Aus der Klinik für Neurologie
Direktor Prof. Dr. T. Münte und
der Sektion für molekulare und klinische Neurogenetik
Sektionsleiterin Prof. Dr. C. Klein

Untersuchung der nicht-motorischen Zeichen des idiopathischen Parkinson-Syndroms

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

vorgelegt von
Claudia Wisse
aus Rostock

Lübeck 2013

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Ich versichere zudem nicht vorher oder gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt zu haben.

Lübeck, 02. April 2014 _____

1. Berichterstatter	Priv.-Doz. Dr. med. Johann Hagenah
2. Berichterstatter	Prof. Dr. med. Sperner
Tag der mündlichen Prüfung	02.04.2014
zum Druck genehmigt	02.04.2014

– Promotionskommission der Sektion Medizin –

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**

1.1 Epidemiologie 1
1.2 Ätiologie 2
1.3 Pathophysiologie 4
1.4 Symptomatik 5
1.5 Bildgebung 15
1.6 Ziele dieser Arbeit 18

2 Material und Methoden **20**

2.1 Die GENEPARK-Studie 20
2.2 Studiendesign 22
2.3 Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale new 26
2.4 Statistik 30
2.5 Die Datenbank 32

3 Ergebnisse **33**

3.1 Die Teilnehmenden 33
3.2 Auswertung des UPDRS III und der Hoehn-und-Yahr-Skala 34
3.3 Auswertung der Medikation mit Levodopa 38
3.4 Auswertung des Farbdiskriminationstests 41
3.5 Auswertung des Geruchstests 46
3.6 Auswertung der Symptomatik Obstipation 49
3.7 Auswertung des Beck-Depressions-Inventars 52

3.8 Auswertung der Symptomatik Schlafstörung 54
3.9 Auswertung des transkraniellen Ultraschalls 56
3.10 Binäres Regressionsmodell der untersuchten nicht-motorischen Symptome . 60

4 Diskussion **65**
4.1 Farbdiskriminationsvermögen 65
4.2 Geruchsempfinden 68
4.3 Obstipation 70
4.4 Depressionen und Schlafstörungen 72
4.5 Transkranieller Ultraschall 75
4.6 Auswertung des binären Regressionsmodells 78

5 Zusammenfassung **81**

A Tabellen und Anhänge **104**
A.1 Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale 104
A.2 Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale new 106
A.3 Der Beck-Depressions-Inventar 108

B Abkürzungsverzeichnis **109**

C Danksagung **111**

D Lebenslauf **113**

E Publikationen und Poster **114**

1 Einleitung

> Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace; senses and intellect being uninjured. [140, 143]

Mit diesen Worten beschrieb der britische Arzt, Apotheker, Geologe, Paläontologe und Politiker James Parkinson 1817 in seiner Monographie *An Essay on the Shaking Palsy*, zu Deutsch *Abhandlung über die Schüttellähmung*, erstmals die nach ihm benannte Bewegungsstörung [66]. Dank alter ayurvedischer Schriften weiß man heute, dass die eindrückliche Symptomatik bereits 1500–1000 vor Christi beobachtet wurde. Auch die Römer und Griechen beschrieben 300 vor bis 200 nach Christi Patienten mit Zittern und Bewegungsstörungen. Erst im 17. Jahrhundert gelang es dem deutschen Arzt und Anatom Franciscus Sylvius einen Unterschied hinsichtlich Intentions- und Ruhetremor auszumachen.

1.1 Epidemiologie

Mitte des 19. Jahrhunderts wurden erstmals in der Geschichte verschiedene epidemiologische Studien zur Parkinsonschen Erkrankung veröffentlicht. Die damals noch rudimentären Untersuchungen bezogen sich allerdings nur auf kleinere Bevölkerungsgruppen und investigierten lediglich Patienten mit *idiopathischem Parkinson-Sydrom* (IPS). Heute sind zahlreiche weitere deskriptive Studien und Metaanalysen hinzugekommen, welche eine globale Einschätzung des gesamten Spektrums des Parkinson-Syndroms (PS) und seiner Unterarten erlauben.

Die Inzidenz ist stark altersabhängig. Vor dem 50. Lebensjahr ist sie gering, steigt dann aber nahezu exponentiell an, stagniert letztlich in der 8. Lebensdekade und scheint in der 9. sogar wieder abzufallen. Insgesamt zeigt sich eine kumulative Inzidenz von 9,9% im Alter zwischen 45 und 100 Jahren. Das Lebenszeitrisiko für den gleichen Zeitraum beläuft sich auf 6,7% [56]. Die weltweite Prävalenz ist 0,6% im Alter von 65 bis 69 Jahren und erhöht sich auf 2,6% bei den 85- bis 90-Jährigen [45]. Die Parkinsonsche Erkrankung wird deshalb auch als *Late-Onset-Erkrankung* bezeichnet. Dass Männer häufiger betroffen sind wird angenommen, gilt aber derzeit nicht als restlos gesichert [181].

Obwohl eine ursächliche Behandlung des PS derzeit noch nicht möglich ist, hat die medikamentöse Therapie in den letzen Jahrzehnten entscheidende Fortschritte gemacht. Die Mortalität konnte deutlich gesenkt werden, ist vergleichend zur nicht erkrankten Bevölkerung mit einem *Hazard Ratio* (HR) von 1,64 aber immer noch erhöht [93]. Das PS ist dabei nicht direkt ursächlich für die erhöhte Sterberate, wohl jedoch die mit der Erkrankung vergesellschafteten Komorbiditäten, wie Pneumonien oder tiefe Beinvenenthrombosen [68]. Knapp 34% aller Patienten leiden außerdem an einer Depression; fast 30% weisen Symptome einer Demenz auf [154]. Dies kompliziert nicht nur die Therapie, sondern wirkt sich zusätzlich auch negativ auf das Überleben der Patienten aus (HR für Demenz 1,94, HR für Depressionen 2,66) [93]. Künftig darf ein weiterer Anstieg der Prävalenz als wahrscheinlich angenommen werden. Diese Entwicklung scheint nicht nur den effizienteren Therapiemöglichkeiten, sondern auch der allgemein und besonders in den Industrieländern erhöhten Lebenserwartung der Bevölkerung geschuldet zu sein [50].

1.2 Ätiologie

Bei bis zu 90% der Betroffenen bleibt die Genese der Erkrankung letztlich unbekannt. In diesen Fällen spricht man deshalb auch vom IPS. Es wird angenommen, dass verschiedene Umweltfaktoren direkt oder indirekt an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind. Metamphetamine und Ecstasy sowie bestimmte Pestizide scheinen das Krankheitsrisiko zu erhöhen, während Nikotin und Koffein hingegen eine protektive Rolle eingeräumt wird [158]. In der vorliegenden Studie, welche ausschließlich Patienten mit einem IPS untersucht, werden alle Personen, die ab dem 50. Lebensjahr am PS erkrankten, dem sogenannten *Late-*

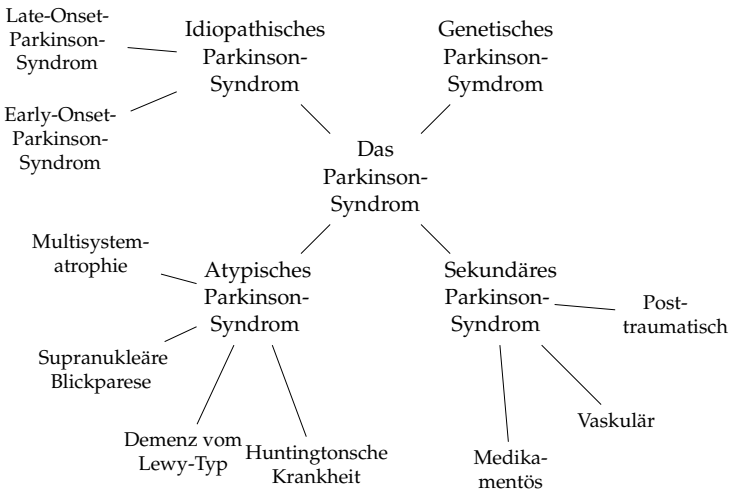


Abbildung 1.1: Das PS lässt sich je nach Genese in 4 Unterarten einteilen: dem idiopathischen, dem genetischen, dem sekundären und dem atypischen PS. Ein IPS tritt mit ca. 75 % am häufigsten auf. Neuroleptika oder andere Schädigungen des Hirngewebes können zu einem sekundären PS führen. Ein atypisches PS tritt im Verlauf einer zu Grunde liegenden neurodegenrativen Erkrankung auf. Einige Beispiele sind in der Abbildung aufgeführt. In dieser Arbeit untersuchen wir ausschließlich Patienten, die am IPS erkrankt sind [206].

Onset-Parkinson-Syndrom (LOPS) zugeordnet. Die Einteilung der Personen mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr erfolgt des Weiteren in die Gruppe des *Early-Onset-Parkinson-Syndroms* (EOPS). Dabei muss erwähnt werden, dass derzeit noch keine einheitliche Definition der jeweiligen Altersgrenzen existiert und von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert wird.

In 5–10% der Fälle wird eine genetische Ursache der Erkrankung vermutet. Diese Formen sind dem IPS in ihrem klinischen Erscheinungsbild derart ähnlich, dass sie essentiell zum Verständnis der neuropathologischen Vorgänge beitragen konnten. Von den *monogenetischen Parkinson-Syndromen* spricht man, wenn eine Genmutation für die Krankheit verantwortlich gemacht werden kann. Dabei werden die autosomal dominant vererbten Formen (u.a. *LRRK2-*, *SNCA-* und *VPS-35* assoziiertes PS) von den autosomal rezessiv vererbten Formen (u.a. *Parkin*, *PINK1* und *DJ-1*) unterschieden [113, 209].

