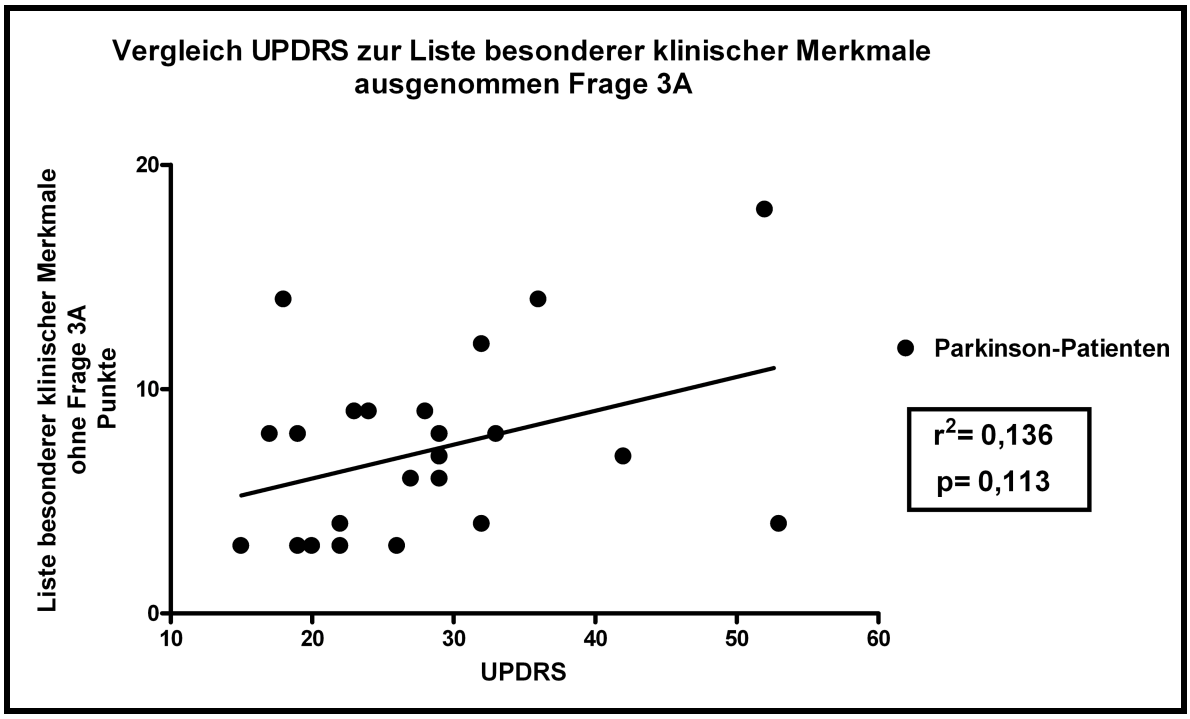


Abb. 16: Vergleich UPDRS zur Liste besonderer klinischer Merkmale ausgenommen Frage 3A. Die Punktzahl auf der UPDRS korreliert nicht signifikant mit der Punktzahl in der Liste besonderer klinischer Merkmale (Spearman r=0,33).

3.3.2. Spiralen

Bei den Spiralen zeigte sich, dass nahezu alle Probanden die rechte Hand als dominante Hand benutzten, um die Spiralen zu zeichnen. Ein Parkinson-Patient und zwei Dystonie-Patienten waren Linkshänder. Bei vier Probanden fehlten die Daten. In den folgenden Abbildungen sind Beispiele von Spiralen von einem Parkinson- und einem Dystonie-Patienten zu sehen (siehe Abb. 17 und 18).

Bewertet wurden die Spiralen mittels der Tremor *Rating*-Skala nach Fahn, Tolosa und Marin (siehe Methodikteil Seite 29).

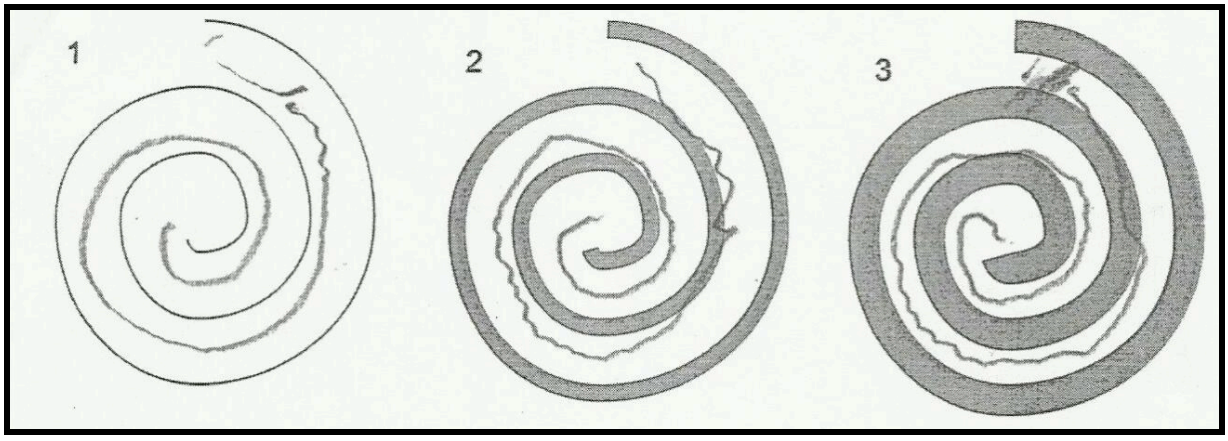


Abb. 17: Repräsentative Spiralen eines Parkinson-Patienten mit feinschlägigem Tremor. Punktzahl 4 Punkte.

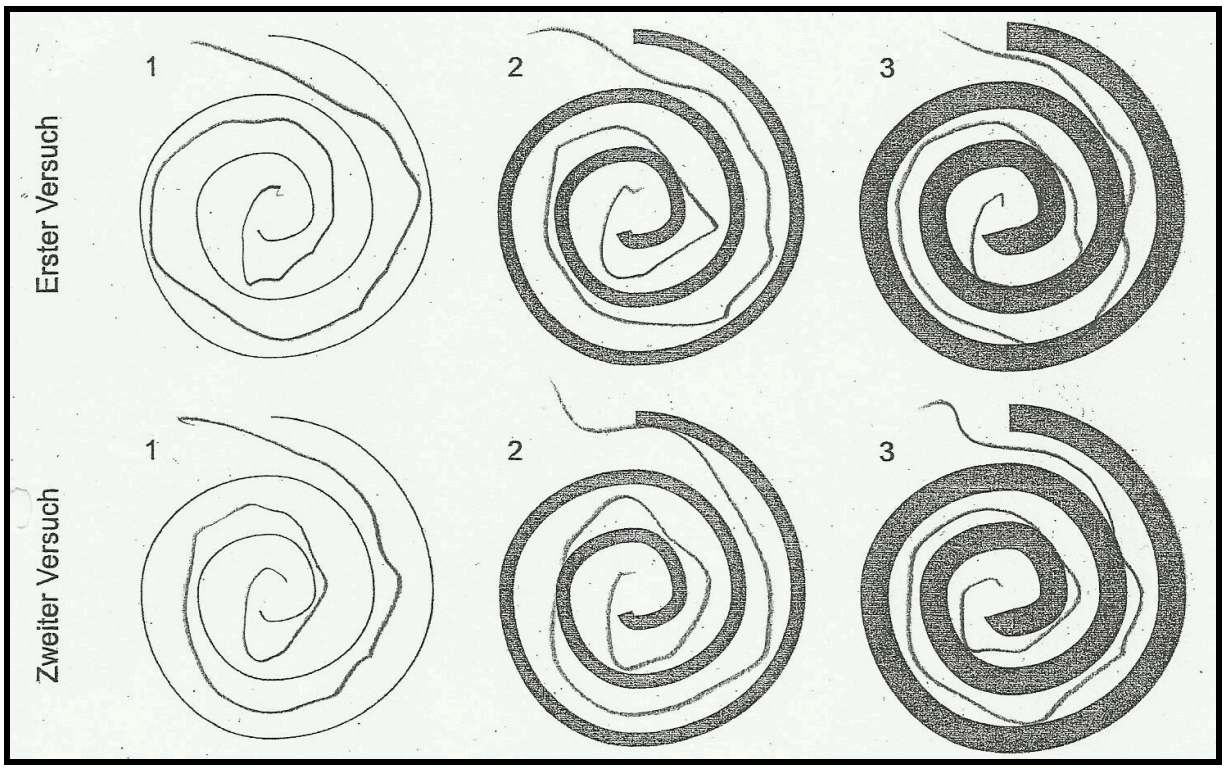


Abb. 18: Repräsentative Spiralen eines Dystonie-Patienten mit grobem Tremor. Punktzahl insgesamt 6 Punkte.

Die Auswertung ergab einen Mittelwert von 1,35±2,08 Punkten bei den Parkinson-Patienten, 2,48±2,10 Punkten bei den Dystonie-Patienten und 1,38±1,33 Punkten bei den gesunden Kontrollen. Die Verteilung stellte sich mit p=0,045 im ANOVA als signifikant verschieden dar, jedoch stellte sich diese Signifikanz im Bonferroni-Test als post-hoc Analyse nicht im Bezug auf die Ergebnisse bei den Parkinson-Patienten zu den Kontrollgruppen dar (siehe Abb.19).

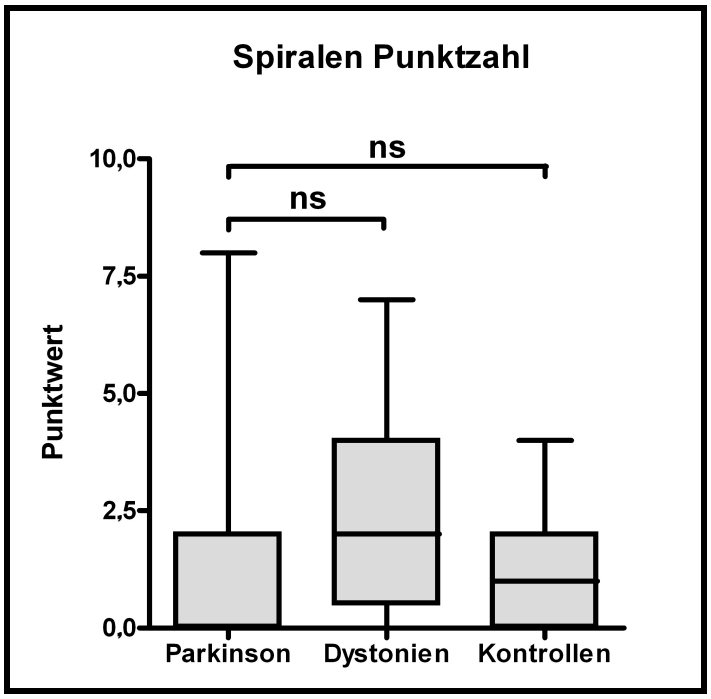


Abb. 19: Gesamtpunktzahl Spiralen. Gesamtpunktzahl der Archimedes-Spiralen von Parkinson- und Dystonie-Patienten sowie der gesunden Kontrollen. Die Angaben der Signifikanz (p) erfolgte durch Berechnung mittels Bonferroni-Test als post-hoc Analyse nach Berechnung der ANOVA. Parkinson-Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied im Punktwert bei der Untersuchung der Spiralen. (Parkinson: Min: 0,00; uQ: 0,00; Med: 0,00; oQ: 2,00; Max: 8,00; nicht dargestellt: Mw: 1,35; Dystonien: Min: 0,00; uQ: 0,50; Med: 2,00; oQ: 4,00; Max: 7,00; nicht dargestellt: Mw: 2,48; Kontrollen: Min: 0,00; uQ: 0,00; Med: 1,00; oQ: 2,00; Max: 4,00; nicht dargestellt: Mw: 1,38).

3.3.3. Schriftproben

Aufgabe war es denselben Satz dreimal untereinander zu schreiben (siehe Abb. 22).

Bei der Auswertung der Schriftproben wurde der erste Satz mit dem dritten Satz verglichen.

Bei der Abmessung der Höhe des ersten „W“ wurden die Mittelwerte 0,78±0,20 cm bei den Parkinson-Patienten, 0,85±0,24 cm bei den Dystonie-Patienten und 0,84±0,25 cm bei den gesunden Kontrollen dokumentiert. Im Vergleich stellte sich dies mit einem p=0,556 als nicht signifikant dar.