Rezidivierende Schädel-Hirn-Traumata, verschiedene Neuroleptika oder auch die Substanz 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin können Auslöser eines sekundären PS sein. Neu-

rodegenerative Erkrankungen wie die Huntingtonsche Erkrankung und eine Multisystematrophie können ebenfalls mit dem klinischen Bild eines PS einhergehen und werden in der Gruppe der atypischen PS zusammengefasst. Eine grafische Darstellung der Untergruppen des PS ist in Abb. 1.1 aufgeführt.

1.3 Pathophysiologie

Im Fokus der neurodegenerativen Prozesse steht die *Substantia nigra* (SN) und besonders ihre *Pars compacta* mit ihren dopaminergen Neuronen. Der Untergang dieser Neurone führt letztlich zu den die Krankheit definierenden, motorischen Symptomen. Heute weiß man aber, dass nicht nur die SN, sondern auch zahlreiche andere Regionen und Transmittersysteme des enterischen, zentralen und peripheren Nervensystems in die Krankheitsentstehung involviert sind. Histopathologisch kommt es beim PS zu einem Zelluntergang mit Umbauprozessen. Die resultierenden Zelltrümmer bestehen unter anderem aus α-Synuclein-Aggregaten – einem Protein, welches maßgeblich am präsynaptischen Zellstoffwechsel beteiligt ist [177]. Einmal abgelagert ersetzen die Aggregate andere Zellstrukturen und stören die Funktion der Zelle sowie den axonalen Transport. Die am Ende zurückbleibenden Zelltrümmer imponieren mikroskopisch als spindel- oder faserartige *Lewy-Neuriten* (LN) oder auch als punktförmige *Lewy-Einschlusskörperchen* (LK). Aus diesen degenerativen Zellumbauprozessen resultiert der Untergang von Axonen und letztlich auch gesamter Neurone [58, 67]. Welche Rolle die LN und LK in der Pathophysiologie der Parkinsonschen Erkrankung einnehmen, ist nach wie vor nicht hinreichend geklärt [26]. Man weiß aber, dass von den vielen Nervenzellen des menschlichen Körpers nur einige bestimmte prädisponitioniert sind diese Einschlusskörper zu entwickeln. Besonders sogenannte Projektionsneurone, also Nervenzellen, die Informationen in weiter entfernte Hirnregionen leiten, weisen die typischen Veränderungen auf. Ihre Soma sind typischerweise klein im Vergleich zu ihren langen, schmalen, häufig unmyelinisierten Axonen [26, 29, 32]. Neueren Erkenntnissen zufolge scheinen betroffene Neurone zudem eher calciumbindende sowie Protein- und Substanz-P-positive Zellen zu enthalten [186].

Die Verteilung der LK und LN deutet darauf hin, dass die Erkrankung nicht – wie ursprünglich angenommen – allein die Basalganglien befällt und dort ebenso wenig ihren Ursprung

nimmt. Erst in den letzten Jahren gelang es vor allem durch den Verdienst des Pathologen H. Braak, den neuronalen Untergang in seiner Komplexität zu erfassen [32, 33]. Studien, in denen die Gehirne Betroffener autopsiert wurden, haben immens zu dem Verständnis des Verteilungsmusters und in diesem Zusammenhang mit dem Voranschreiten der Krankheit beigetragen [47, 71, 98]. Die Abschnitte, in welchen LK und LN zu finden waren, ließen Rückschlüsse auf die Ausprägung der Symptomatik zu. Unterstützt wird die Annahme auch durch das Auftreten von nicht-motorischen Symptomen, welche bereits in den frühen Stadien der Erkrankung auftreten und im Verlauf zunehmen. Kommen motorische Zeichen hinzu, ist die Erkrankung bereits zur SN vorangeschritten [26]. Anhand des Verteilungsmusters gelang es Braak eine Unterteilung der Krankheit in 6 Stadien zu etablieren. Demnach betreffen die LK und LN im Stadium 1 und 2 lediglich Teile des olfaktorischen Systems sowie den unteren Hirnstamms. Mit Voranschreiten der Krankheit ist eine Ausdehnung in Richtung der SN sowie Gebieten des basalen Mittel- und Vorderhirns einschließlich des Mesokortex zu verzeichnen. Kommt es zu einem Befall dieser Strukturen, so treten die typischen motorischen Symptome in Erscheinung. Nach diesen als Stadium 3 und 4 gekennzeichneten Stufen ist letztlich ein fluktuierender Befall der gesamten Hirnrinde zu verzeichnen [31, 33]. Die Stadien nach Braak sind in Abbildung 1.2 dargestellt[33].

1.4 Symptomatik

Obwohl die Ursache des PS zur Zeit seiner Entdeckung bis auf Weiteres ungeklärt blieb – James Parkinson wollte sie erst einem Wirbelsäulenschaden zuschreiben – war die motorische Kardinalsymptomatik, die *Parkinson-Trias*, bereits umrissen [183]:

- Tremor,
- Rigor und
- Akinese.

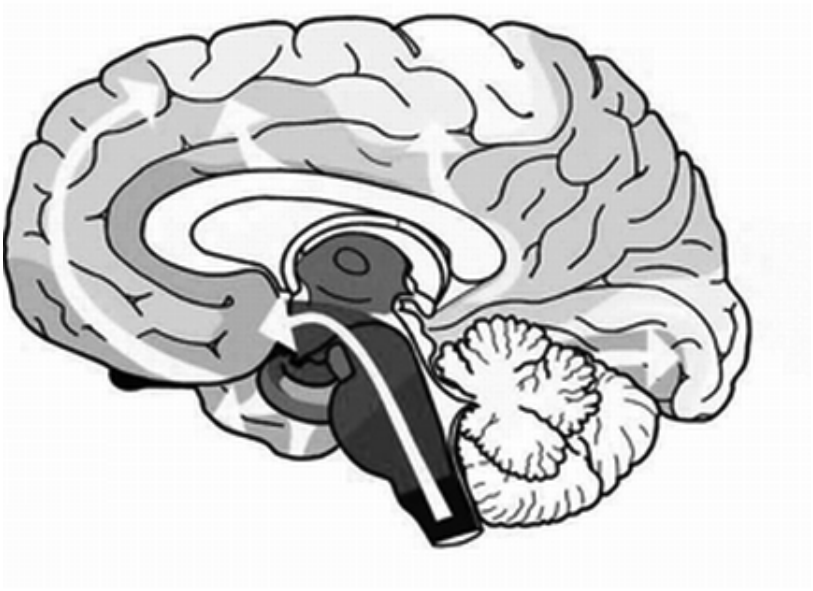


Abbildung 1.2: Die Grafik stellt das Verteilungsmuster des PS dar. Während die Pfeile die Richtung des Voranschreitens markieren, symbolisieren die verschiedenen Graustufen die Intensität des Befalls. Stadieneinteilung nach Braak: Stadium 1: Nucleus (Ncl.) dorsalis des N.vagus, anteriore olfaktorische Strukturen; Stadium 2: Hirnstamm-Nuclei oberhalb der Medulla oblongata, einschließlich der unteren Raphe-Kernkomplexe, Formatio reticularis, Locus coeruleus; Stadium 3: Mittelhirn, Frontalhirn, erstmalig Befall der SN; Stadium 4: temporaler Mesokortex; Stadium 5: temporaler Neokortex; Stadium 6: Neokortex [26, 32].

1.4.1 Motorische Zeichen

Die motorische Ausprägung des PS steht damals wie heute im Fokus der Diagnosestellung. Patienten machen insgesamt einen verlangsamten Eindruck und können durch eine gehemmte Initiierung von Willkürbewegungen, aber auch durch Störungen der Stellreflexe beeinträchtigt sein. Die leicht vornübergebeugte Körperhaltung und das kleinschrittige Gangbild, bei dem die gleichgewichtsunterstützenden Armpendelbewegungen fehlen, führen zu einer vermehrten Fallneigung. Häufiges Frühsymptom ist die Veränderung des Schriftbilds im Sinne einer *Mikrographie*. Die maskenhaft veränderten Gesichtszüge, die sogenannte *Hypomimie*, welche häufig von einer ebenso starren, monotonen und eher leisen Sprechweise (*Hypophonie*) begleitet werden, gelten als weitere typische Merkmale [183].

Die *motorischen Symptome* (MS) sind aber auch bei einer Vielzahl anderer Krankheiten als dem IPS zu beobachten. So können beispielsweise Neuroleptika mit Rigor und Akinese einhergehen, aber auch schwere Hypoxien, Drogenmissbrauch (z.B. Ecstasy, Metamphetamin), Morbus Alzheimer, Morbus Wilson oder Enzephalitiden führen in einigen Fällen zur typischen Symptomtrias.

Heute weiß man, dass neben der Motorik auch verschiedenste vegetative und psychopathologische Veränderungen eine Rolle spielen. Häufig können diese sogar bereits vor der motorischen Manifestation des PS beobachtet werden.

1.4.2 Nicht-motorische Zeichen

Die Gruppe der *nicht-motorischen Symptome* (NMS) ist in ihrer Gesamtheit bisher nicht exakt definiert. Die in der Literatur angegebenen Einteilungen unterscheiden sich daher in ihrer Vollständigkeit. Zu den Symptomen und Syndromen zählen meist die vegetativen Dysfunktionen wie *Obstipation*, *Libidoverlust*, *Miktionsstörung*, *Schlafstörung*, *orthostathische Dysregulation*, *Hypersalivation* und eine *Seborrhoe* mit dem typischen Salbengesicht. Häufige psychische Auffälligkeiten sind unter anderem paranoid-halluzinatorische oder maniforme *Psychosen*. Häufig sind diese durch die medikamentöse Therapie ausgelöst. Bei bis zu einem Drittel der Patienten treten *demenzielle Veränderungen* auf, noch häufiger werden *Depressionen* diagnostiziert [83, 124]. *Geruchs-* und *Geschmacksstörungen* sowie *Störungen des Farb- und Kontrastsehens* sind Teil der sensorischen Symptomatik. Zusätzlich können als *Dysästhesien* bezeichnete Kälte- oder Taubheitsgefühle, Schmerzen und auch Kribbelmissempfindungen im Bereich des Stamms und der proximalen Extremitäten auftreten [70, 110, 167].

Zur Auswertung der Symptome existieren zahlreiche Herangehensweisen. Psychiatrische Symptome beispielsweise können nach der Klassifikation gemäß des ICD 10, der *Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*, oder des DSM-IV-TR, des *Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen* in seiner 4. Auflage mit einer Textrevision, eingeteilt werden. Daraus ergeben sich mehre Probleme. Eine einheitliche Definition und damit eine universell verwertbare Aussagekraft ist so nicht gegeben. Zudem implizieren derartige Einteilungen zumeist eine Einschätzung des Patienten, die eigentlich nur durch längerfristige Beobachtung zu treffen sein kann. Nicht alle

Studien können diesem Kriterium gerecht werden. Eine weitere besondere Schwierigkeit ergibt sich bei der Auswertung der NMS Schlafstörungen und Depression. Hier kann eins das andere bedingen; eine eindeutige Abgrenzung der Ätiologie ist klinisch oft schwierig. Bei dem Symptom der Schlafstörung selber lässt sich eine Insomnie von Ein- und Durchschlafstörungen unterscheiden [1]. Die Nomenklatur wird zudem oft nicht konsistent verwand.

Im Gegensatz zu den motorischen Zeichen, die mit Hilfe der dopaminergen Therapie recht gut unter Kontrolle gebracht werden können, ist es oft schwierig die NMS frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln. Unspezifische Symptome wie die Verschlechterung des Allgemeinbefindens, des Farbsehens oder Geruchsempfindens und dysthyme Verstimmungen sind klinisch schwer greifbar und für sich allein unspezifisch. Diese frühzeitig als Parkinsonsche Symptomatik zu erkennen, ist eine große Herausforderung und bereitet große Schwierigkeiten. Viele Patienten berichten ihrem Hausarzt schon bis zu 5 Jahre vor dem Auftreten erster motorischer Symptome von derartigen Beschwerden, ohne dass eine korrekte Diagnose gestellt werden kann [76]. Zum Zeitpunkt des Auftretens erster motorischer Symptome sind allerdings schon etwa 60% der ventrolateralen Anteile der SN degeneriert [69].

Aktuell wird daran geforscht eine Kombination aus bestimmten NMS zu ermitteln, welche als Screening zur Früherkennung bei Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko eingesetzt werden kann. In der vorliegenden Arbeit werden deshalb fünf häufige nicht-motorische Anzeichen untersucht, die klinisch einfach und kostengünstig ermittelt werden können. Es handelt sich dabei um ein gestörtes Farbsehen, ein reduziertes Geruchsvermögen, die Obstipation, die Depression und Schlafstörungen.

1.4.2.1 Farbdiskriminationsvermögen

Die Annahme von James Parkinson „senses and intellect being uninjured“ [140] ist inzwischen widerlegt. Die sensorischen Fähigkeiten können durchaus in Mitleidenschaft gezogen sein. In der Regel wird dies klinisch fassbar, lange bevor die motorischen Ausfälle in Erscheinung treten. Neurologische und ophthalmologische Routineuntersuchungen sind zu ihrer Detektion allerdings nicht umfangreich genug und für sich allein stehend nicht aussagekräftig. Daher bleibt die Krankheit in ihrer frühen Entwicklungsphase meist unerkannt [156].

Dopamin ist als Neurotransmitter maßgeblich an der Reizweiterleitung innerhalb der Neurone der Sehbahn beteiligt. Das visuelle System kann daher auf mehreren Ebenen beeinträchtigt sein. Zum einen auf Höhe der Zellen der Retina, genauer gesagt den Photorezeptoren, den amakrinen sowie den plexiformen Zellen. Zum anderen aber auch in den nigrostriatalen Fasern der Basalganglien und Anteilen der Amygdala [23, 27, 106]. Es gibt Hinweise, dass auch occipitale Hirnareale, also Anteile der Sehstrahlung und des Sehkortex, bei Parkinson-Patienten metabolisch unterversorgt sind [25]. In der Retina dient Dopamin als wichtiger Botenstoff, der unter anderem an der Lichtadaptionsreaktion und dem Informationsfluss in den Zapfen beteiligt ist [4, 24]. Sinkt dort die verfügbare Dopaminmenge ab, kommt es zu Wahrnehmungsstörungen. Lange nahm man an, dass besonders die blauempfindlichen, auch als koniozellulär bezeichneten Ganglienzellen davon beeinträchtigt wären [129]. Entsprechend dieser Annahme weisen Patienten neben milderen Störungen im parvozellulär vermittelten rot-grünen auch Defizite im blauen Farbspektrum auf [86]. Neuere Studien vertreten hingegen eher die Annahme, dass die altersbedingte Retinadegeneration ursächlich für die stärkere Beteiligung dieser sogenannten Tritan-Achse ist [146]. Diese ist also nicht direkt krankheits-, sondern altersbedingt und wurde in vergangenen Studien wohl eher überschätzt [48, 153, 163]. Einige Autoren postulieren, dass die Fähigkeit der Farbdiskrimination bereits bei neudiagnostizierten Patienten auffällig zu sein scheint [163]. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass nicht alle Studien zu diesem Ergebnis gekommen sind, sondern im Gegenteil darauf hingewiesen haben, dass nur ein geringer Anteil der de-novo-Patienten eine verschlechterte Farbsehleistung aufweist und die Farbdiskrimination daher kein zuverlässiges Mittel der Frühdiagnostik ist [22, 191]. Die heterogenen Erkenntnisse, besonders bezüglich des Grads der Beeinträchtigung in der frühen Phase der Erkrankung, vermögen aber auch Korrelat zum einen interindividueller Unterschiede und zum anderen der kleinen Fallzahlen vieler Studien zu sein. Einig ist sich die Studienlage, dass es im Verlauf der Erkrankung dann zu einem deutlichen Leistungsabfall kommt; eine Korrelation mit der Krankheitsdauer wird daher angenommen [38, 49, 129, 151]. Die Motorik der Augen kann ebenfalls beeinträchtigt sein, häufig aber nur in geringem Ausmaß [148].

Der erniedrigte Neurotransmitterspiegel scheint auf eine externe Substitution anzusprechen [85]. Kurz nach der Gabe von Levodopa schneiden Patienten in visuellen Tests besser ab als vor der Medikamentengabe [39, 94, 168]. Man nimmt an, dass hierzu auch der posi-

tive Effekt auf die Motorik beiträgt, welcher es Patienten ermöglicht im Testmilieu schneller zu reagieren [40]. Obwohl ein partieller Ersatz möglich erscheint, gelingt es nicht das Dopamin-Defizit vollständig auszugleichen. Im direkten Vergleich zu gesunden Probanden bleiben Patienten unter dem physiologischen Durchschnitt [39].

Neben der Farbdiskrimination können weitere Einschränkungen beispielsweise der Sehschärfe, der Kontrastsensitivität oder der Bewegungswahrnehmung auftreten. Die okuläre Oberfläche kann irritiert, die Frequenz des Blinkens vermindert und der Tränenfilm verändert sein [173]. Eine Korrelation zwischen Schweregrad der visuellen Affektion und der motorischen Beeinträchtigung bzw. dem Alter wird kontrovers diskutiert. Außerdem gibt es Hinweise, dass das Farbsehvermögen mit den motorischen und olfaktorischen Fähigkeiten korreliert. Die Sensitivität und Spezifität des Farbsehtests konnten in Kombination mit einem Test des Riechvermögens noch gesteigert werden, weshalb diese Tests von den Autoren als *Screening-Instrument* vorgeschlagen werden [149, 173]. Ob sich diese Kombination auch in unserer Studie als geeignetste Methode herausstellt, möchten wir anhand dieser Arbeit untersuchen.

1.4.2.2 Das Geruchsempfinden

Der genaue Pathomechanismus, welcher der Einschränkung des Geruchsempfindens bei am PS Erkrankten zu Grunde liegt, ist bis heute nicht hinreichend geklärt. Fakt ist aber, dass 70–90% der Patienten daran leiden. Damit ist das Symptom ebenso häufig wie der Ruhetremor, welcher als eines der drei Kardinalsymptome der Erkrankung gilt [53, 55, 87, 178]. Wie bereits in den pathophysiologischen Grundlagen erwähnt, ist die Annahme verbreitet, dass die Parkinsonsche Erkrankung voranschreitet und entsprechend ihrer Progression in verschiedene Stadien eingeteilt werden kann [33]. Die pathologischen Veränderungen des olfaktorischen Systems unterscheiden sich von denen in der Substantia nigra. Während die motorischen Symptome vornehmlich auf einer Erschöpfung der Dopaminreserven durch Zellverlust in den Basalganglien basieren, beruht die Pathogenese der olfaktorischen Symptome auf der progredienten Störungen der Zellfunktion durch die Ablagerung der bereits eingangs erwähnten LK. Dabei sind die anatomischen Strukturen des Geruchsinns (Bulbus olfactorius, Tractus olfactorius) noch vor denen des nigrostriatalen Systems betroffen [47].

Die verminderte Geruchleistung wird als frühe Manifestation des PS gehandelt. Dementsprechend nimmt man an, dass Bulbus olfactorius und Ncl. olfactorius bereits im Stadium 1 nach Braak befallen sind und das nigrostriatale System erst im Stadium 3 befallen ist [186]. Es existieren Hinweise, nach denen der Bulbus olfactorius sogar bereits vor der Medulla und den Hirnstammstrukturen betroffen ist [9]. Bemerkenswert ist, dass die kurzlebige olfaktorische Mukosa keine LK aufzuweisen scheint [59, 207].