Das dritte „W“ zeigte Mittelwerte von 0,77±0,19 cm bei den Parkinson-Patienten, 0,90±0,26 cm bei den Dystonie-Patienten und 0,83±0,23 cm bei den gesunden Kontrollen. Auch diese Mittelwerte stellten sich im Vergleich als nicht signifikant verschieden dar.

Vergleicht man das erste mit dem dritten „W“ innerhalb der Gruppen, so wiesen die Parkinson-Patienten keinen signifikanten Unterschied auf. Die Dystonie-Patienten hingegen zeigten eine signifikante Größenabnahme des dritten „W“ im Vergleich zum ersten „W“ (p=0,025). Die gesunden Kontrollen wiesen wie die Parkinson-Patienten keinen signifikanten Unterschied auf (siehe Abb. 20).

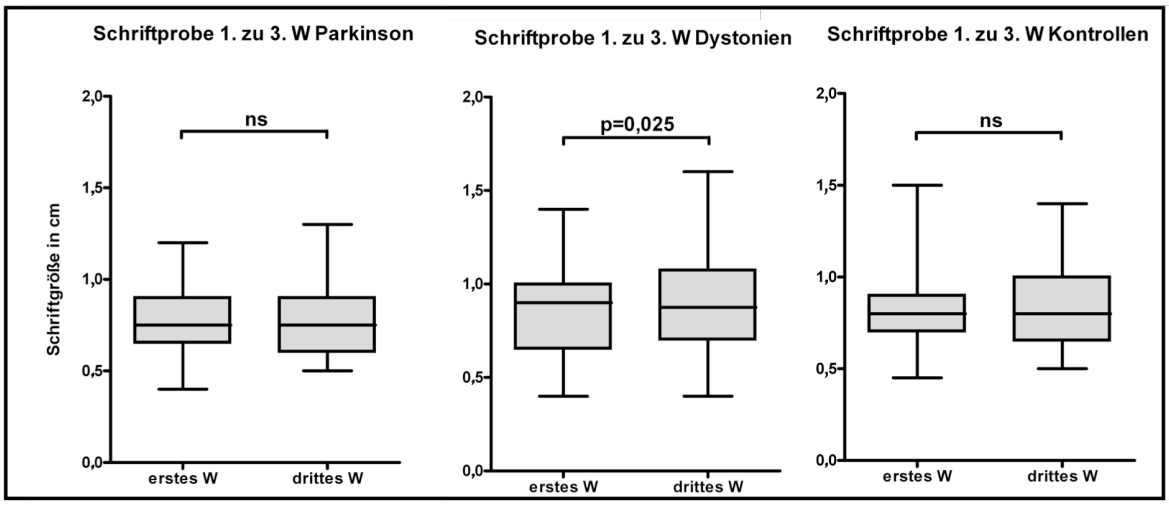


Abb. 20: Schriftproben Vergleich erstes zu drittem „W“. Parkinson-Patienten (links) sowie gesunde Kontrollen (rechts) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen dem ersten und dritten „W“. Dystonie-Patienten (Mitte) wiesen eine signifikante Reduzierung auf. (Schriftprobe 1. zu 3. W Parkinson: erstes W: Min: 0,40cm; uQ: 0,65cm; Med: 0,75cm; oQ: 0,90cm; Max: 1,20cm; nicht dargestellt: Mw: 0,78cm; drittes W: Min: 0,50cm; uQ: 0,60cm; Med: 0,75cm; oQ: 0,90cm; Max: 1,30cm; nicht dargestellt: Mw: 0,77cm; Schriftprobe 1. zu 3. W Dystonien: erstes W: Min: 0,40cm; uQ: 0,65cm; Med: 0,90cm; oQ: 1,00cm; Max: 1,40cm; nicht dargestellt: Mw: 0,85cm; drittes W: Min: 0,40cm; uQ: 0,70cm; Med: 0,88cm; oQ: 1,08cm; Max: 1,60cm; nicht dargestellt: Mw: 0,90cm; Schriftprobe 1. zu 3. W Kontrollen: erstes W: Min: 0,45cm; uQ: 0,70cm; Med: 0,80cm; oQ: 0,90cm; Max: 1,50cm; nicht dargestellt: Mw: 0,84cm; drittes W: Min: 0,5cm; uQ: 0,65cm; Med: 0,80cm; oQ: 1,00cm; Max: 1,40cm; nicht dargestellt: Mw: 0,83cm)

Die Auswertung der Untersuchung der ersten Satzlänge zeigte einen Mittelwert von 11,12±2,17 cm bei den Parkinson-Patienten, 12,15±1,94 cm bei den Dystonie-Patienten und 11,73±1,94 cm bei den gesunden Kontrollen. Im Vergleich stellte sich kein signifikanter Unterschied dar.

Der dritte Satz wies im Mittel die Längen von 11,76±2,26 cm bei den Parkinson-Patienten, 12,63±2,15 cm bei den Dystonie-Patienten und 12,18±1,86 cm bei den gesunden Kontrollen auf. Diese Unterschiede stellten sich als nicht signifikant dar.

Im Vergleich innerhalb der Gruppen zeigte sich bei den Parkinson-Patienten eine signifikante Satzlängenzunahme (p=0,002), welche ebenfalls bei den Dystonie-Patienten (p=0,001) und gesunden Kontrollen (p=0,021) nachweisbar war (siehe Abb. 21).

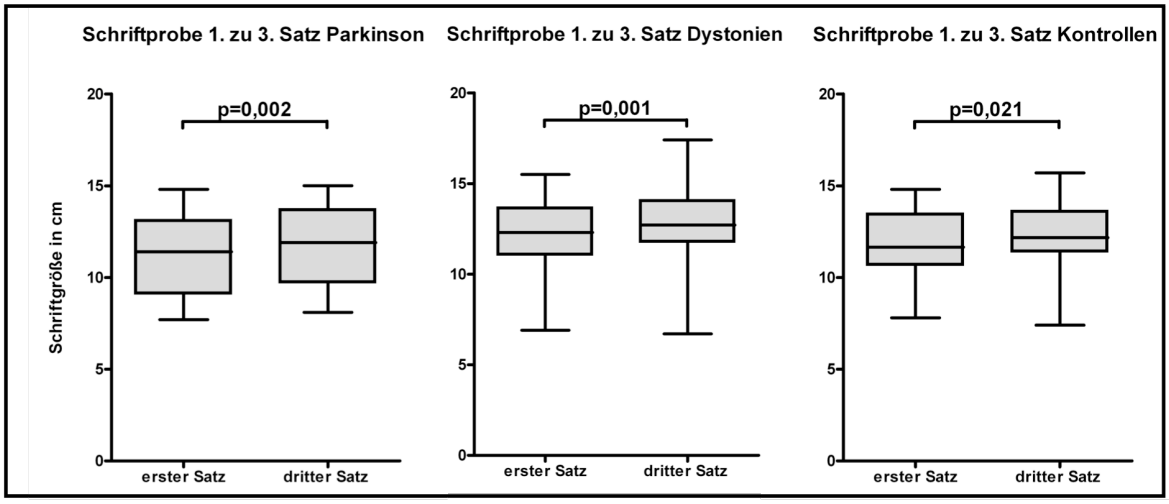


Abb. 21: Schriftproben Vergleich erster zu drittem Satz. Es zeigte sich innerhalb der Gruppen sowohl bei Parkinson-Patienten (links), Dystonie-Patienten (Mitte) und gesunden Kontrollen (rechts) eine signifikante Zunahme der Satzlänge. (Schriftprobe 1. zu 3. Satz Parkinson: erster Satz: Min: 7,70cm; uQ: 9,10cm; Med: 11,40cm; oQ: 13,10cm; Max: 14,80cm; nicht dargestellt: Mw: 11,12cm; dritter Satz: Min: 8,10cm; uQ: 9,70cm; Med: 11,90cm; oQ: 13,70cm; Max: 15,00cm; nicht dargestellt: Mw: 15,00cm; Schriftprobe 1. zu 3. Satz Dystonien: erster Satz: Min: 6,90cm; uQ: 11,05cm; Med: 12,30cm; oQ: 13,65cm; Max: 15,50cm; nicht dargestellt: Mw: 12,15cm; dritter Satz: Min: 6,70cm; uQ: 11,75cm; Med: 12,70cm; oQ: 14,05cm; Max: 17,40cm; nicht dargestellt: Mw: 12,63cm; Schriftprobe 1. zu 3. Satz Kontrollen: erster Satz: Min: 7,80cm; uQ: 10,65cm; Med: 11,65cm; oQ: 13,45cm; Max: 14,80cm; nicht dargestellt: Mw: 11,73cm; dritter Satz: Min: 7,40cm; uQ: 11,38cm; Med: 12,18cm; oQ: 13,60cm; Max: 15,70cm; nicht dargestellt: Mw: 12,18cm)

Die Schriftproben wurden außerdem durch drei, über die Diagnose nicht in Kenntnis gesetzte, Bewegungsspezialisten ausgewertet. Die richtige Zuordnung stellte sich als sehr schwierig dar. Zusätzlich vergaben die Fachpersonen keine einheitliche Diagnosenverteilung. Diese Auswertung führte zusammenfassend zu keinem einheitlichen Ergebnis.
Ein Beispiel für eine Schriftprobe eines Parkinson-Patienten ist in Abb. 22 zu finden.

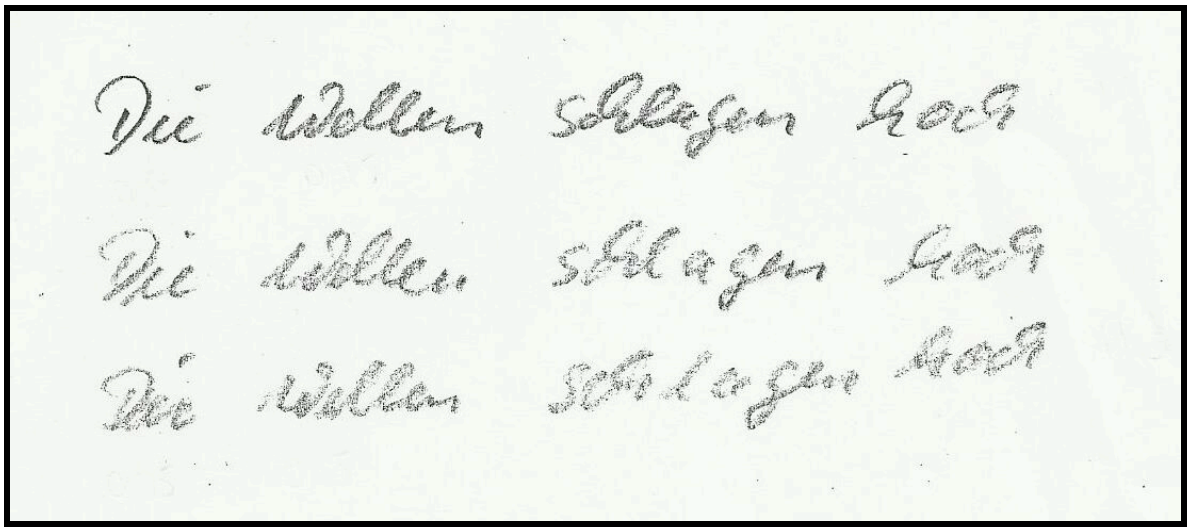


Abb. 22: Repräsentative Schriftprobe eines Parkinson-Patienten. Abmessungen: Höhe des ersten „W“: 0,9 cm, Erste Satzlänge: 11 cm; Höhe des dritten „W“: 0,75 cm, Zweite Satzlänge 11,3 cm.

4. Diskussion

Die Anzahl der an dem Parkinsonsyndrom (PS) erkrankten Menschen wird aufgrund des demografischen Wandels bis 2030 stark zunehmen (Dorsey et al., 2007). Derzeitige Therapien haben einen symptomatischen Effekt, vermögen jedoch nicht, die Krankheitsprogredienz im Rahmen der fortschreitenden Neurodegeneration aufzuhalten (Boll et al., 2011; Whone et al., 2003). Die Entwicklung neuroprotektiver Medikamente wird daher zunehmend bedeutend. Um diese Medikamente rechtzeitig einsetzen zu können, wird es jedoch zudem nötig, die Erkrankung bereits in frühen Stadien zu erkennen. Hierfür müssen Biomarker gefunden werden, welche sich in der klinischen Untersuchung und in weiterführenden Untersuchungen, wie der Bildgebung und der Pathologie in vivo finden lassen. Weltweit konzentriert sich die Forschung auf diese Ansätze. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, entsprechend frühe klinische Marker des PS zu detektieren, um diese Erkrankungsstadien pathophysiologisch erforschen zu können und eine etwaige bzw. zukünftige Therapie anwenden zu können.
Hierfür wurden Parkinson-Patienten in frühen Erkrankungsstadien hinsichtlich besonderer klinischer Merkmale untersucht und mit zwei Kontrollgruppen, welche sich aus Dystonie-Patienten und gesunden Probanden zusammensetzten, verglichen.