Die olfaktorischen Defizite der Parkinson-Patienten betreffen die Identifizierung und Unterscheidung von Gerüchen sowie die Schwelle, ab der sie erkannt werden [122]. Warum dieses NMS als besonders geeignet für die Früherkennung von Patienten gilt, hat verschiedene Ursachen. Wichtige Gründe sind die bereits erwähnte Häufigkeit und das frühe Auftreten der olfaktorischen Beeinträchtigung. Außerdem scheint die Hyposmie weitgehend unabhängig von den motorischen und kognitiven Fähigkeiten oder der möglichen Medikamenteneinnahme einer Person zu sein [52, 54, 182]. Neuere Studien belegen allerdings durchaus eine positive Korrelation zwischen dem Geruchsempfinden und der kognitiven Leistung eines Patienten. Da der orbitofrontale Kortex und der Ncl. olfalctorius anatomisch eng miteinander verbunden sind, könnten die pathologische Veränderungen einer der beiden Komponenten möglicherweise Einfluss auf die andere zu haben. Ob es sich bei der gleichsamen Einschränkung der beiden Fähigkeiten um eine gemeinsame Pathogenese oder eine wechselseitige Beeinflussung handelt, muss künftig geklärt werden [141].

Interessanterweise sind auch asymptomatische Verwandte überdurchschnittlich häufig von Riechstörungen betroffen [117, 127]. Nicht selten erkranken diese Individuen später selber am PS [147]. Da auch andere Krankheitsbilder wie z.B. der Morbus Alzheimer mit einer Einschränkung der olfaktorischen Fähigkeiten vergesellschaftet sein können, ist diese Entdeckung derselben nicht spezifisch genug, um ein prämotorisches PS zu diagnostizieren.

1.4.2.3 Obstipation

Obwohl die Obstipation lange als Spätsymptom galt, darf man heute davon ausgehen, dass sie zu den nicht-motorischen Frühsymptomen der Krankheit gezählt werden kann [46]. Die pathophysiologischen Ursachen sind bisher nicht eindeutig geklärt worden, man geht aber davon aus, dass sowohl zentrales Nervensystem (ZNS) als auch peripheres Nervensystem

(PNS) involviert sind. Von zentraler Bedeutung ist u.a. der Nervus vagus, dessen viszeromotorische Fasern aus dem Nucl. dorsalis nervi vagi entspringen und den Gastrointestinaltrakt von der Speiseröhre bis zur linken Kolonflexur extrinsisch und parasympathisch innervieren. Damit ist der Nerv maßgeblicher Regulator der Motiliät dieses Abschnitts. Colon descendens, Colon sigmoideum und Anorektum werden hingegen vom spinalen sakralen Parasympathikus versorgt [41]. Peripher ist das in der Darmwand befindliche, enterische Nervensystem (ENS) relevant, welches den Plexus myentericus (Auerbach) und den Plexus submucosus (Meissner) in sich vereint [28, 30, 195]. Parkinson-Patienten mit und ohne motorischen Symptomen wiesen LK und LN im ENS auf. Braak et al. fanden zudem eine Korrelation zwischen den degenerativen Prozessen im Darm und dem unteren Hirnstamm [28]. Von wo aus die pathologischen Veränderungen ihren Ursprung nehmen ist bisher ungeklärt. Immerhin weiß man, dass die Verteilungsdichte der Lewy-Körperchen im Darm nicht konstant ist, sondern von oral nach aboral abnimmt [10, 150, 161, 194].

Das Symptom Obstipation ist an sich ungenau definiert und kann zum einen auf einer verminderten Darmmotilität (*Slow-Transit-Obstipation*) oder aber auch auf einer Entleerungsstörung (*Outlet-Obstipation*) beruhen [46]. Seitdem die Pathophysiologie von Verstopfungen bei Parkinson-Patienten einigermaßen nachvollzogen ist, gelten die Degenerationen der beschriebenen zentralen und peripheren autonomen Nervensystemanteile als maßgeblich ursächlich für die verminderte Motilität, wie sie für die Slow-Transit-Obstipation typisch ist [108, 125, 136, 138, 195]. Welche Neurone im Speziellen betroffen sind und warum, ist aber derzeit noch fraglich [2, 164]. Die Outlet-Obstipation ist selten und wird als paradoxe Kontraktion der quergestreiften Sphinkteren beschrieben [6, 119]. Andere Arbeitsgruppen konnten keine derartigen Veränderungen des Sphinktertonus feststellen [100].

Die Prävalenz des Symptoms wird heute mit 70–80% angegeben [62, 104]. Allerdings stehen Kliniker für die Erhebung solcher Daten vor einigen Schwierigkeiten. Heute gilt laut Rom-III-Kriterien eine Stuhlentleerung von weniger als dreimal pro Woche als Obstipation [57]. Früher hingegen sah man dieses Problem schon bei einer Stuhlentleerungsfrequenz, die einmal pro Tag unterschreitet [88]. Entsprechend divergent ist auch die subjektive Auffassung der jeweiligen Personen. Gerade ältere Menschen neigen dazu, ihr Stuhlverhalten problematischer aufzufassen als es objektiv der Fall ist.

1.4.2.4 Depression und Schlafstörungen

Wie alle bisher erwähnten NMS gehört auch die Depression zu den Frühsymptomen des PS [95, 111]. Obwohl die komplexe Pathophysiologie von Depressionen bei am PS erkrankten Personen bisher nicht im Detail nachvollzogen werden konnte, ist man sich doch sicher, dass noradrenerge und serotonerge Projektionen eine wichtige Rolle spielen. Eine genetische Prädisposition für beide Entitäten ist denkbar, da auch Verwandte ersten Grades ein signifikant höheres Risiko aufweisen an Depressionen zu erkranken [3]. In diesem Zusammenhang scheint es nachvollziehbar, dass die Prävalenz depressiver Symptome bei PS-Patienten mit 40% bis 90% angegeben wird [21, 166, 175, 185]. Eine manifeste *Major Depressive Disorder* weisen 17% bis 31% der Patienten auf, eine *Minor Depressive Disorder* immerhin 25% [118, 155, 175]. Es wird angenommen, dass die große Spannweite am ehesten auf der Anwendung unterschiedlicher Messinstrumente beruht [36].

Die gewählte Terminologie ist nicht unproblematisch. Laut dem DSM-IV-TR darf die Diagnose einer *Major Depressive Disorder* nicht gestellt werden, solange die Ursache eine nichtpsychiatrische Erkrankung ist, wie es beim PS der Fall zu sein scheint. Das klinische Erscheinungsbild ist heterogen, wobei eine depressive Stimmungslage und der Verlust an Interessen nach ICD-10 und DSM-IV als Kardinalsymptome gelten. Einige Studien haben beschrieben, dass Parkinson-Patienten seltener als depressive Patienten ohne PS unter Schuldgefühlen leiden oder Suizid begehen, dafür aber eher somatische und kognitive Symptome aufweisen [63, 64, 65, 77, 121, 159, 176]. Marsh et al. hingegen konnten in ihrer Studiengruppe keine Parkinson-spezifischen Depressionssymptome nachweisen [118]. Zahdone et al. berichteten, dass negative Affektivität (z.B. Dysphorie und Angstgefühle) pathognomonisch für die Depressionen bei Parkinson-Patienten seien, wohingegen Apathie eher als neuropsychiatrische Kernkomponente der Erkrankung im Allgemeinen zu sehen ist [208]. Im Zuge der Apathie ist Suizidalität unter PS-Patienten weniger häufig als bei anderen Depressiven, wo die Krankheitsausprägung andere Schwerpunkte haben kann.

Im Laufe ihrer Grunderkrankung entwickeln viele Patienten weitere Symptome wie Gewichts- und Libidoverlust, eine Hypomimie oder Schlafstörungen. Da diese teilweise auch im Rahmen einer Depression vorkommen können oder eine solche nachahmen können, ist die Ab-

grenzung zuweilen unmöglich und erschwert die Diagnose mit Voranschreiten der Krankheit.

Schlafstörungen treten je nach Literatur bei 70% bis 96% aller Parkinson-Patienten auf [90, 112]. Patienten sollen damit bis zu dreimal häufiger betroffen sein als gesunde Altersgenossen [172]. Die Arten der Störung sind vielfältig und reichen von Ein- und Durchschlafstörungen sowie REM-Schlaf-Verhaltensstörungen bis hin zu ausgeprägter Tagesmüdigkeit [1]. Dabei sind die Ursachen der Symptomatik vielfältig. Man geht davon aus, dass neurochemische und neurodegenerative Prozesse unter anderem in die zentrale Schlafregulation in Vorderhirn, Thalamus und Mittelhirn eingreifen [157]. Die bei bis zu 50% der Patienten auftretende Tagesmüdigkeit ist häufig und nicht nur als Folge des fehlenden Nachtschlafs zu verstehen [5, 89]. Der Körper reagiert auf eine Dopaminzufuhr außerdem mit Hypoaktivität, sodass eine medikamentöse Substitution zu plötzlichem Einschlafen führen kann [89]. Aus diesem Grund soll die dopaminerge Therapie auch als der stärkste Prädiktor für das Auftreten von Schlafstörungen gelten [134]. Neben der gestörten Schlaf-Wach-Regulation kommen weitere Ursachen hinzu: Zum einen die Parkinson-spezifischen MS (Akinese, Tremor, dystone Krämpfe), die Patienten in ihrer Nachtruhe stören, zum anderen Atemregulationsstörungen und autonome Dysfunktionen (Nykturie) [7, 145]. Die Behandlungsansätze gestalten sich dementsprechend komplex. Welche Faktoren genau einen Einfluss auf die Entstehung von Schlafstörungen haben, ist Inhalt einiger Studien, konnte bisher aber nicht zufriedenstellend geklärt werden. Ein Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten wie Depressionen und Demenz gilt aber als gesichert [1]. Auch ein zusätzlich bestehendes *Restless-Legs-Syndrom* kann prädisposinierend für eine gestörte Schlafarchitektur sein, da der nächtliche Bewegungsdrang die Schlafarchitektur je nach Ausprägung erheblich beeinträchtigen kann. Dieser Aspekt ist wichtig, da Parkinson-Patienten signifikant häufiger daran leiden als nicht erkrankte Personen [107, 137]. Zu guter Letzt scheint auch eine Korrelation mit der Erkrankungsdauer und dem Alter zu bestehen [90, 172]. Die Studienlage ist sich in diesem Punkt allerdings uneins [142].