Hinsichtlich Geschlecht und Alter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den drei Untersuchungsgruppen. Es bestand jedoch ein Trend zu mehr Frauen als Männern in der Gruppe der Dystonie-Patienten. Dies spiegelt wider, dass Frauen generell häufiger an sporadischen Dystonien des Erwachsenenalters erkranken als Männer (Tarsy und Simon, 2006).
Die hier untersuchten Parkinson-Patienten hatten ein Durchschnittalter von 64,4 Jahren bei einer mittleren Erkrankungsdauer von 4,8 Jahren.
In der klinischen Untersuchung befanden sich die Parkinson-Patienten im Durchschnitt im Stadium 1,84 nach der Hoehn und Yahr-Einteilung und erreichten 91,3 % auf der Schwab England-Skala. Der mittlere UPDRS-Wert lag bei 27,88 Punkten.

4.1. Liste besonderer klinischer Merkmale

In der für diese Dissertation neu entwickelten Liste besonderer klinischer Merkmale zeigten Parkinson-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikante Unterschiede in der Gesamtpunktzahl.
Betrachtet man die Fragen einzeln, so zeigten sich folgende Ergebnisse:

Ein Schultertiefstand konnte bei allen Gruppen nachgewiesen werden. Im Vergleich zeigte sich zwischen den drei Untersuchungsgruppen kein Unterschied. Die Dystonie-Patienten wiesen mit 4,5 cm den tiefsten Schultertiefstand auf. Bei der cervikalen Dystonie sind häufig neben dem M. sternocleidomastoideus auch weitere Muskeln betroffen, welche zu einer komplexen „Verdrehung" des Halses führen können. Zudem sind häufig Schultermuskeln mitbetroffen, was zu einem Schulter"hoch"stand führen kann, sodass die hier generierten Daten als kontralateraler Schulterhochstand interpretiert werden können. Auch einige der Kontrollen wiesen eine Schulterasymmetrie auf. Bei näherer Befragung und Untersuchung fanden sich teils unspezifische Ursachen wie eine Skoliose, die zu einem relativen Schultertiefstand führte.

Das reduzierte Schulterzucken, welches in der nächsten Frage abgefragt wurde, befasste sich mit der aktiven Bewegung der Schultern. Ein bereits bestehender einseitiger Tiefstand oder ein kontralateraler Hochstand ist häufig auch mit einem reduzierten Schulterzucken verbunden. Dies zeigte sich sowohl bei den Parkinson- als auch bei den Dystonie-Patienten. Es konnte ferner nachgewiesen werden, dass durch die aktive Bewegung bei einigen Probanden der zuvor bestandene Schultertiefstand ausgeglichen werden konnte.

Das Merkmal des reduzierten Armschwunges trat in allen drei Gruppen auf. Die stärkste Ausprägung zeigten die Parkinson-Patienten, bei denen bei 88 % der Patienten ein reduzierter Armschwung beim Laufen nachgewiesen werden konnte. Sie unterschieden sich in diesem Merkmal signifikant von den anderen beiden Gruppen. In ähnlicher Weise konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des reduzierten Armschwunges zwischen Parkinson-Patienten und den Kontrollgruppen bereits in einer detaillierten Gangstudie zum PS von Mian *et al.* gezeigt werden. Mian und Kollegen untersuchten SWEDDs-Patienten (Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit), Parkinson-Patienten und gesunde Kontrollen mittels einer 3D-Lauf-Analyse. Dabei wurde das Augenmerk auf Schrittlänge, Haltung des Rumpfes/Ellenbeugen, Armsymmetrie und Armschwung gelegt (Mian et al., 2011).
In der hier vorliegenden Arbeit boten zudem 64,5 % der Dystoniepatienten einen reduzierten Armschwung beim Laufen. Dies ist vergleichbar mit der Beobachtung eines reduzierten Armschwunges bei Dystonie-Patienten in der Arbeit von Kägi *et al.*, in der bei 55 % der untersuchten Dystonie-Patienten mit einer cervikalen Dystonie ein reduzierter Armschwung nachgewiesen werden konnte. In dieser Studie von Kägi *et al.* wurden Patienten mit einer cervikalen Dystonie mit Kontrollprobanden hinsichtlich eines reduzierten Armschwunges beim Laufen untersucht (Kägi et al., 2008). Erstmals hatten Sheehy und Marsden die

Beobachtung eines reduzierten Armschwungs bei Dystonien, genauer bei Patienten mit einem Schreibkrampf, dokumentiert (Sheehy und Marsden, 1982).

Der reduzierte Armschwung ist also kein spezifisches Merkmal des PS, sondern tritt auch bei anderen Erkrankungen, wie den Dystonien, auf. Um den Armschwung einer Erkrankung zuordnen zu können, müssen somit immer weitere Erkrankungsmerkmale berücksichtigt werden, welche auf eine Dystonie oder ein PS weisen würden. In der Arbeit von Kägi *et al.* wurde beschrieben, dass es für einen Arzt unwahrscheinlich sein dürfte, bei einem Patienten mit cervikaler Dystonie und einem reduzierten Armschwung die Fehldiagnose des PS zu stellen (Kägi et al., 2008).

Bei den im Rahmen dieser Dissertation untersuchten gesunden Kontrollen ließ sich bei 35 % eine Reduzierung des Armschwunges nachweisen. Ähnlich wurde dies auch in der Untersuchung von Kägi *et al.* bei 6 % der Kontroll-Probanden beobachtet (Kägi et al., 2008). Leider gibt es zu den Probanden aus der Studie von Kägi *et al.* keine klinischen Nachsorge-Daten, so dass die Frage, inwieweit der reduzierte Armschwung ein Frühzeichen des PS sein könnte, auch hier nicht beantwortet werden konnte. Das Auftreten des reduzierten Armschwungs bei den Kontrollgruppen kann auch als unspezifisches Symptom anderer Erkrankungen, wie z. B. im Rahmen einer Arthrose, gedeutet werden.

Die in der vorgelegten Dissertation erhobenen Daten ergaben unterschiedliche Punktzahlen beim reduzierten Armschwung bei der Überprüfung beim Stehen und beim Laufen. Bei den Parkinson-Patienten und den Kontrollen zeigte sich, dass die Punktzahl beim Laufen höher ist als im Pendeltest aus dem Stand. Man kann daraus schließen, dass sich das Merkmal des reduzierten Armschwunges beim Laufen stärker ausprägt als beim Stehen. Bei den Dystonie-Patienten ließ sich hingegen kein klares Muster erkennen.

Die Fragen 4.1 bis 4.7 befassten sich mit dem unterschiedlichen Vorkommen eines Tremors. In der ersten Teilfrage wurde die Tremorprovokation mittels Vorhalten der Arme, im Sinne eines sogenannten Haltetremors, überprüft. Ein solcher Tremor war bei 13 von 82 Probanden vorhanden, war aber nicht spezifisch für eine der Krankheitsgruppen bzw. die gesunden Kontrollen. Während klassischerweise ein Ruhetremor mit dem PS assoziiert ist, entwickelten hier 24 % der Parkinson-Patienten auch einen zusätzlichen Haltetremor, häufig mit unterschiedlicher Frequenz. Ein typisches Merkmal ist die *Re-emergent*-Pause, bei der nach einer gewissen Zeit der (Ruhe-) Tremor in der neuen Körperhaltung wieder erscheint.

Das Auftreten des Haltetremors bei den Dystonie-Patienten ist als ein „Tremor bei Dystonie“ zu werten. Dieser wird definiert als Tremor, welcher nicht an der primär befallen Körperregion auftritt und ist abzugrenzen vom sogenannten „dystonen Tremor“, welcher die primär betroffene Körperregion betrifft. Hat ein Patient somit beispielsweise eine cervikale

Dystonie und einen Haltetremor der Arme so ist dies als „Tremor bei Dystonie“ zu bezeichnen. Hätte ein Patient wiederum eine cervikale Dystonie und einen Kopftremor, so ist dieser als dystoner Tremor zu bezeichnen (Deuschl et al., 1998). Die Gültigkeit dieser Definitionen wird aktuell diskutiert, sowie die Frage, inwieweit ein Tremor, welcher bei einer Dystonie auftritt, tatsächlich als eigene Krankheitsentität oder als eine der Dystonie zugehörige Erkrankung eingestuft werden sollte.

Neben krankheitsspezifischen Ursachen existieren auch situationsbedingte und unspezifische Ursachen eines Tremors, welche alle drei Teilnehmergruppen betreffen können. Hierzu gehören z.B. vermehrter Koffein-Konsum oder Aufregung in der Untersuchungssituation (Schmidt et al., in press).

In der nächsten Teilfrage wurde das Auftreten eines Pronations-Supinations-Tremors abgefragt. Dieser trat nur bei einem Dystonie-Patienten auf.

Bei der nächsten Teilfrage wurde ein Fingertremor untersucht. Dieser trat bei vier Parkinson-Patienten und bei einem Dystonie-Patienten auf. Inwieweit dieses Verhältnis auch für große Gruppen von Patienten repräsentativ ist, ist ungewiss. Bislang liegen keine Daten zum Fingertremor in der Literatur vor.

Ein Daumentremor trat bei fünf Parkinson-Patienten und einem Dystonie-Patienten auf. Dabei wurde zusätzlich die Art der Daumenposition dokumentiert, welche als Adduktion oder als Daumenabduktion ausgeprägt sein konnte. In einer Arbeit von Schneider *et al.* konnte diesbezüglich gezeigt werden, dass ein Daumentremor an sich noch nicht spezifisch für das PS ist. Selbst bei Vorhandensein von weiteren, zum Teil milden Kriterien, wie der Hypomimie oder einem reduzierten Armschwung, liegt nicht zwingend ein PS vor. In diesem Zusammenhang ist anzuführen, dass bei mehreren großen multizentrischen klinischen Studien zum PS in den letzten Jahren 11-15 % der Patienten beobachtet wurden, die klinisch wie Parkinson-Patienten erschienen und aufgrund dessen für Studien rekrutiert wurden, welche aber im Nachhinein keinen Dopaminmangel in neuroradiologischen Untersuchungen aufwiesen. Diese Patientengruppe wird als SWEDDs bezeichnet. Sie zeigt bei dem Daumentremor eine Daumenextension anstatt des klassischen Pillendrehertremors (Schneider et al., 2007).

War ein Daumentremor bei den hier teilnehmenden Probanden vorhanden, so präsentierte sich dieser in Adduktion, kompatibel mit dem Verständnis des Pillendrehertremors des PS. Interessanterweise zeigte auch ein Dystoniepatient einen klassischen Pillendrehertremor, was erneut die Spezifität eines solchen Tremors in Frage stellt. Schneider und Kollegen hatten daher Kriterien formuliert, welche einen dystonen Tremor wahrscheinlich machen: eine Extensionshaltung des Daumens bei Daumentremor, ein Positions- oder aufgabenspezifische Zunahme des Tremors, ein Kopftremor, eine dysphone Stimme, ohne

Entwicklung weiterer klinischer Befunde im zeitlichen Verlauf und insbesondere kein *Fatiguing* bei repetitiven Bewegungen (Schneider et al., 2007).

In der nächsten Teilaufgabe wurde ein Beintremor abgefragt. Er trat bei einem Parkinson-Patienten auf. In einer Arbeit von Hellmann und Kollegen wurden 16 Probanden mit einem Tremor der unteren Extremität hinsichtlich ihrer klinischen Diagnose untersucht. Hierbei zeigte sich, dass bei fünf Probanden die Diagnose des PS klinisch gestellt werden konnte, bei drei Patienten wurde die klinische Diagnose Multisystematrophie gestellt. Bei vier Probanden basierte dreimal die Diagnose PS und einmal die Diagnose MSA auf dem Ergebnis der kardialen MIBG Szintigraphie. Bei den restlichen vier Probanden wurde der Tremor zweimal als psychogener und zweimal als Medikament-induzierter Tremor eingestuft (Hellmann et al., 2010).