1.5 Bildgebung

Durch den Fortschritt in der neurologischen Bildgebung ist es möglich, die strukturellen und funktionellen Veränderungen der frühen Stadien des PS bildmorphologisch darzustellen. Neben der *Magnet-Resonanz-Tomografie* (MRT) finden auch die nuklearmedizinischen Methoden der *Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie* (SPECT) und der *Positronen-Emissions-Tomografie* (PET) Anwendung. Der *transkranielle Ultraschall* (TCS) bietet eine kostengünstige Alternative zu den genannten Verfahren [73].

1.5.1 Hyperechogenität der Substantia nigra

Der Verdacht, dass eine im TCS nachgewiesene Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) im Zusammenhang mit einer späteren Erkrankung am PS stehen könnte, ergab sich erstmals Mitte der 90er Jahre. In einer Gruppe von 30 Kontrollen wiesen 2 von 28 untersuchten gesunden Personen eine SN+ auf. Einer der beiden erkrankte 2 Jahre später am PS [11]. Seit dieser Entdeckung von Becker et al. hat sich das Verfahren zu einem – in der Neurologie häufig genutzten – Screeningverfahren entwickelt, welches eine relativ hohe Sensitivität in der Detektion von hyperechogenen Signalalterationen in der SN aufweist. Trotzdem gestaltet sich die Differenzierung zwischen relevanten Signalveränderungen und Artefakten teilweise schwierig [81]. Die Erfahrung des jeweiligen Untersuchers ist deshalb essenziell für die Aussagekraft dieser Bildgebung [165]. Die bisher oft beklagten inter- und intraindividuellen Unterschiede der Untersucher scheinen weniger ausgeprägt als bisher angenommen und deuten im Gegenteil sogar auf eine hohe Intra-Observer-Reliabilität hin [188]. Auch die unterschiedlichen Geräte scheinen sich in den ausgemessenen Ergebnissen nicht relevant zu unterscheiden [120]. Unabhängig davon birgt die Methode aber auch Nachteile. In mindestens 10% der Fälle ist das genutzte Knochenfenster nicht ausreichend schalldurchlässig, sodass die Messung nicht durchgeführt werden kann [82].

Die in der Literatur beschriebene SN+ ist im eigentlichen Sinne eine Fläche innerhalb der SN, welche sich im Vergleich zum umliegenden Gewebe heller darstellt. Die Fläche der hyperechogenen Signalveränderung wird dementsprechend vom Untersucher umrandet und dann ausgemessen. Eine hyperechogene Fläche unter 0,20 cm^2 gilt als normal, eine Fläche

über 0,25 cm^2 gilt als deutlich vergrößert und dementsprechend pathologisch. Werte, die sich dazwischen befinden, sind auffällig, aber je nach genutztem Grenzwert nicht sicher pathologisch [82].

Die Ursache der messbaren Hyperechogenität ist derzeit noch nicht genau geklärt. Grundlage der Sonografie sind Ultraschallwellen, die sich longitudinal im Gewebe ausbreiten. Der Widerstand, welchen sie dafür im jeweiligen Gewebe überwinden, wird als Impedanz bezeichnet. Je nach Art des Gewebes können die Wellen absorbiert, reflektiert oder aber auch einfach durchgelassen werden. Diese individuelle Eigenschaft wird als Echogenität bezeichnet [101]. Im Hinblick auf das Gehirnparenchym hat man festgestellt, dass verschiedene Ablagerungen durch z.B. Kupfer, Kalzium oder auch Eisen die Eigenschaften des Gewebes im Sinne einer Hyperechogenität verändern können. Verschiedene Tier- und *postmortem*-Studien haben Hinweise auf eine erhöhte Eisenkonzentration in bestimmtem Hirnstrukturen von am PS Erkrankten erbracht [18]. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass andere Gewebe (z.B. Putamen), die per se einen erhöhten Eisenspiegel aufweisen, keine hyperechogenen Eigenschaften haben und dementsprechend nicht visualisiert werden können. Die Ursache dafür ist bislang unklar. Diskutiert werden die Einflüsse anderer Kofaktoren wie beispielsweise eine unphysiologische Proteinbindung des Eisens [13], Mutationen von Genen, die an der Verstoffwechselung des Eisens teilhaben [196] oder aber auch gliale Zellvermehrungen [82].

Mittlerweile haben viele Studien eine SN+ bei Patienten mit Störungen des nigrostriatalen Systems nachgewiesen, weshalb der diagnostische Nutzen als gesichert gilt. Je nach Grenzwert und Gerät findet sich die Signalalteration bei 68% bis 99% der Patienten [192], allerdings auch bei bis zu 15% der gesunden Personen [160]. Eine SN+ kann auch bei zahlreichen anderen neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. M. Wilson, Chorea Huntington, Dystonie, Restless-Legs-Syndrom, essenzieller Tremor, Demenz mit LK, die PSP , MSA) gefunden werden [8, 180, 198, 200].

Für das Verfahren als Hilfsmittel zur Früherkennung des PS spricht die hohe Sensitivität, also die Möglichkeit einen tatsächlich erkrankten Menschen als solchen zu identifizieren [120]. Weniger eindrücklich hingegen ist die Spezifität des TCS, also die Eigenschaft, eine Person richtig als nicht erkrankt zu erkennen. Es sei darauf hingewiesen, dass zusätzliche Informa-

tionen wie der klinische Zustand des Patienten, weitere Bildgebung und die Auswertung der etablierten Messskalen (z.B. UPDRS, Hoehn-und-Yahr) die Spezifität deutlich verbessern können [109]. Neuere Studien sind derzeit auf der Suche nach einer sinnvollen Kombination von bekannten NMS und dem TCS, um die Spezifität der Untersuchungsmethoden zu maximieren. In diesem Zusammenhang konnten Izawa et al. einen Vorteil bei der Kombination von TCS und der Analyse des Geruchempfindens nachweisen [96]. Obwohl die NMS bei älteren Patienten ohnehin häufiger zu finden sind und dementsprechend unspezifischer sind, gibt es Hinweise, dass eine SN+ häufiger mit dem Auftreten eines oder mehrerer NMS vergesellschaftet ist [114, 79]. Andere Studien ergaben, dass auch Depressionen [201] und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen [179, 187] häufiger mit einer SN+ assoziiert sind.

Im Hinblick darauf stellt sich die Frage, wie die sonografischen Veränderungen einzustufen sind und ob das bloße Vorhandensein einer auffälligen SN+ bereits als Frühmarker einer möglichen Erkrankung am PS zu werten ist. Viele Studien unterstützen die Theorie, dass die Größe der Hyperechogenität weder mit der Krankheitsdauer und -schwere noch mit dem Grad der nigrostriatalen Degeneration korrelieren [19, 115, 169, 199]. Allerdings gibt es auch Berichte, die diese Ansicht nicht teilen [103, 184, 205]. Einig ist man sich, dass die SN+ besonders bei Älteren zu finden ist [12, 20, 91]. Eine Studie aus unserer Arbeitsgruppe mit 121 Kindern und Kleinkindern und 64 gesunden Erwachsenen konnte eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der Größe der SN in einem Altersbereich von 0 bis 72 Jahren nachweisen [81]. Damit ergeben sich Hinweise darauf, dass die Entstehung der SN+ dynamischer ist als bisher angenommen und die Entwicklung sowie Größenveränderung der SN+ zumindest teilweise auch mit dem Wachstum des Mittelhirns zusammenhängt. Nicht zuletzt ist zu bedenken, dass die Prävalenz der SN+ in gesunden Individuen zwischen 10–15% ist. Das lebenslange Risiko am PS zu erkranken liegt aber nur bei ca. 1–2%. Diese Zahlen würden bedeuten, dass nur höchstens 10% der gesunden Personen mit SN+ am PS erkranken [197]. Es gilt die Ergebnisse longitudinaler Studien abzuwarten, um den Stellenwert des TCS und auch seiner Kombination mit anderen NMS besser evaluieren zu können [14].

1.6 Ziele dieser Arbeit

Das Wissen um die Entwicklungsstadien bzw. das Muster der Ausbreitung, welches im Rahmen der Braak-Stadien verankert wurde, hat die Erforschung des PS entscheidend vorangebracht. Es ermöglichte ein umfangreiches Verständnis für die unterschiedlichen Beschwerden, welche im Rahmen der Erkrankung auftreten können. Heute weiß man, dass die motorischen Symptome nicht die einzigen und besonders nicht die ersten Symptome der Parkinsonschen Erkrankung darstellen. Die NMS gehen den Bewegungseinschränkungen oft voraus, in ihrer klinischen Präsenz sind sie jedoch meist weitaus diskreter.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung von NMS des PS innerhalb einer größeren Gruppe gesunder und am PS erkrankter Probanden unter den folgenden Aspekten:

Symptomatik: Wie stark sind die MS und NMS ausgeprägt? Bestehen Korrelationen mit dem Alter, der Erkrankungsdauer oder der Ausprägung des PS? Korrelieren die Symptome untereinander? Wie verhalten sich die Ausprägungen bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn im Vergleich zu solchen mit normalem Krankheitsbeginn? Im Speziellen beleuchtet werden die NMS

- *Farb- und Riechvermögen*,
- *Obstipation* sowie
- *Depression und Schlafstörungen*.

Transkranieller Ultraschall: Weiterhin erfolgt die Auswertung des TCS. Unterscheidet sich die Größe der SN+ bei Kontrollen und Patienten? Besteht ein Unterschied in den Befunden zwischen EOPS- und LOPS-Patienten? Korreliert die SN+ mit dem Alter, der Erkrankungsdauer oder der Ausprägung des PS? Bestehen Korrelationen mit den NMS?

Früherkennung: In der Forschung gelten die NMS als Frühmarker der Erkrankung. Die Entwicklung eines zuverlässigen Screening-Instruments bestehend aus der Kombination verschiedener NMS und/oder bildgebender Methoden gilt als vielversprechend, ist aber noch in den Anfängen. Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine Querschnittsstudie handelt, soll ein binäres Regressionsmodell erstellt werden, um zu er-

mitteln welche NMS in Kombination mit dem TCS die größtmögliche Trennschärfe zwischen Erkrankten und Gesunden liefert.

2 Material und Methoden

2.1 Die GENEPARK-Studie

Unsere Studie ist Teil des von der EU geförderten Projekts GENEPARK – *Multimodale Untersuchung genetischer und sporadischer Parkinsonsyndrome*. In diesem Rahmen wurde sie vom Ethikkommittee der Universität zu Lübeck bewilligt (Aktenzeichen 04–155 vom 09.11.2004 und Aktenzeichen 07–113 vom 02.10.2007). Das Studienprotokoll wurde in enger Zusammenarbeit von Psychiatern und Neurologen erstellt. Das erfasste Spektrum deckt Funktionen aus den Bereichen Neurologie, Psychiatrie, Kognition und Vegetativum ab. Studienteilnehmer wurden ausnahmslos anhand dieses Protokolls untersucht. Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Personen wurden keine gemacht. Ein Großteil der Probanden wurde zudem einer transkraniellen sonografischen Darstellung der Substantia nigra unterzogen. Ein Ziel der Studie war die Untersuchung verschiedener idiopathischer aber auch der selteneren genetischen PS. In der vorliegenden Arbeit haben wir uns aber ausschließlich der Untersuchung der Patienten mit IPS gewidmet.

2.1.1 Rekrutierung

Der Zeitraum der Rekrutierung erstreckte sich von Februar 2005 bis zum Februar 2011. Insgesamt wurden 320 Personen in die Studie eingeschlossen.

Parkinson-Patienten aus Hamburg, Kiel und überwiegend Lübeck konnten für die Studie rekrutiert werden. Die teilnehmenden Einrichtungen waren die neurologischen Spezialambulanzen der Universitäten Lübeck (Neurologische Poliklinik, UKSH, Campus Lübeck) und

Kiel (Neurologie, UKSH, Campus Kiel) sowie die Arztpraxen der Neurologen Dr. Reichel aus Lübeck (Neurologische Praxis Dr. Reichel, Lübeck) und PD Dr. Buhmann aus Hamburg (Neurologische Ambulanz, UKE). Insofern sich Patienten zur Teilnahme bereit erklärten, wurde die Untersuchung umgehend vor Ort absolviert oder ein entsprechender Termin vereinbart. Dieser kam sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt am Telefon zustande.

Die Kontrollgruppe setzt sich zum einen aus nicht betroffenen Angehörigen der Patienten und zum anderen aus Freiwilligen zusammen, welche sich auf Aushänge gemeldet hatten. Aushangorte waren das UKSH Lübeck und die Bibliothek der Hansestadt Lübeck. Betreffende erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 25 €. Zudem wurden allen Teilnehmern die Fahrtkosten erstattet.

2.1.2 Untersucherkreis

Alle Teilnehmer wurden von geschultem Personal untersucht, darunter auch Spezialisten für Bewegungsstörungen im Rahmen neurologischer Erkrankungen. Neben einer Fachärztin und einem Facharzt der Neurologie (Prof. Dr. Christine Klein und PD Dr. Johann Hagenah) bestand das Team aus neurologischen Assistenzärzten (PD Dr. med. Norbert Brüggemann, Dr. med. Alexander Schmidt, Dr. med. Vera Tadic, Dr. med. Joyce von der Vegt), Doktorandinnen der Medizin (Laura Drude, Lena Kertelge, Claudia Wisse) und einer weiteren Helferin (Sylwia Dankert).

Aufgabe der Doktorandinnen war zunächst einmal die Rekrutierung der Teilnehmer. Am Untersuchungstermin selber führten diese dann auch die unterschiedlichen Untersuchungen und Befragungungen des Studienprotokolls durch. Die motorische Evaluation eines Teilnehmers sowie ein möglicher TCS erfolgte dann durch einen anwesenden Studienarzt.

Im Zeitraum von 2006 bis 2008 erfolgte die Studienbetreuung vornehmlich durch Lena Kertelge, von 2008 bis 2010 durch die Autorin Claudia Wisse und von 2010 bis 2011 durch Laura Drude. Die Digitalisierung der Daten wurde maßgeblich durch Lena Kertelge und Claudia Wisse durchgeführt.

Lena Kertelge legt den Fokus ihrer Arbeit besonders auf die Ausprägung von Depressionen und die eingeschränkte Lebensqualität der Patienten. Hier unterscheidet sie neben gesun-

den und erkrankten Personen auch genetische Subtypen des PS. Der Schwerpunkt in der Dissertation von Laura Drude liegt auf den motorischen Beeinträchtigungen besonders in der Frühphase der Erkrankung.

2.1.3 Einteilung der Studienteilnehmer

Die Einteilung der Teilnehmer erfolgte nach den anerkannten Leitlinien der UK-Brain-Bank-Kriterien für ein sicheres PS. Laut dieser gilt die Diagnose als gesichert, sobald neben der Bradykinese

- Rigor der Muskulatur,
- Ruhetremor (4–6 Hz) oder
- posturale Instabilität (nicht durch primär visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Fehlfunktionen ausgelöst)

nachgewiesen werden können [92].

Außerdem mussten mögliche exogene Ursachen für eine Parkinsonsche Symptomatik ausgeschlossen sein (z.B. Neuroleptika-Anamnese). Es durften keine atypischen Zeichen, wie beispielsweise die als Pyramidenbahnzeichen bezeichneten pathologischen Reflexe, zerebelläre Symptome, Blickparesen oder dementielle Entwicklung, vorliegen. Eine positive Familienanamnese bei Kontrollen galt nicht als Ausschlusskriterium.

Atypische Formen der Parkinsonerkrankung im Rahmen einer *Multisystematrophie* (MSA) und einer *progressiven supranukleären Blickparese* (PSP) wurden ausgeschlossen.

Sechs PS-Patienten verweigerten die Studienteilnahme auf Grund von Zeitmangel oder weil sie sich der Herausforderung nicht gewachsen sahen. Von den Kontrollpersonen lehnte niemand die Teilnahme ab.

2.2 Studiendesign

Der Fragenkatalog bestand aus einem vom Untersucher auszufüllenden Teil und mehreren Fragebögen, die die Teilnehmer zu Hause ausfüllten und per Post an die Poliklinik des

UKSH Lübeck zurücksandten. Je nach Verfassung einer Person konnten kleinere Pausen eingelegt werden. Der Zeitaufwand betrug im Mittel zwei Stunden pro Person.

2.2.1 Anamnesefragebogen

Im Anamnesebogen wurden Krankheitsbeginn und -dauer, neurologische Krankheitszeichen, Krankheitsverlauf und Familienanamnese erfragt. Weiterhin wurden Angaben zur Einnahme von Parkinson-Medikamenten und ihren Nebenwirkungen, Levodopa-Responsivität, autonome Funktionen (orthostatische Hypotension, erektile Dysfunktion, Harninkontinenz, Häufigkeit des Stuhlgangs, Schlafprobleme), psychische Erkrankungen und bisher bekannte Risikofaktoren für das PS (Pestizide, Neuroleptika, Nikotin, Koffein) in Erfahrung gebracht. Die eingenommenen Präparate und ihre Mengenangaben wurden in der Regel den Medikamentenheften der Patienten oder ihren Akten entnommen. Nahm ein Patient verschiedene Präparate ein, erfolgte die Umrechnung in sogenannte *Levodopa-Äquivalenzdosen* nach dem in Tabelle 2.1 aufgeführten Schema. Dieses entspricht den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie* (DGN) [78].

2.2.2 Methoden der Leistungserfassung

Die anschließend beschriebenen Tests gehörten zur Basisstruktur der Studie. Jeder Teilnehmer durchlief alle im Folgenden beschrieben Fragebögen sowie einen Farbdiskriminations- und einen Riechtest. In Abhängigkeit von individuellen Bedürfnissen wie Zeitmangel oder Erschöpfung konnten bestimmte Tests in Einzelfällen ausgelassen werden.

Der Schweregrad der motorischen Symptome wurde mittels der etablierten Bewertungsbögen *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) I, II, III und IV sowie der *Hoehn-und-Yahr-Stadieneinteilung* (HYS) erfasst [74, 152]. Zudem waren alle Teilnehmer angehalten, den *Beck-Depressions-Inventar* (BDI) selbstständig zu Hause auszufüllen und nach Vervollständigung an unser Team zurückzusenden. Gleiches galt für die neue Version der UPDRS, welche wir in dieser Arbeit als *UPDRSnew* bezeichnen. Es sei erwähnt, dass die Einteilung der Hoehn-und-Yahr-Stadien sowie die UPDRS-Einteilung nach Medikamenteneinnahme durchgeführt wurden. Das bedeutet, dass diese nicht unbedingt dem Schweregrad ohne

Arzneistoff	Äquivalenzdosis zu 100 mg Levodopa
Apomorphin	$3-5$ mg ($40-50$ μg/kg)
Bromocriptin	$10-15$ mg
Cabergolin	$1,5-2,0$ mg
α-Dihydroergocriptin	$20-40$ mg
Lisurid	1 mg
Pergolid	1 mg
Pramipexol	$0,7-1,0$ mg (freie Base)
Piribedil	$60-90$ mg
Ropinirol	$3-5$ mg
Rotigotin	4 mg/24h

Tabelle 2.1: Die angegebenen Äquivalenzdosen entsprechen jeweils der Einzeldosis von 100 mg Levodopa. Diese Äquivalenzdosen beruhen auf klinischer Erfahrung, sind als grober Anhaltspunkt zu verstehen und können im Einzelfall erheblich von den angegebenen Dosen abweichen. Außerdem ist zu beachten, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht über den gesamten Dosierungsbereich linear ist. Mit Hilfe dieser Äquivalenzdosen wurde anhand der erhobenen Medikamentenanamnese eine Levodopa-Gesamtdosis errechnet.