Ein Tremor der unteren Extremitäten, als initiales Zeichen des primären PS, ist insgesamt eher selten. Da dieser selten als störend empfunden wird, kann diese geringe Inzidenz auch als Fehler in der Dokumentation gewertet werden (Hellmann et al., 2010). Ein isolierter Tremor der unteren Extremität kann, wie oben beschrieben, auch als Zeichen für eine andere neurologische Erkrankung angesehen werden (Hellmann et al., 2010). In zwei weiteren Arbeiten von Gowers sowie Patrick und Levy über Parkinson-Patienten wurden ferner bei neun von 63 bzw. bei 15 von 146 ein Tremor der unteren Extremität dokumentiert (Gowers, 1888; Patrick und Levy, 1922). Diese Studien wurden allerdings ohne Nutzung der neurologischen Bildgebung durchgeführt, so dass der Ausschluss einer sekundären Ursache oder die Abklärung einer atypischen Form nicht möglich war (Hellmann et al., 2010). In einer weiteren Studie von Khan *et al.* zu familiären Parkinson-Syndromen wurde ein Fußtremor als prominentes Merkmal bei britischen Patienten mit einer Mutation im *LRRK2*-Gen beschrieben (Khan et al., 2005a), dieses Symptom konnte bei einer spanischen Familie mit derselben Mutation in einer Studie von Gaig *et al.* nicht beobachtet werden (Gaig et al., 2006). In einer Untersuchung von Infante und Kollegen über eine spanische Familie mit Mutation im *PARKIN*-Gen konnte ebenfalls ein Beintremor nachgewiesen werden (Infante et al., 2009). In einer weiteren Studie über eine brasilianischen Familie ebenfalls mit einer Mutation im *PARKIN*-Gen wurde kein Tremor der unteren Extremität nachgewiesen (Khan et al., 2005b).

In Frage 5 wurde das Auftreten einer striatalen Großzehe untersucht. Diese trat in der vorliegenden Arbeit nur bei Parkinson-Patienten auf.

Die striatale Großzehe tritt meistens in fortgeschrittenen Stadien des PS auf, kann sich jedoch auch bereits in frühen Stadien zeigen (Ashour et al., 2005). Sie darf nicht als klassisches Zeichen für das PS angesehen werden, da diese unspezifisch auch bei anderen akinetisch-rigiden Syndromen auftreten kann (Winkler et al., 2002).

In der letzten Frage wurde das Finger*tapping* untersucht. Entsprechend der Händigkeit zeigten alle drei Untersuchungsgruppen hierbei die besten Ergebnisse, wenn die Aufgabe mit der dominanten rechten Hand ausgeführt wurde.
Die Parkinson-Patienten boten aufgrund von Bradykinese und einer raschen Ermüdung (sog. *Fatiguing*), also einer progredienten Abnahme der Amplitude, im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine reduzierte Anzahl von *Tappings* pro Minute. Für die linke Hand fiel dieser Unterschied im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant aus. Dies könnte darin begründet sein, dass mehr Patienten einen Beginn der Krankheitssymptomatik auf der linken Körperhälfte hatten und diese Seite daher durch die Erkrankung mehr betroffen war als die andere Körperhälfte.
In mehreren Arbeiten wurde der Zusammenhang zwischen der dominanten Körperhälfte und den initialen Krankheitssymptomen bei Parkinson-Patienten untersucht. In drei Arbeiten konnte ein klarer bzw. tendenzieller Zusammenhang zwischen dominanter Körperhälfte und der initialen Krankheitssymptomatik gefunden werden (Uitti et al. 2005; Yust-Katz et al. 2008; Barrett et al. 2011). In einer weiteren Arbeit konnte kein Zusammenhang gezeigt werden (Stochl et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit fand sich ebenfalls kein klarer Zusammenhang zwischen dominanter Körperhälfte und initialen Krankheitssymptomen. Eine abschließende Beurteilung ist daher bei diesen kontroversen Ergebnissen nicht möglich, und bedarf weiterer Untersuchungen.
Zwischen den Parkinson-Patienten und den Dystonie-Patienten stellte sich ferner kein Unterschied dar. Es zeigte sich, dass bei der Dystonie auch Einschränkungen in der Feinmotorik nachweisbar sind, welche sich durch eine Mitbeteiligung der Hand durch eine segmentale Dystonie oder einen Schreibkrampf begründen lassen.

Bei Betrachtung der gesamten Liste klinischer Zeichen ergibt sich Folgendes. Bezogen auf die Gesamtpunktzahl weisen die Parkinson-Patienten einen hoch signifikanten Unterschied zu den beiden Kontrollgruppen auf. Das Zusammenspiel der einzelnen Unteraspekte lässt schlussfolgern, dass die Unterscheidung von Parkinson-Patienten in frühen Erkrankungsstadien und den Kontrollgruppen durch die Kriterien gegeben ist.
Betrachtet man die einzelnen Fragen isoliert, zeigt sich, dass dieser Unterschied bei manchen Fragen stärker und bei anderen Fragen weniger ausprägt war. Ein Kriterium, welches deutlich durch seine hohe Punktzahl bei den Parkinson-Patienten auffällt, ist der reduzierte Armschwung. Dieses Merkmal alleine kann allerdings wie oben ausgeführt nicht dazu dienen Parkinson-Patienten zu erkennen, da dieses Merkmal auch zum Teil bei den Kontrollgruppen positiv ausfiel. Vor allem die Dystonie-Patienten zeigten hier in 64,5 % der Fälle ebenfalls einen reduzierten Armschwung.

Weitere Aspekte, bei denen die Parkinson-Patienten deutlich hervortraten, sind die Fragen nach einem Tremor. Es zeigt sich hierbei, dass keine Frage einzeln eine hohe Punktzahl aufweist, jedoch erbrachte die Summe aller Tremor-Fragen einen deutlichen Punkteunterschied zu den Kontrollgruppen.
Ein Symptom, welches in dieser Arbeit nur bei den Parkinson-Patienten auftrat, war die striatale Großzehe. Da dieses Merkmal allerdings nur bei vier Patienten auftrat und auch bei anderen Krankheitsbildern beschrieben wurde, kann man dieses Kriterium nicht als Beleg für ein PS ansehen.

Zusammenfassend erscheint die Liste klinischer Merkmale geeignet, frühe Erkrankungsstadien des PS zu erkennen und einen Unterschied zu den gesunden Kontrollen herauszuarbeiten. Bei sehr leicht betroffenen Patienten ist der Unterschied zu den Kontroll-Gruppen teilweise marginal, so dass hier eine eindeutige Unterscheidung nicht immer möglich ist.
Die hier untersuchte und diskutierte Sammlung klinischer Merkmale wurde eigens für diese Dissertation zusammengestellt und angewendet. In weiteren Arbeiten ließen sich diese Merkmale in Zukunft hinsichtlich der Qualitätskriterien für *Rating* Skalen in ihrer allgemeinen Anwendbarkeit weiter überprüfen. So sollten unterschiedliche Untersucher nach Anwendung zu demselben Ergebnis gelangen. Vorraussetzung wäre eine detaillierte Anleitung für die Untersucher zu den einzelnen Untersuchungspunkten, wie es auch in dem MDS-UPDRS eingeführt wurde (Goetz et al, 2008). Die Reliabilität und Validität sollten ebenfalls durch weitere Untersuchungen genauer getestet werden, um die drei wichtigsten Qualitätskriterien für *Rating* Skalen zu zertifizieren. Betrachtet man weitere Kriterien, ist hervorzuheben, dass es aktuell keine vergleichbare Skala gibt, die sich auf die frühen Stadien der Krankheit fokussiert.
Ein weiterer Vorteil der hier angewendeten Liste liegt in der Ökonomie, da sie relativ einfach und in kurzer Zeit von einem Untersucher durchgeführt werden kann. Zudem werden für die Untersuchung keine weiteren Materialien benötigt. Da bisher noch keine bekannte Skala zur Erkennung des PS in frühen Erkrankungsstadien bekannt ist, ist die Zweckmäßigkeit der Liste gegeben.
Eine Schwäche der Studie liegt in der relativ kleinen Fallzahl, so dass unter anderem auch keine validen Schlüsse über Sensitivität und Spezifität gemacht werden können.

Weitere denkbare Einflussfaktoren auf die Ausprägung der klinischen Symptomatik, und somit auch auf den Punktwert in der Liste, sind sowohl mögliche Dauermedikationen oder Erkrankungen mit ähnlicher oder verstärkender Symptomatik. In dieser Arbeit wurden alle

Probanden auch hinsichtlich dieser Problematik initial ausführlich anamnestiziert und erst nach ärztlicher Prüfung in diese Studie aufgenommen.

Teilte man die Patienten gemäß den Stadien nach Hoehn und Yahr ein und verglich dieses mit der erreichten Gesamtpunktzahl in der Liste besonderer klinischer Merkmale, zeigte sich kein Unterschied zwischen den so entstandenen Gruppen und den Punktewerten. Im Sinne eines diagnostischen Tests werden somit unabhängig von der Schwere der Erkrankung Parkinson-Patienten durch diese Liste abgebildet.
Eine mögliche Korrelation der Punktwerte der Liste besonderer klinischer Merkmale mit dem UPDRS konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Da der UPDRS nicht spezifisch für die Diagnosestellung der Frühform eines PS entwickelt wurde und zudem die Erkrankungsschwere widerspiegelt, ist die fehlende Korrelation erklärbar.

Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass die hier ausgewählten und untersuchten klinischen Aspekte einen Parkinson-Patienten von einem Probanden der Kontrollgruppen, Dystonie-Patienten und gesunde Kontrollen, differenziert. Die aufgeführten Merkmale dienen daher als nützliche Ergänzung bzw. Grundlage bei der Früherkennung des PS.

4.2. Weitere Untersuchungen

4.2.1. Spiralen

In dieser Untersuchung wurden die Probanden gebeten, die Archimedes-Spiralen mit der dominanten Hand freihändig zu zeichnen. Der Schwierigkeitsgrad der Archimedes-Spiralen erhöhte sich in zwei Schritten, hierbei hatten die Probanden für jede Spirale zwei Versuche. Die Versuche wurden mittels der Bewertungsskala nach Fahn, Tolosa und Marin ausgewertet, welche zur objektiven Beschreibung von Spiralen herangezogen wird. Sie bewertet einen eventuell auftretenden Tremor beim Zeichnen der Spiralen.
Bei der Auswertung der Spiralen zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Probanden hinsichtlich der erreichten Punktzahl.
Insgesamt wurden bei 44 % der Parkinson-Patienten Punkte für die Spiralen vergeben. Sie erreichten einen Mittelwert von 1,35 Punkten. In der maximalen Punktzahl erreichte ein Parkinson-Patient acht Punkte und damit den höchsten erreichten Wert unter allen Probanden.
In einer Arbeit von Stanley *et al*., in der Parkinson-Patienten in frühen Erkrankungsstadien und gesunde Kontrollen mit Hilfe von digitalisierten Schreibunterlagen untersucht wurden,

wurden Spiralanalysen als besonders sensitiv herausgearbeitet. So konnte gezeigt werden, dass sich die Spiralen früher veränderten als die Punktzahl im UPDRS. Das Augenmerk wurde dabei besonders auf rein einseitig betroffene Parkinson-Patienten gelegt, bei denen für die nicht betroffene Körperhälfte im UPDRS null Punkte dokumentiert wurden. Es zeigte sich, dass bei diesen Patienten auf der nicht betroffenen Körperseite bereits Veränderungen bei den Spiralen sichtbar waren und diese, verglichen mit den gesunden Kontrollen, signifikant waren (Stanley et al., 2010).

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 71 % der Dystonie-Patienten Punkte für die Spiralen vergeben. Sie erreichten im Mittel eine signifikant höhere Punktzahl als Parkinson-Patienten oder gesunde Kontrollen, bei einer maximalen Punktzahl von sieben Punkten. Ein Grund für die hohe Punktzahl bei Dystonie-Patienten könnte ein grobschlägiger aufgabenspezifischer Tremor sein, der während des Malens der Spiralen auftreten kann.