Medikamenteneinnahme entspricht. Faktoren wie die Levodopa-Responsivität oder die derzeitige Einstellung spielen eine Rolle.

2.2.2.1 Motorische Untersuchungsbögen

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die UPDRS wurde konzipiert, um den Schweregrad der Erkrankung unter verschiedenen Gesichtspunkten zu bewerten. Die Skala setzt sich zunächst aus einem psychiatrischen und drei motorischen Fragenkomplexen zusammen (UPDRS I-IV). Die Antworten sind zumeist in 5 verschiedenen Stufen von 0 bis 4 einzuteilen, wobei 0 für *normal* steht, 1 für eine *sehr milde*, 2 für eine *milde*, 3 für eine *mäßige* und 4 für eine *schwere Beeinträchtigung*. Einige Fragen sind ausschließlich mit *ja* oder *nein* zu beantworten. Mit der UPDRS werden immer auch die HYS sowie die Schwab-und-England-Skala erhoben. Beide Einteilungen dienen ebenfalls der Auswertung motorischer Einschränkungen der Personen.

Die Art der Untersuchung ist zum einem das klinische Interview, zum anderen die körperliche Einschätzung durch den Untersucher und durch die Patienten selbst. Zur besseren Objektivierung findet sich abschnittsweise eine Unterteilung der betroffenen Körperpartien in rechts und links. Die Auswertung der UPDRS I bis IV erfolgt durch Addieren der erreichten Punktwerte entsprechend der Einteilung von 0 bis 4 oder einem Punkt für eine mit *ja* beantwortete Frage. Insgesamt können so zwischen 0 und 199 Punkte erzielt werden, wobei 0 für völlige Gesundheit und 199 für eine schwere Erkrankung steht. Da die Evaluierung der rein motorischen Einschränkungen für die vorliegende Arbeit eine wichtige Größe darstellt, werden ausschließlich die UPDRS III und die Hoehn-und-Yahr-Skala zur Auswertung der motorischen Einschränkungen herangezogen. Das Einzelergebnis des UPDRS III liegt zwischen 0 und 108 Punkten. Die vollständige UPDRS ist dem Anhang A.1 zu entnehmen. Die einzelnen Elemente des UPDRS III sind die Folgenden:

UPDRS III (Motorische Untersuchung)
18. Sprache,
19. Gesichtsausdruck,
20. Ruhetremor,
21. Aktions- oder Haltetremor der Hände,
22. Rigidität,
23. Fingerklopfen,
24. Handbewegungen,
25. rasch wechselnde Bewegungen der Hände,
26. Agilität der Beine,
27. Aufstehen vom Stuhl,
28. Haltung,
29. Gang,
30. Haltungsstabilität sowie
31. Brady- und Hypokinesie des Körpers.

2.3 Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale new

Unified Parkinson's Disease Rating Scale new

Die neue Version orientiert sich an den ersten 4 Fragenkomplexen der älteren Version, allerdings wurden die Unterpunkte neu organisiert. Besonders die in der älteren Version weniger fokussierten NMS finden nun mehr Beachtung [75]. Die Auswertung des UPDRSnew diente in dieser Arbeit daher besonders der Erfassung der NMS Obstipation und Schlafstörungen.

Die bekannte Staffelung der Antwortmöglichkeiten von 0 bis 4 wurde beibehalten, wobei die Nomenklatur der Antwortmöglichkeiten leicht verändert wurde. Für *normal* gibt es nach wie vor 0 Punkte, 1 Punkt für *angedeutet vorhandene*, 2 für *leicht*, 3 für *mäßig* und 4 für *schwer* ausgeprägte Symptome. Einige der Fragen sind wieder als Entscheidungsfragen mit der bekannten Bepunktung (1 für *ja*, 0 für *nein*) konzipiert. Der vollständige Fragebogen ist dem Anhang A.2 zu entnehmen.

2.3.0.2 Psychiatrische Fragebögen

Das Beck-Depressions-Inventar

Das BDI ist ein aus 21 Multiple-Choice-Fragen (A bis U) zusammengestellter Fragebogen. Ausgefüllt wird er von den Patienten selbst. Das Fragenkonzept besteht in der Intensitätseinstufung des jeweiligen Items auf einer Skala von null bis drei. Die Selbsteinschätzung der letzten sieben Tage ist hierbei maßgeblich. Es können Punktwerte zwischen null und 63 Punkten erreicht werden, wobei es keinen sicheren Grenzwert für eine depressive Erkrankung gibt. Je nach Studie finden sich unterschiedliche Grenzwerte. Meist wird aber ein Wert, der kleiner oder gleich neun ist, als normal angesehen. Werte bis 17 Punkte gelten als leichte bis mäßige Depression und ab 18 Punkten spricht man von einer schweren Depression.

Die abgefragten Elemente sind dem Anhang A.3 zu entnehmen.

2.3.0.3 Geruchstest

Die Geruchstestung wurde mittels des *University of Pennsylvania Smell and Identification Tests* (UPSIT) durchgeführt. Dies ist ein sogenannter *Kratz- und Riechtest*, bei dem der Proband oder die Probandin 40 verschiedene Gerüche erkennen muss. Der Test besteht aus vier Heften à zehn Seiten, wobei jedes Heft pro Seite genau einen Geruch enthält. Die Geruchsstoffe sind in kleinen Mikrokapseln auf einem braunen Streifen am unteren Rand der Seite eingebettet. Die Freisetzung erfolgt durch Bekratzen des braunen Streifens mit der Spitze eines eigens dafür vorgesehenen Stifts. Diese Aufgabe übernahm in unserer Studie stets der Untersucher, um ein negatives Testergebnis durch bloße motorische Einschränkungen zu verhindern. Auf der gleichen Heftseite werden den Testpersonen vier verschiedene Antwortmöglichkeiten angeboten, wovon eine ausgewählt werden soll. Die Entscheidung muss auch getroffen werden, wenn keiner der genannten Gerüche wiedererkannt werden kann.

Am Ende zählt der Untersucher die richtig genannten Antworten zusammen. Es können maximal 40 Punkte erreicht werden. Dieser Wert wird in der vorliegenden Arbeit als UPSIT-Wert bezeichnet. Die weitere Auswertung erfolgte nach den Richtlinien der Universität von Pennsylvania, welche anhand normativer Daten alters- und geschlechtsabhängige Perzentilen berechnet haben. Dieser Wert kann für jeden Teilnehmer vom Untersucher individuell anhand dieser Daten bestimmt werden. Entsprechend der erkannten Gerüche wird dann die Einteilung in *Normosmie*, milde, moderate oder schwere *Mikrosmie* oder vollständige *Anosmie* vorgenommen. Unterschreitet das Ergebnis einen bestimmten Grenzwert, besteht der Verdacht auf Simulation.

Per se ausgeschlossen wurden Personen mit bekannten anderweitigen Einschränkungen der Riechfähigkeit, wie beispielsweise durch eine Rhinitis. Da die Testdauer mit ca. einer halben Stunde eine relativ lange Konzentrationsspanne erfordert, konnte optional nach zwei Heften eine Pause eingelegt werden. In dieser Pause wandten sich Untersucher und Probanden anderen Tests zu. Bei drei Probanden musste der Versuch abgebrochen werden, da kein Geruchsstoff auch nur annähernd identifiziert werden konnte. Diese Personen wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

2.3.0.4 Farbdiskriminationstest

Der *Farnsworth-Munsell-100-Hue-Test* ist ein Test zur Evaluierung des Farbsehens. Aufgebaut ist der Test aus einem Aluminiumkoffer, in dem sich vier Setzkästen mit dreimal 23 und einmal 24 kleinen Farbnäpfen befinden. Die beiden äußeren Näpfe sind jeweils am Setzkasten fixiert. Somit sind die Setzkästen mit 85 losen und acht festen Näpfen bestückt. Jeder Napf repräsentiert einen Farbton, zusammen stellen sie den Farbkreis dar.

Der Untersucher entfernt alle losen Näpfe, ohne dem Probanden die Ausgangsanordnung in den Setzkästen zu zeigen. Es wird jeweils ein Setzkasten zur Zeit bearbeitet. Die losen Farbnäpfe werden ungeordnet und mit der Farbseite nach oben zeigend vor den Probanden auf einem Tisch platziert. Dessen Aufgabe ist es nun, diese nach eigenem Empfinden möglichst harmonisch nebeneinander wieder anzuordnen. Ziel ist es, keine größeren Farbtonsprünge nebeneinander zu positionieren. Als Ausgangspunkte dienen die beiden an den äußeren Enden fixierte Farbnäpfe.

Zur Auswertung dreht der Untersucher die Setzkästen um und liest die auf dem Boden der Näpfe befindlichen Zahlen ab. Die Näpfe sind für diesen Zweck in aufsteigender Reihenfolge mit Zahlen von 1 bis 85 beziffert. Die Bezifferung folgt der Idealanordnung. Die Reihenfolge der Zahlen wurden vom Untersucher auf einem Arbeitsblatt notiert und später in das dazugehörige Computerprogramm eingegeben. Dieses wertet dann die Fehleranzahl und ihr Ausmaß aus. Der berechnete Wert ist der *Total Error Score* (TES). Höhere Werte entsprechen einer schlechteren Farbsehleistung [43]. Als Idealbedingungen für die Untersuchung gelten ein abgedunkelter Raum, der mit einer speziellen fluoreszierenden Lichtquelle ausgeleuchtet wird und die im 90°-Winkel aus einer Höhe von 1,5 Fuß (ca. 46 cm) leuchtet [48].