Auch die gesunden Kontrollen zeigten Auffälligkeiten beim Zeichnen der Spiralen. Ursächlich hierfür kann ähnlich wie bei dem Auftreten eines Tremors die Aufregung, Koffein-Konsum oder eine Beeinträchtigung des Armes sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Parkinson-Patienten nicht von den gesunden Kontrollen oder Dystonie-Patienten aufgrund der Spiralen unterschieden werden können. Man kann anhand der Ergebnisse vermuten, dass dieser Test ebenfalls bei grobschlägigem Tremor aber auch bei unspezifischen Einflüssen, wie Koffein-Konsum, auffällige Werte liefert, und somit kein spezifischer Marker des PS ist. Diese Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen der Arbeit von Stanley und Kollegen (Stanley et al., 2010). Diese kontroversen Ergebnisse können zum einen durch einen anderen Versuchsaufbau und zum anderen durch eine andere Patientenkohorte erklärt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden im Gegensatz zu der Arbeit von Stanley und Kollegen keine digitalen Schreibunterlagen verwendet. Ferner war die Anzahl der untersuchten Parkinson-Patienten bei Stanley *et al.* mit n=9 geringer als in dieser Arbeit. Jedoch bestand die Gruppe in der Untersuchung von Stanley homogen aus Patienten in einem sehr frühen Parkinsonstadium (Stanley et al., 2010), während die Parkinson-Patienten in der vorliegenden Arbeit eine heterogene Gruppe, bestehend aus Patienten in frühen und sehr frühen Stadien eines PS, darstellte. Weitere Untersuchungen mit größeren homogenen Kohorten sind erforderlich, um diese Frage abschließend zu klären.

4.2.2. Schriftproben

In diesem Untersuchungsabschnitt wurden die Patienten gebeten, einen standardisierten Satz („Die Wellen schlagen hoch.") auf ein leeres Blatt zu schreiben. Es wurden die Größenveränderungen des ersten und dritten „W" in cm sowie die Satzlänge in cm

ausgemessen. In der Auswertung der Schriftproben zeigte sich bei der Größe des Buchstaben „W“ kein Unterschied zwischen den Probanden der drei Teilnehmergruppen. Betrachtet man die Veränderungen der Größe des ersten „W“ im Vergleich zum dritten „W“ innerhalb der Gruppen, so sieht man bei den Parkinson-Patienten keine Veränderung zwischen diesen beiden Buchstaben. Dieser Marker erscheint daher nicht spezifisch für das PS. Interessanterweise zeigte sich jedoch bei den Dystonie-Patienten eine signifikante Größenzunahme der Buchstaben.
In Bezug auf die Satzlänge ergeben sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Betrachtet man die Gruppen einzeln, so sieht man eine signifikante Satzlängenzunahme vom ersten zum dritten Satz bei allen Gruppen. Auch dieser Marker scheint daher nicht spezifisch für das PS.

Auch eine subjektive Bewertung durch drei Fachpersonen, die über die Diagnose nicht in Kenntnis gesetzt waren, zeigte kein eindeutiges Ergebnis. Somit scheint eine subjektive Bewertung der Schriftproben ohne weitere klinische Daten nicht möglich. In den frühen PS-Stadien ist die Mikrografie, bei der typischerweise die Wörter kürzer und kleiner werden und dadurch die gesamte Satzlänge kürzer wird, meistens noch nicht so ausgeprägt, wie in späteren Stadien (Donaldson et al., 2012). Daher ist die klare Zuordnung der Schriftproben zum PS schwierig. Im Gegenteil boten die Parkinson-Patienten in der hier vorgelegten Untersuchung sogar eine Satzlängenzunahme und keine Mikrografie. Dies könnte als ein kompensatorischer Mechanismus in den frühen Stadien angesehen werden. Dies ist bislang nicht beschrieben und bietet sich für weitergehende Untersuchungen an.

Insgesamt kann man sagen, dass die Auswertung der Schriftproben weder objektiv noch subjektiv ein zielführendes Ergebnis hinsichtlich der Identifizierung der Parkinson-Patienten in frühen Erkrankungsstadien ergeben hat.
Dies könnte daran liegen, dass die Schriftprobe mit einer Länge von nur drei Sätzen als sehr kurz angesehen werden kann. Möglicherweise könnte man genauere Ergebnisse erzielen, wenn man eine längere Schriftprobe verwenden würde.

5. Zusammenfassung

Aufgrund des demografischen Wandels wird die Zahl der an dem Parkinsonsyndrom erkrankten Menschen deutlich zunehmen. Da die Therapie der Erkrankung bislang nur symptomatisch erfolgt, ist es Ziel der Forschung neuroprotektive Medikamente zu entwickeln, welche den Krankheitsverlauf des PS aufhalten. Um diese adäquat einsetzen zu können, ist es jedoch notwendig, die Erkrankung in prä-symptomatischen oder zumindest frühen Erkrankungsstadien erkennen zu können. Derzeit existieren keine sicheren Biomarker, weder klinisch noch bildgebend, die diese Frühstadien in vivo ausreichend darstellen.
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, klinische Kriterien zu identifizieren und zu evaluieren, die die sehr frühen und frühen Erkrankungsstadien charakterisieren. Es wurden Parkinson-Patienten in sehr frühen und frühen Stadien des PS untersucht und mit Dystonie-Patienten sowie gesunden Kontrollen verglichen (n=26/31/25). Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:

1. Für die klinisch-neurologische Untersuchung wurde eine Liste besonderer klinischer Merkmale zusammengestellt, welche Kriterien zum einseitigen Schultertiefstand, zum reduzierten Schulterzucken, zum reduzierten Armschwung, zu verschiedenen Tremorarten, zur striatalen Großzehe und zum Finger*tapping* objektivierte. Dabei ließ sich im Gesamtergebnis ein signifikanter Unterschied zwischen den Parkinson-Patienten und den Kontroll-Probanden nachweisen. Besonders hervorstachen dabei die Punkte des reduzierten Armschwunges und die zu den verschiedenen Tremorarten. Diese Punkte sind nicht Teil des UPDRS. Eine Betrachtung dieser Punkte könnte für die Diagnosestellung von frühen Parkinsonstadien hilfreich sein.

2. Die Probanden wurden außerdem einer Schreibanalyse unterzogen, bei der sie die sogenannten Archimedes-Spiralen zeichnen und einen vorgegebenen Satz schreiben sollten. Eine Identifizierung und Abgrenzung der Parkinson-Patienten zu den Kontrollgruppen war durch die Analyse der Spiralen nicht möglich. Die Untersuchung der Schriftproben ergab, dass weder subjektiv noch objektiv eine Unterscheidung zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden möglich war.

Zusammenfassend erscheinen die hier untersuchten klinischen Merkmale, nicht jedoch die hier angewandten Schreibanalysen, sensitiv die subtilen motorischen Zeichen in den sehr frühen und frühen Stadien zu erkennen. Da bereits viele der Qualitätskriterien für eine *Rating*

Skala erfüllt sind, sollten diese Kriterien in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

Ashour R, Tintner R, Jankovic J: Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 4(7), 423-431. (2005)

Barrett MJ, Wylie SA, Harrison MB, Wooten GF: Handedness and motor symptom asymmetry in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 82(10),1122-1124. (2011)

Boll MC, Alcaraz-Zubeldia M, Rios C: Medical management of Parkinson's disease: focus on neuroprotection. Curr Neuropharmacol. 9(2),350-359. (2011)

Braak H, Del Tredici K: Pathophysiologie des sporadischen Morbus Parkinson. Fortschr Neurol Psychiatr 78, S2-S4. (2010)

Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J: Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. Neurology. 35(1), 73-77. (1985)

Deuschl G, Bain P, Brin M and an Ad Hoc Scientific Committee: Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Mov Disord.13 (3), 2-23. (1998)

Donaldson I, Marsden CD, Schneider SA, Bhathia K: Marsden's Book of Movement Disorders. 1. Auflage, Oxford University Press, Oxford, GB, 159-370. (2012)

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan K, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina B, Schifitto G, Siderowf A, Tanner C: Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 68, 384-386. (2007)

Fahn S, Elton RL, UPDRS Program Members: Unified Parkinson's disease rating scaleIn: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. Recent development in Parkinson's disease, Vol.2. Florham Park, New Jersey, USA: Macmillan Healthcare Information, 153-163, 193-304. (1987)

Fahn, S.; Tolosa, E.; Marin, C.: Clinical rating scale for tremorIn: Jankovic, J.und Tolosa, E: Parkinson's disease and movement disorders.2. Auflage, Williams and Wilkons, Baltimore, USA, 271-280. (1993)

Gaig C, Ezquerra M, Marti MJ, Muñoz E, Valldeoriola F, Tolosa E: LRRK2 mutations in Spanish patients with Parkinson's disease: frequency, clinical features, and incomplete penetrance. Arch Neurol 63, 377–382. (2006)

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Fahn S, Lang AE, Martinez-Martin P, Tilley B, Van Hilten B, Kleczka C, Seidl L; Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease: The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord. 18(7), 738-750. (2003)

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force: 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. (2008)

Gowers WR: A manual of diseases of the nervous system. P Blakiston, Philadelphia, USA, 995–1010. (1888)

Hellmann MA, Melamed E, Steinmetz AP, Djaldetti R: Unilateral lower limb rest tremor is not necessarily a presenting symptom of Parkinson's disease. Mov Disord. 25(7), 924-927. (2010)

Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 17,427-442. (1967)

Infante J, Berciano J, Sánchez-Juan P, García A, Di Fonzo A, Breedveld G, Oostra B, Bonifati V: Pseudo-orthostatic and resting leg tremor in a large Spanish family with homozygous truncating parkin mutation. Mov Disord. 24(1), 144-147. (2009)

Jankovic J: Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 79,368-376. (2008)

Kägi G, Schwingenschuh P, Bhatia KP: Arm swing is reduced in idiopathic cervical dystonia. Mov Disord. 23(12), 1784-1787. (2008)

Khan NL, Jain S, Lynch JM, Pavese N, Abou-Sleiman P, Holton JL, Healy DG, Gilks WP, Sweeney MG, Ganguly M, Gibbons V, Gandhi S, Vaughan J, Eunson LH, Katzenschlager R, Gayton J, Lennox G, Revesz T, Nicholl D, Bhatia KP, Quinn N, Brooks D, Lees AJ, Davis MB, Piccini P, Singleton AB, Wood NW: Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. Brain. 128(Pt 12), 2786-2796. (2005a)

Khan NL, Horta W, Eunson L, Graham E, Johnson JO, Chang S, Davis M, Singleton A, Wood NW, Lees AJ: Parkin disease in a Brazilian kindred: Manifesting heterozygotes and clinical follow-up over 10 years. Mov Disord. 20(4), 479-484. (2005b)

Klein C: Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease. Arch Neurol 63,328-334. (2006)

Klein C, Lohmann-Hedrich K: Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol 20, 453-464. (2007)

Klein C, Schlossmacher MG: Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. Neurology 69, 2093-2104. (2007)

Lesage S, Durr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger Al, Janin S, Pollak P, Brice A: Lrrk2 g2019s as a cause of parkinson's disease in north african arabs. N Engl J Med 354 (4), 422-423. (2006)

Maetzler W, Hausdorff JM: Motor signs in the prodromal phase of Parkinson’s disease. Mov. Disord. 27(5), 627-633. (2012)

Masur H, Papke K, Althoff S, Oberwittler C: Theory of Medical Application of Scales and Scores, Quality Criteria. In: Scales and Scores in Neurology. Quantification of Neurological Deficits in Research and Practice. 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart , 4. (2004)

Mian S, Schneider SA, Schwingenschuh P, Bhatia KP, Day BL: Gait in SWEDDs Patients: Comparison with Parkinson’s Disease Patients and Healthy Controls. Mov. Disord. 26(7), 1266-1273. (2011)

Ozelius Lj, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M, Hunt Al, Klein C, Henick B, Hailpern Sm, Lipton Rb, Soto-Valencia J, Risch N, Bressman Sb: Lrrk2 g2019s as a cause of parkinson's disease in ashkenazi jews. N Engl J Med 354 (4), 424-425. (2006)

Parkinson J: An essay to the shaking palsy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14:2, 223-236. [Ursprünglich 1827 veröffentlicht] (2002)

Patrick HT, Levy DM: Parkinson's disease. A clinical study of one hundred and forty six cases. Arch Neurol Psychiatry 7, 711–720. (1922)

Poewe W: The natural history of Parkinson's disease. J Neurol 253 Suppl 7, VII2-6. (2006)

Schmidt A, Schneider SA, Hagenah J, Klein C: Dystonien. Nervenarzt 79 Suppl 2, 53-63; quiz 64-5. (2008)

Schmidt A, Bhatia KP, Bain P, Schneider SA: Tremor and other abnormal movements. Oxford Diagnosis and Treatment in Internal Medicine edited by Patrick Davey and David Sprigings (in press)

Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, Cordivari C, Hooker J, Dickson J, Quinn N, Bhatia KP: Patients With Adult-Onset Dystonic Tremor Resembling Parkinsonian Tremor Have Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDDs). Mov. Disord. 22 (15), 2210-2215. (2007)

Schwab RS, England AC Jr: Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's Disease. In: Third Symposium on Parkinson's Disease, Royal College of Surgeons in Edinburgh, E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh, Groß Britannien, 152-157 (Tab. 1, S.153). (1969)

Sheehy MP, Marsden CD: Writers' cramp-a focal dystonia. Brain. 105 (3), 461-480. (1982)

Stanley K, Hagenah J, Brüggemann N, Reetz K, Severt L, Klein C, Yu Q, Derby C, Pullmann S, Saunders-Pullmann R: Digitized Spiral Analysis is a Promising Early Motor Marker for Parkinson Disease. Parkinsonism Relat Disord. 16 (3), 233-234. (2010)

Stephenson R, Siderowf A, Stern MB: Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. Mov. Disord. 24 Suppl 2, 665-670. (2009)

Stochl J, Hagtvet KA, Brozová H, Klempír J, Roth J, Růzicka E: Handedness does not predict side of onset of motor symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord. 24(12), 1836-1869. (2009)

Tarsy D und Simon DK: Dystonia. N Engl J Med 355, 818-829. (2006)

Uitti RJ, Baba Y, Whaley NR, Wszolek ZK, Putzke JD: Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. Neurology 64(11), 1925-1930. (2005)

Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, Lang AE, Rascol O, Ribeiro MJ, Remy P, Poewe WH, Hauser RA, Brooks DJ; REAL-PET Study Group: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. Ann Neurol. 54(1), 93-101. (2003)

Winkler AS, Reuter I, Harwood G, Chaudhuri KR: The frequency and significance of 'striatal toe' in parkinsonism. Parkinsonism Relat Disord. 9(2), 97-101. (2002)

Yust-Katz S, Tesler D, Treves TA, Melamed E, Djaldetti R. Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 14(8), 633-635. (2008)

7. Anhänge

UPDRS

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1. Intellektuelle Einschränkung

- 0. Keine.
- 1. Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.
- 2. Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.
- 3. Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.
- 4. Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr alleine gelassen werden.

2. Denkstörungen
(als Folge von Demenz oder Medikamenten-Intoxikationen)

- 0. Keine.
- 1. Lebhafte Träume.
- 2. "Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.
- 3. Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken.
- 4. Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.

3. Depression

- 0. Nicht vorhanden.
- 1. Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.
- 2. Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).
- 3. Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).
- 4. Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.

4. Motivation/Initiative

- 0. Normal.
- 1. Weniger energisch als sonst; stärker passiv.
- 2. Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.
- 3. Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.
- 4. In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.

II. Aktivitäten des täglichen Lebens
(jeweils getrennt in on/off-Perioden ermitteln)

5. Sprache

- 0. Normal.
- 1. Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.
- 2. Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen.
- 3. Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.
- 4. Meistens unverständlich.

6. Speichelsekretion

- 0. Normal.
- 1. Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.
- 2. Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.
- 3. Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.
- 4. Ausgeprägter Speichelaustritt, muss ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.

7. Schlucken

- 0. Normal.
- 1. Seltenes Würgen/Verschlucken.
- 2. Gelegentliches Würgen/Verschlucken.
- 3. Weiche Nahrung erforderlich.
- 4. Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.

8. Handschrift

- 0. Normal.
- 1. Etwas langsam oder klein.
- 2. Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich.
- 3. Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.
- 4. Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.

9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen

- 0. Normal.
- 1. Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2. Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich.
- 3. Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.
- 4. Muss gefüttert werden.

10. Anziehen

- 0. Normal.
- 1. Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2. Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.
- 3. Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches alleine schaffen.
- 4. Hilflos.

11. Hygiene

- 0. Normal.
- 1. Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2. Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam.
- 3. Braucht beim Waschen, Zähnebürsten, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe.
- 4. Foley-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.

12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen

- 0. Normal.
- 1. Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.
- 2. Kann sich alleine, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.
- 3. Beginnt, kann sich aber nicht alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.
- 4. Hilflos.

13. Fallen
(unabhängig von Starre)

- 0. Kein.
- 1. Seltenes Fallen.
- 2. Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.
- 3. Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.
- 4. Fällt häufiger als einmal pro Tag.

14. Erstarren beim Gehen

- 0. Kein.
- 1. Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start.
- 2. Gelegentliches Erstarren beim Gehen.
- 3. Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren.
- 4. Häufiges Fallen nach Erstarren.

15. Laufen

- 0. Normal.
- 1. Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung das Bein nachzuziehen.
- 2. Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.
- 3. Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.
- 4. Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.

16. Tremor

- 0. Keiner.
- 1. Leicht und selten auftretend.
- 2. Mäßig; für den Patienten lästig.
- 3. Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.
- 4. Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich.

17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus

- 0. Keine.
- 1. Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
- 2. Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.
- 3. Häufig schmerzhafte Empfindungen.
- 4. Unerträgliche Schmerzen.

III. MOTORISCHE UNTERSUCHUNG

18. Sprache

- 0. Normal.
- 1. Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
- 2. Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.
- 3. Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
- 4. Unverständlich.

19. Gesichtsausdruck

- 0. Normal.
- 1. Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.
- 2. Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.
- 3. Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- 4. Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.

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

- 0. Keine.
- 1. Leicht und selten vorhanden.
- 2. Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
- 3. Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
- 4. Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

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

- 0. Fehlt.
- 1. Leicht; bei Bewegung vorhanden.
- 2. Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
- 3. Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.
- 4. Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

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

- 0. Fehlt.
- 1. Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
- 2. Leicht bis mäßig.
- 3. Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
- 4. Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

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

- 0. Normal.
- 1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- 3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- 4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

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

- 0. Normal.
- 1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- 3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- 4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände
(Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig. Wird für jede Hand einzeln beurteilt.)

- 0. Normal.
- 1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- 3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- 4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

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

- 0. Normal.
- 1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- 3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- 4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

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

- 0. Normal.
- 1. Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.
- 2. Stößt sich an den Armlehnen hoch.
- 3. Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.
- 4. Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

28. Haltung

- 0. Normal aufrecht.
- 1. Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.
- 2. Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
- 3. Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.
- 4. Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

29. Gang

- 0. Normal.
- 1. Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
- 2. Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
- 3. Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
- 4. Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

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

- 0. Normal.
- 1. Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
- 2. Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
- 3. Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
- 4. Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

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

- 0. Keine.
- 1. Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
- 2. Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
- 3. Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
- 4. Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

IV. Komplikationen der Behandlung
(in der vergangenen Woche)

A Dyskinesien

32. Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf?

(Anamnestische Angaben)

- 0. Keine-
- 1. 1 - 25% des Tages.
- 2. 26 - 50% des Tages.
- 3. 51 - 75% des Tages.
- 4. 76 - 100% des Tages.

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien?
(Anamnestische Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden.)

- 0. Keine Behinderung.
- 1. Leichte Behinderung.
- 2. Mäßige Behinderung.
- 3. Starke Behinderung.
- 4. Vollständige Behinderung

34. Schmerzhafte Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

- 0. Kleine schmerzhaften Dyskinesien.
- 1. Leicht.
- 2. Mäßig.
- 3. Stark.
- 4. Ausgeprägt.

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen:
(Anamnestische Angaben)

- 0. Nein.
- 1. Ja.

B Klinische Fluktuationen

36. Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare „Off"-Perioden?

- 0. Nein.
- 1. Ja.

37. Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare "Off"-Perioden ?

- 0. Nein.
- 1. Ja.

38. Treten "Off"-Perioden plötzlich auf, z. B. innerhalb von wenigen Sekunden?

- 0. Nein.
- 1. Ja.

39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im "Off"-Stadium?

- 0. Überhaupt nicht.
- 1. 1 - 25% des Tages.
- 2. 26 - 50% des Tages.
- 3. 51 - 75% des Tages.
- 4. 76 - 100% des Tages.

C Anderweitige Komplikationen

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

- 0. Nein.
- 1. Ja.

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen, z. B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?

- 0. Nein.
- 1. Ja.

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

- 0. Nein.
- 1. Ja.

V. Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

Stadium 0	Keine Anzeichen der Erkrankung.
Stadium 1	Einseitige Erkrankung.
Stadium 1,5	Einseitige und axiale Beteiligung.
Stadium 2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung.
Stadium 2,5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest.
Stadium 3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig.
Stadium 4	Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen.
Stadium 5	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig.

VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens

100% Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung. Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.

90% Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewusst.

80% Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewusst.

70% Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muss einen großen Teil des Tages auf die Verrichtungen verwenden.

60% Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung; manchmal unmöglich; Fehler.

50% Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.

40% Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige alleine sehr langsam.

30% Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen alleine ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.

20% Kann nichts alleine tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.

10% Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.

0% Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.

Abb. 23: UPDRS inklusive Hoehn und Yahr-Skala sowie Schwab und England-Skala. Der UPDRS wird zur Einstufung und zur Bestimmung des Schweregrades des PS verwendet. Die Hoehn und Yahr-Skala dient zur Einteilung der Schwere der Erkrankung. Die Schwab und England-Skala wird verwendet um die Fähigkeit des Patienten sich im Alltag zurrecht zufinden beurteilen zu können.

Körperteil	Perspektive	Aktivität
1. Ganzkörper	Der Patient sitzt entspannt auf einem Stuhl mit geraden Armlehnen, die Hände hängen ab dem Handgelenk über die Lehne hinaus. Alternativ liegen die Hände mit den Handflächen nach oben im Schoß des Patienten. Der Patient wird gebeten zu erzählen, wie er an diesem Tag „angereist“ ist.	-Der Patient sitzt ruhig.
2. Arme	1. s.o. 2. Der Patient streckt die Arme gerade nach vorne, Handflächen nach unten. Einmal mit offenen und einmal mit geschlossenen Augen und dabei soll der Patient jeweils von 100 rückwärts zählen. 3. Der Pat. soll die Arme direkt vor der Brust halten. 4. Der Patient soll das Fingertapping sowie ein Öffnen und Schließen der Faust. machen. Anschließend Testen der Diadochokinese. 5. Der Patient soll schreiben. Dabei vor Schreibbeginn bereits filmen. 6. Der Patient wird gebeten beide Schultern hoch zu ziehen und wieder fallen zu lassen. 7. Der Patient wird gebeten mit den Füßen auf den Boden zu stampfen, erst rechts, dann links.	-Fokus Arm rechts -Focus Arm links -Fokus Arme -Fokus auf die Arme -s.o. -Fokus auf beide Hände, die schreibende und die andere. -Fokus auf die Schultern. -Fokus auf die Füße.
3. Kopf	1. s.o. 2. Hals	-Fokus auf eventuelle Dystonie-Regionen -Falls der Pat. eine Halsdystonie hat, lässt man ihn den Kopf einmal in alle Richtungen bewegen.
4. Seiltänzergang	Der Patient läuft über eine vorgegebene Linie, wobei er einen Fuß vor den anderen setzt.	-Fokus einmal auf den ganzen Körper zum Beispiel beim Hinweg. -Fokus auf die Beine beim Rückweg -Treten besondere Auffälligkeiten auf, diese bitte extra filmen.
6. Gangbild	Der Patient läuft den Gang herunter und wieder herauf.	-Einmal Ganzkörper -Fokus auf Arm re /li wg Armschwung -bei Drehung auf Schrittfolge achten
7. Armschwung	Axialer Rigortest	Filmen der Armmitbewegungen im axialen Rigortest.

Abb. 24: Videoprotokoll. Das Videoprotokoll diente als Anhalt zur Durchführung der Videoaufnahme während der Untersuchung der Probanden.

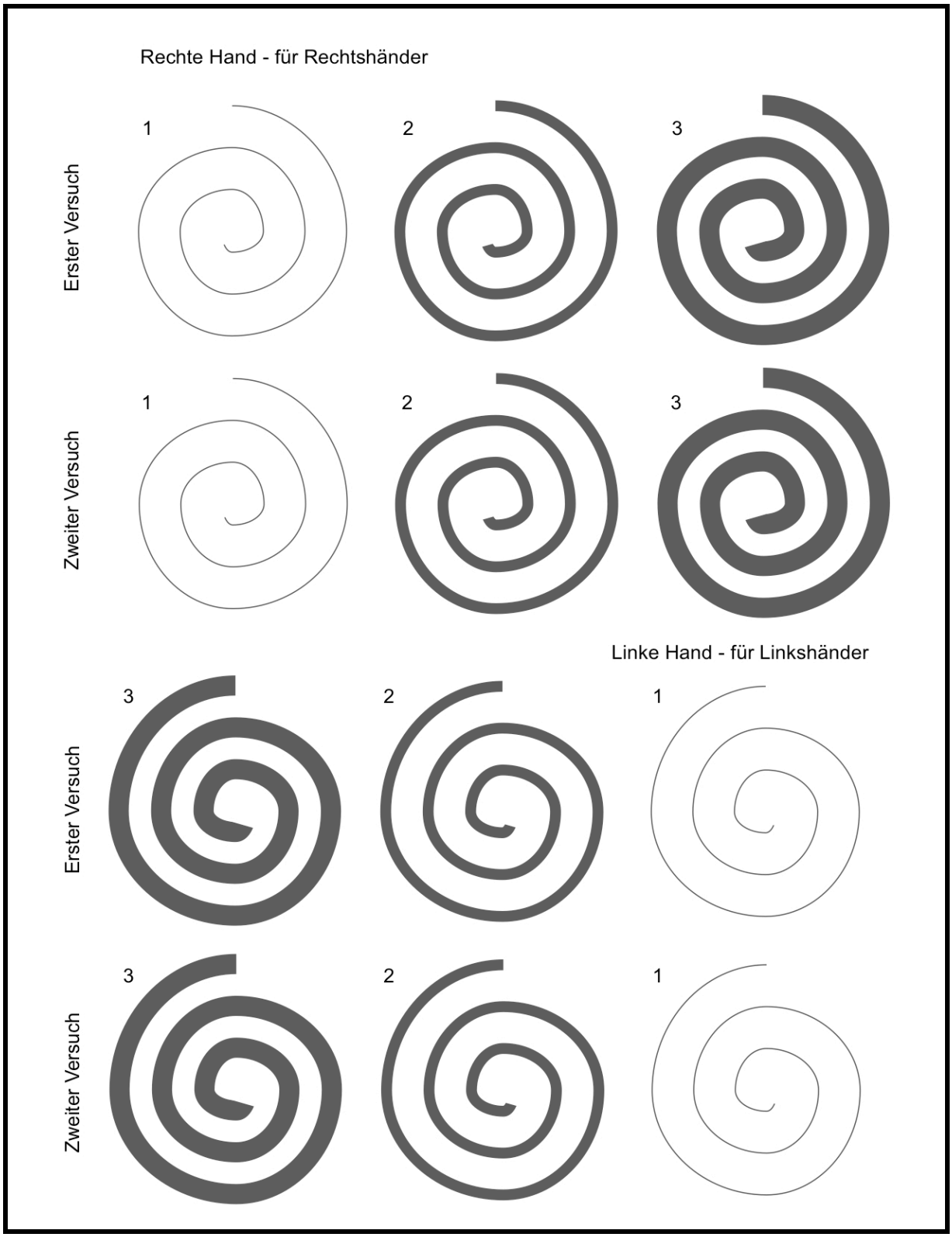


Abb. 25: Archimedes Spiralen. Die Archimedes-Spiralen wurden zur Erkennung eines Tremors bei den Probanden verwendet.

Schriftprobe

Bitte schreiben Sie dreimal untereinander in den Kasten den folgenden Satz:

Die Wellen schlagen hoch.

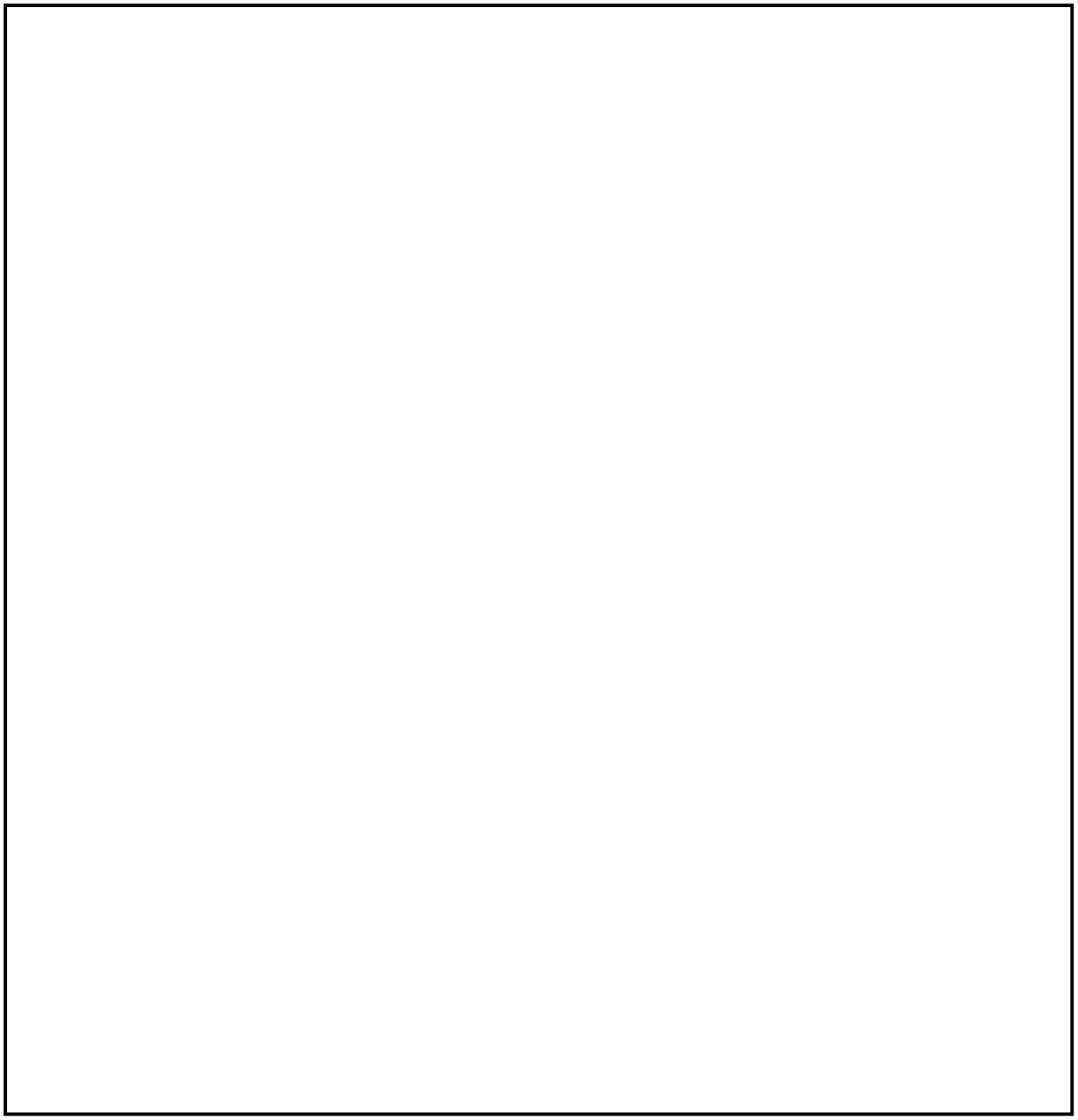


Abb. 26: Schriftprobe Satz „Die Wellen schlagen hoch.“. Die Schriftproben wurden von den Probanden ausgefüllt, um eine Beurteilung ihres Schriftbildes zu ermöglichen.

DYSTONIA INTAKE FORM

Name (Last, First, MI) _____ Date of Birth _____

Hospital unit # _____ Sex _____

Referred by _____ Date of last exam _____

Telephone # _____

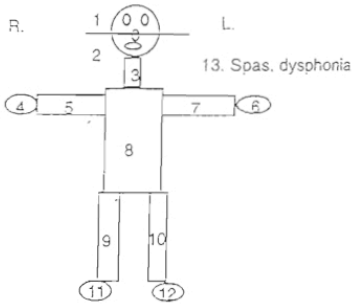
1. Symptom Onset

Age _____

Site _____

2. Distribution *(choose one box and circle involved areas on figure)*

- ☐ Generalized *(two or more body segments including the lower extremities)*
- ☐ Hemidystonia *(confined to single side of body)*
- ☐ Multifocal *(two or more non-contiguous body regions)*
- ☐ Segmental *(two or more contiguous body regions)*
- ☐ Focal *(one involved body part)*
- ☐ Other *(specify)* _____



3. Associated Features *(may choose more than one)*

- ☐ Dopa-responsive
- ☐ Diurnal Fluctuation
- ☐ Alcohol Responsive
- ☐ Rapid onset
- ☐ Dystonia plus other neurologic features
  - ☐ Myoclonus
  - ☐ Tremor
  - ☐ Parkinsonsim
  - ☐ Other eg seizures mental retardation etc. *(specify)* _____

4. Past medical or social history of note possibly associated with Dystonia *(may choose more than one)*

	Date		Date
☐ Anoxia	_____	☐ Neuroleptic exposure	_____
☐ Trauma – brain	_____	☐ Abnormal Imaging	_____
☐ Trauma – peripheral	_____	☐ Mitochondrial disorder	_____
☐ Neuropathy in area of dystonia (e.g.ulnar)	_____	☐ Tumor	_____
☐ CVA	_____	☐ General anesthesia	_____
☐ Infection	_____	☐ Other *(specify)* _____	_____
☐ Heredodegenerative /Metabolic disorder *(specify)* _____	_____		

5. Family history of tremor, dystonia, myoclonus, or parkinsonism

☐ Negative family history of movement disorder

☐ Positive family history of movement disorder (please attach pedigree)

☐ unknown family history

Is this patient a member of a family previously entered into the Dystonia Database?

___no ___unknown ___yes FAMILY NAME and relationship _____

6. Ethnicity

Jewish (Ashkenazi)
- ☐ yes
- ☐ no
- ☐ unknown

French-Canadian
- ☐ yes
- ☐ no
- ☐ unknown

Mennonite
- ☐ yes
- ☐ no
- ☐ unknown

Ethnic Background

Maternal Grandmother _____

Maternal Grandfather _____

Paternal Grandmother _____

Paternal Grandfather _____

Consanguinity (Y/N) _____

7. Classification

- ☐ Primary *(dystonia the only feature)*
- ☐ Primary plus *(other features)*
  - ☐ myoclonus dystonia
  - ☐ dopa- responsive dystonia
  - ☐ dystonia parkinsonism
  - ☐ other *(specify)* _____
- ☐ Secondary
  - ☐ tardive
  - ☐ Other *(specify)* _____
- ☐ Heredodegenerative *(specify if known)* _____
- ☐ Unable to definitely classify
- ☐ Assymptomatic Relative

Abb. 27: Dystonia Intake-Form. Der *Dystonia Intake-Form* dient zur Einteilung und Klassifikation der Dystonie bei Dystonie-Patienten.

Beurteilungsskala für die idiopathische Torsionsdystonie

(aus: Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J (1985) Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias)

Name: _____	
Datum: _____	

I. Behinderungs-Skala

A. SPRACHE	

0 - Normal

1 - Leicht beeinträchtigt; keine Verständigungsschwierigkeiten.

2 - Leichte Verständigungsschwierigkeiten.

3 - Deutliche Verständigungsschwierigkeiten.

4 - Vollständige oder fast vollständige Anarthrie.

B. Handschrift (Tremor oder Dystonie)	

0 - Normal.

1 - Leicht beeinträchtigt; noch leserlich.

2 - Fast unleserlich.

3 - Unleserlich.

4 – Unfähig einen Stift zu ergreifen oder länger zu halten.

C. ESSEN	

0 - Normal.

1 - Benützt "Tricks"; keine Hilfe erforderlich.

2 - Kann essen, aber nicht schneiden.

3 - Kann nur mit den Fingern essen.

4 - Muß gefüttert werden.

D. SCHLUCKEN	

0 - Normal

1 - Gelegentliches Würgen.

2 - Häufiges Würgen; Schluckstörungen.

3 - Unfähig feste Nahrung zu schlucken.

4 - Erhebliche Schwierigkeiten weiche und flüssige Nahrung zu schlucken.

E. HYGIENE	

0 - Normal.

1 - Unbeholfen; jedoch keine Hilfe erforderlich.

2 - Braucht bei einigen Verrichtungen Hilfe

3 - Braucht bei den meisten Verrichtungen Hilfe

4 - Braucht bei allen Verrichtungen Hilfe.

F. ANZIEHEN	

0 - Normal

1 - Unbeholfen, jedoch keine Hilfe erforderlich.

2 - Braucht bei einigen Verrichtungen Hilfe.

3 - Braucht bei den meisten Verrichtungen Hilfe.

4 - Braucht bei allen Verrichtungen Hilfe.

G. GEHEN	

0 - Normal.

1 - Leicht beeinträchtigt; kaum wahrnehmbar.

2 - Mäßig beeinträchtigt; eindeutig erkennbar.

3 - Stark beeinträchtigt.

4 - Braucht Hilfe beim Gehen.

5 - An den Rollstuhl gefesselt.

Funktion	Score
Sprache	0 - 4
Schreiben	0 - 4
Essen	0 - 4
Schlucken	0 - 4
Hygiene	0 - 4
Anziehen	0 - 4
Gehen	0 - 4
Summe	
	(Maximum = 30)

II. Skala zur Erfassung des motorischen Schweregrades der Dystonie

I. Provokationsfaktor

A. Allgemein	

0 - Keine Dystonie in Ruhe oder bei Bewegung

1 - Dystonie bei bestimmten Bewegungen

2 - Dystonie bei vielen Bewegungen

3 - Dystonie bei Bewegung eines entfernten Körperteils oder in Ruhe

4 - Dystonie in Ruhe vorhanden..

B. Sprache und Schlucken	

1 - Gelegentlich Sprache oder Schlucken beeinträchtigt.

2 - Häufig Sprache oder Schlucken beeinträchtigt.

3 - Häufig Sprache und gelegentlich Schlucken beeinträchtigt bzw. umgekehrt.

4 - Häufig Sprache und Schlucken beeinträchtigt.

II. Schwerefaktoren

Augen	

0 - Keine Dystonie vorhanden.

1 - Geringfügig. Gelegentliches Blinzeln.

2 - Leicht. Häufiges Blinzeln ohne # verlängerte Spasmen # beim Lidschluß.

3 - Mäßig. Verlängerte Spasmen beim Lidschluß, aber Augen meist offen.

4 - Schwer. Verlängerte Spsmen beim Lidschluß; Augen mind. 30% der Zeit geschlossen.

Mund	

0 - Keine Dystonie vorhanden.

1 - Geringfügig. Gelegentliches Grimassieren oder andere Mundbewegungen (z.B. Kiefer geöffnet oder zusammengebissen, Zungenbewegungen)

2 - Leicht. Bewegungen in weniger als 50% der Zeit.

3 - Fast ständig mäßige dystone Bewegungen oder Kontraktionen

4 - Fast ständig schwere dystone Bewegungen oder Kontraktionen.

Sprache und Schlucken	

0 - Normal.

1 - Geringfügig beeinträchtigt; keine Verständigungsschwierigkeiten oder nur gelegentliches Würgen.

2 - Leichte Verständigungsschwierigkeiten oder häufiges Würgen.

3 - Deutliche Verständigungsschwierigkeiten oder Unfähigkeit feste Nahrung zu schlucken.

4 - Völlige oder fast völlige Anarthrie oder deutliche Schwierigkeiten weiche oder flüssige Nahrung zu schlucken.

Nacken	

0 - Keine Dystonie vorhanden.

1 - Geringfügige Beeinträchtigung; gelegentliches Verdrehen.

2 - Offensichtlicher Torticollis, leicht ausgeprägt.

3 - Mäßiges Verdrehen.

4 - Starkes Verdrehen.

Arm	

0 - Keine Dystonie vorhanden.

1 - Geringfügig. Klinisch unbedeutend.

2 - Leicht. Offensichtliche Dystonie, aber keine Behinderung.

3 - Mäßig. Fähigkeit zum Greifen erhalten.

4 - Schwer. Unfähig zu greifen.

Rumpf	

0 - Keine Dystonie vorhanden.

1 - Geringfügig gebeugt; klinisch unbedeutend.

2 - Eindeutig gebeugt; jedoch keine Beeinträchtigung beim Stehen oder Gehen.

3 - Mäßig gebeugt; Beeinträchtigung beim Stehen oder Gehen.

4 - Stark gebeugt; Stehen oder Gehen unmöglich.

Bein	

0 - Keine Dystonie vorhanden.

1 - Geringfügige Dystonie; jedoch keine Beeinträchtigung, klinisch unbedeutend.

2 - Leichte Dystonie, Gang lebhaft, ohne Hilfe möglich.

3 - Mäßige Dystonie; schwere Beeinträchtigung des Gehens bzw. Hilfe erforderlich.

4 - Schwere Dystonie. Unfähigkeit zum Stehen oder Gehen des betroffenen Beins.

Region	Provokationsfaktor		Schwerefaktor	Wichtung	Ergebnis
Augen	0 - 4	x	0 - 4	0.5	0 - 8
Mund	0 - 4	x	0 - 4	0.5	0 - 8
Sprache/Schlucken	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
Nacken	0 - 4	x	0 - 4	0.5	0 - 8
rechter Arm	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16

linker Arm	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
Rumpf	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
rechtes Bein	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
linkes Bein	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
				Summe (Maximum = 120)	

Abb.28: Beurteilungsskala für die idiopathische Torsionsdystonie. (nach Burke et al.) Die Beurteilungsskala für die idiopathische Torsionsdystonie dient zur Einteilung des Schweregrades der Dystonie eines Dystonie-Patienten.

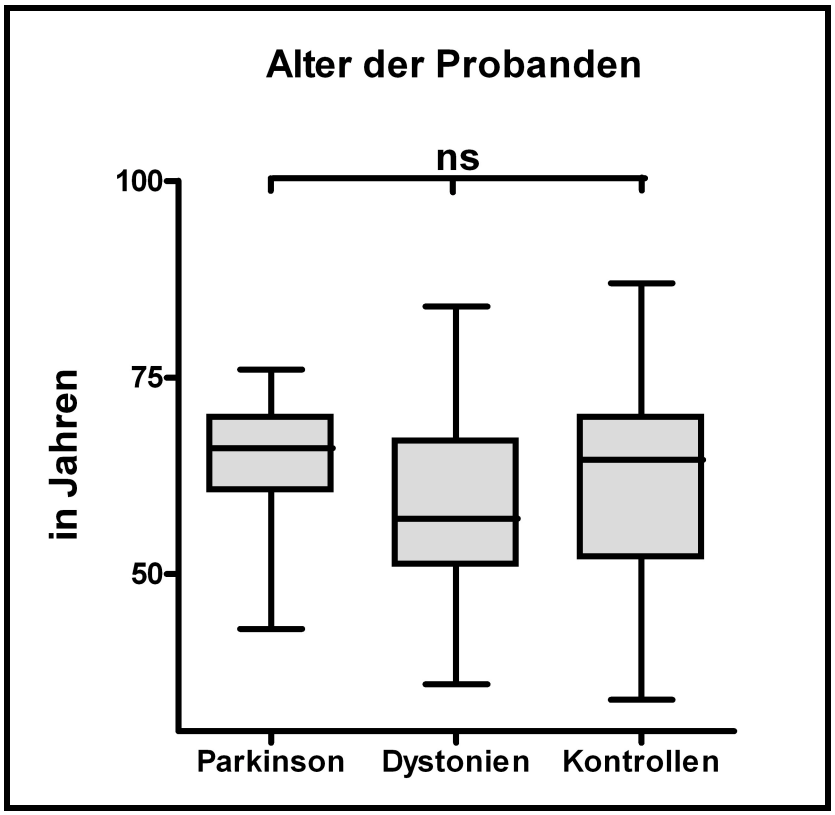


Abb. 29: Alter der Probanden. Das Alter der Probanden eingeteilt in die Parkinson-Patienten, die Dystonie-Patienten sowie die gesunden Kontrollen. Es stellt sich eine nicht signifikante Verteilung des Alters der Probanden dar (Parkinson: Min: 43,00; uQ: 60,50; Med: 66,00; oQ: 70,00; Max: 76,00; nicht dargestellt: Mw: 64,36; Dystonien: Min: 36,00; uQ: 51,00; Med: 57,00; oQ: 67,00; Max: 84,00; nicht dargestellt: Mw: 57,07; Kontrollen: Min: 34,00; uQ: 52,00; Med: 64,50; oQ: 70,00; Max: 87,00; nicht dargestellt: Mw: 61,69). [ns = nicht signifikant]

Erklärung über die von der Ethikkommission genehmigten Untersuchungen

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck mit dem Aktenzeichen 04-155 vom 09.11.2004 und dem Aktenzeichen 07-113 vom 02.10.2007 genehmigt.

8. Danksagungen

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Priv.-Doz. Dr. Susanne A. Schneider, PhD, die mir immer helfend zur Seite gestanden hat, mir meine Fragen beantwortet hat und mich stets motivierend unterstützt hat. Ohne Ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Für das Überlassen dieses interessanten Themas für die Erstellung meiner Dissertation gilt mein besonderer Dank Frau Prof. Dr. Christine Klein.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. Christine Klein, im Besonderen bei Priv.-Doz. Dr. Norbert Brüggemann, Sylwia Dankert, Frau Dr. Julia Graf, Priv.-Doz. Dr. Johann Hagenah, Dr. Alexander Schmidt und Frau Dr. Vera Tadic, die mir stets bei den Untersuchungen und der Beantwortung meiner Fragen zur Seite gestanden haben. Für die stetige Unterstützung bei statistischen Fragen möchte ich mich besonders bei Frau Dr. Meike Kasten bedanken. Für die Einweisung in die Durchführung der Studie möchte ich mich bei den Doktorandinnen Lena Kertelge und Claudia Wisse bedanken.

Mein Dank gilt auch Priv.-Doz. Dr. Carsten Buhmann, UKE Hamburg, und Dr. Dirk Reichel, Neurologe in Lübeck, für die Möglichkeit Ihre Patienten zu untersuchen und in diese Studie mit einzuschließen.

Besonderer Dank gilt den Patienten und gesunden Kontrollen, die sich mit Ihrer Zeit für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich für die großartige Unterstützung und im besonderen Maße für die stets willkommene Motivation danken.

9. Lebenslauf

Laura Dorothee Drude

10. Veröffentlichungen

Originalarbeiten

Schneider SA, **Drude L**, Kasten M, Klein C, Hagenah J. A study of subtle motor signs in early Parkinson's disease. Movement Disorders doi: 10.1002/mds.25161. (Epub ahead of print)

Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, Tadic V, Wisse C, Dankert S, **Drude L**, van der Vegt J, Siebner H, Pawlack H, Pramstaller PP, Behrens MI, Ramirez A, Reichel D, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Lohmann K, Kasten M. Impaired sense of smell and color discrimination in monogenic and idiopathic Parkinson's disease. Movement Disorders 25 (15), 2665-9. (2010)

Abstracts und Poster

Drude L, Kertelge L, Wisse C, Kasten M, Graf J, Tadic V, Brüggemann N, Schmidt A, Dankert S, Reichel D, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Schneider SA. „Früherkennung der Parkinsonschen Erkrankung - Aktuelle neurologische Skala im Test" (Postervorstellung auf dem Doktorandentag in Lübeck 2010) (2010)

Kasten M, Tadic V, Brüggemann N, Schmidt A, Kertelge L, Wisse C, **Drude L**, Lohmann K, Hagenah J, Klein C: Nighttime sleep and daytime sleepiness in genetic and idiopathic Parkinson disease. Mov Dis; Vol 25(2), S434(2010)

Tadic V, Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, Wisse C, **Drude L**, van der Vegt J, Schneider SA, Siebner HR, Lohmann K, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Kasten M: Beeinträchtigung der Geruchs- und Farbwahrnehmung bei genetischen und nicht genetischen Parkinsonsyndromen. Akt Neurologie Vol 36, S202. (2009)

Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, Tadic V, Wisse C, **Drude L**, Schneider SA, van der Vegt J, Siebner H, Lohmann K, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Kasten M: Determinants of quality of life in Parkinson disease. (World Congress on Parkinson disease and Related Disorders, Miami, Florida, USA). (2009)

Kasten M, Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, Tadic V, Wisse C, **Drude L**, Schneider SA, van der Vegt J, Siebner H, Lohmann K, Buhmann C, Hagenah J, Klein C: Characteristics of

Depression in Parkinson disease. (World Congress on Parkinson disease and Related Disorders, Miami, Florida, USA). (2009)

Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, Tadic V, Wisse C, **Drude L**, van der Vegt J, Schneider SA, Siebner H, Lohmann K, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Kasten M. Impaired olfaction and colour discrimination in genetic and non-genetic Parkinson disease. Neuroepidemiology 33, 204. (2009)