2.3.1 Der transkranielle Ultraschall

Ein randomisierter Kreis von 65 Patienten und 63 Kontrollen unterzog sich außerdem einer transkraniellen Ultraschalluntersuchung des Hirnstamms. Die Untersuchung erfolgte direkt im Anschluss oder wurde an einem erneuten Termin durchgeführt. Der zusätzliche Zeitauf-

Abbildung 2.1: Der Farnsworth-Munsell-100-Hue-Test mit den vier Setzkästen und den dazugehörigen Farbnäpfen. Deutlich zu erkennen sind die an den Enden der Setzkästen fixierten Farbnäpfe. Aufgabe des Probanden ist es, die beweglichen Farbnäpfe möglichst in die korrekte Reihenfolge zu bringen.

wand betrug 20 Minuten. Bei den Untersuchern handelte es sich stets um PD Dr. Hagenah oder PD Dr. Brüggemann.

Durchgeführt wurde die Untersuchung mit den Ultraschallgeräten *HP SONO 5500* (Philips) und dem *Siemens Acuson Antares*. Stets wurde ein niederfrequenter Sektorschallkopf (2,0–2,5 MHz) von Philips benutzt. Die Eindringtiefe betrug standardmäßig 14 cm. Um die Bildqualität zu optimieren, passte der Untersucher Komprimierung und Verstärkung selbstständig an.

Die Untersuchung der Substantia nigra verlief wie folgt: Die Ultraschallsonde wurde auf die Schläfe in Höhe des vorderen oberen Rands der Ohrmuschel gesetzt. Durch diesen Bildausschnitt stellte sich der mesenzephale Hirnstamm schmetterlingsförmig dar. Es wurden je ein normales und ein vergrößertes Bild des Mittelhirns angefertigt und digital gespeichert.

Per Bildverarbeitungsprogamm *ImageJ* (Version 1.37v Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA) erfolgte die manuelle Auswertung der digital gespeicherten Bilder durch planimetrische Ausmessung der jeweils ipsilateralen SN+.

Während des knapp 20-minütigen Prozesses saß die zu untersuchende Person auf einem individuell adjustierbaren Untersuchungssessel. Der Untersucher befand sich am Kopfende. Transtemporal wurde die SN einmal von der rechten und einmal von der linken Seite betrachtet.

Die Untersuchung erfolgte nicht verblindet. Für die Auswertung wurde die Seite mit der größeren SN+ verwertet. Im Falle eines einseitig insuffizienten transtemporalen Schallfensters wurde die ausgemessene SN+ verwendet.

Zudem gilt es den Begriff Hyperechogenität anhand von Zahlen zu definieren. Die genutzten Grenzwerte unterscheiden sich in den Studien [109, 80]. Man geht aber davon aus, dass Werte unter 0,2 cm^2 unauffällig sind, Werte zwischen 0,2 cm^2 und 0,25 cm^2 als nicht sicher pathologisch einzustufen sind und Werte über 0,25 cm^2 als sicher pathologisch gelten [82]. In unserer Studie sind dementsprechend alle Werte kleiner als 0,25 cm^2 als nicht hyperechogen und alle Werte von 0,25 cm^2 und größer als hyperechogen gewertet.

2.4 Statistik

Für jedes ausgewertete MS oder NMS erfolgt die epidemiologische Darstellung des Alters und ggf. der Erkrankungsdauer der Teilnehmer durch Mittelwerte und Standardabweichungen. Komplexere Daten (UPDRS-III-Wert, Levodopa-Dosis, TES, BDI-Punkte, SN+) werden zudem durch die Angabe von Konfidenzintervallen (95%), Minima, Maxima sowie der 25., 50. und 75. Perzentile dargestellt.

Die vorliegenden Daten sind nicht normalverteilt, daher werden kontinuierliche Daten mittels dem nicht parametrischen, zweiseitigem Wilcox-Mann-Whitney-Test verglichen. Ein Vergleich mehrere nicht parametrischer Daten (TES, Geruchsperzentile, SN+ bei Gesunden, EOPS- und LOPS-Patienten) erfolgt nach der Bonferroni-Methode. Für kategoriale Daten wird der Chi-Quadrat-Test verwand. Die Berechnung von Korrelationen erfolgt mittels Spearman-Rho-Test. Das genutzte Signifikanzniveau ist $p < 0{,}005$. Um die Trennschärfe, und damit die Sensitivität und Spezifität, der SN+ zu ermitteln wird eine ROC-Kurve angefertigt.

Für die NMS Farbsehen, Geruchsvermögen und die SN+ werden schrittweise, lineare Regressionsmodelle angefertigt. Um eine Aussage über den Einfluss ausgewählter Faktoren auf eine bestimmte Variable zu erhalten, werden verschiedene lineare Rückwärts-Regressionsmodelle erstellt. Mit Hilfe solcher Modelle ist es möglich eine abhängige Zielvariable durch eine oder mehrere unabhängige Variablen zu erklären. Anhand dieser Einflussvariablen ist es dann möglich den Wert der Zielvariable zu schätzen. Um zu beschreiben welcher Anteil der Streuung des Zielwerts die durch das Regressionsmodell ausgewählten Faktoren besitzen, wird das Bestimmtheitsmaß R^2 angegeben. Diese Berechnung erlaubt die Identifizierung von Risikofaktoren oder auch das Erstellen von Prognosen. Die Selektion der eingeschlossenen Variablen vermag auf bekanntem Wissen zu beruhen oder aber auch auf einfachen Annahmen. Die lineare Regression im Speziellen dient der Beschreibung linearer Zusammenhänge. Die Rückwärtsregression beschreibt einen statistischen Berechnungsvorgang, in den zunächst alle Variablen eingeschlossen werden und dann schrittweise diejenigen entfernt werden, die am wenigsten Einfluss auf die Zielgröße haben. Dieser Vorgang wird solange fortgeführt bis die weitere Eliminierung einer Variable zu einer deutlichen Abnahme der Vorhersagekraft des Modells führt.

Mit Hilfe eines binären Rückwärts-Regressionsmodells nach Wald werden die untersuchten NMS auf ihren Einfluss auf den Status einer Person (Kontrolle/IPS) hin untersucht. Anhand eines solchen Modells ist es möglich Faktoren zu bestimmen, die helfen eine Person dem einen oder anderen Zustand zuordnen zu können. Dies gilt aber nur für den Fall, dass alle anderen Faktoren konstant bleiben. Die Angabe des Signifikanzniveaus erfolgt in diesem Falle mittels Omnibus-Test. Die Varianz des Modells wird durch Nagelkerkes R^2 und durch Cox-und-Snell-R^2 angegeben. Letzteres ist eine mathematisch adjustierte Form des Erstgenannten. Der errechnete Wert erlaubt eine Aussage darüber, welcher Anteil der Varianz des Ergebnisses durch die mittels Regressionsmodell identifizierten Variablen erklärt werden kann.

Für beide Arten von Regressionsmodellen wurden ausschließlich vollständige Datensätze verwendet. Eine artifizielle Auffüllung unvollständiger Datensätze erfolgte nicht.

2.5 Die Datenbank

Die Datenbank wurde mittels der Statistiksoftware *PASW Statistics 18 (Inc. Chicago), Version 18.0.1* erstellt. Die Anonymisierung der Patientendaten erfolgte durch Verteilung von vierstelligen Labornummern, z.B. L–9999. Die Datenkodierung erfolgte größtenteils durch Zahlen, wobei die 9 fehlende Daten symbolisiert. Alle Untersuchungsabschnitte wurden außerdem nach *vorhanden* und *nicht-vorhanden* untergliedert.

2.5.1 Logical Checking

Die Datenbankeingaben wurden auf ihre innere Schlüssigkeit geprüft. Dies erfolgte durch

- stichprobenweise Vergleiche zwischen Angaben aus Skripten und Datenbank,
- den Vergleich von Geburtsdaten innerhalb der Datenbank, da diese zweimal in der Datenbank erfasst wurden,
- den Vergleich von Krankheitsbeginn und die Einteilung EOPS, LOPS und gesund,
- den Vergleich von Erkrankungsdauer mit Krankheitsbeginn und Untersuchungszeitpunkt,
- die Suche nach ungültigen Zahlenangaben,
- die Überprüfung *vorhandener* und *nicht-vorhandener* Daten auf die Stimmigkeit der jeweiligen Angabe sowie
- eine Durchsicht der tabellarischen Werte auf Konsistenz durch eine dritte, unabhängige Person.

3 Ergebnisse

3.1 Die Teilnehmenden

Insgesamt konnten 320 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Wie in Abb. 3.1 ersichtlich, wurden alle Teilnehmer in die Kategorien *PS-Patienten* oder *gesunde Kontrollpersonen* eingeteilt. Die Gruppe der 169 PS-Patienten wurde – gemäß der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – in Patienten mit IPS und jene mit sekundärem PS gegliedert. Patienten mit sekundärem PS wurden in der vorliegenden Arbeit nicht eingeschlossen. Die weitere Unterteilung der IPS-Patienten erfolgte anhand ihres Erkrankungsalters. Dementsprechend wurden Patienten mit einem Erkrankungsbeginn unter 50 Jahren als EOPS bezeichnet. Dazu zählen in unserer Arbeit 38 Personen. Es sei angemerkt, dass die Altersgrenze dieser Entität in den allgemeinen Richtlinien bisher nicht eindeutig definiert ist. In dieser Studie wurden alle Patienten mit einem Erkrankungsbeginn ab 50 Jahren als LOPS bezeichnet. Diese Gruppe umfasst 131 Personen.

Von den 151 Kontrollen wiesen 19 eine positive Familienanamnese für ein PS auf, diese waren aber klinisch gesund und wurden daher in die Gruppe der gesunden Kontrollen eingeschlossen.

Die Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe war ausgeglichen, während innerhalb der Patientengruppe der Anteil männlicher Teilnehmer mit 60,4% überwog. Das Durchschnittsalter der gesunden Studienteilnehmer war 58,6 Jahre, die am PS erkrankten Personen waren im Mittel 64,5 Jahre alt und damit 5,9 Jahre älter. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist unerheblich. Die älteste Gruppe stellten die LOPS-Patienten dar, hier betrug der Durchschnitt 68,3 Jahre, wobei auch hier der Unterschied zwischen Männern und Frauen

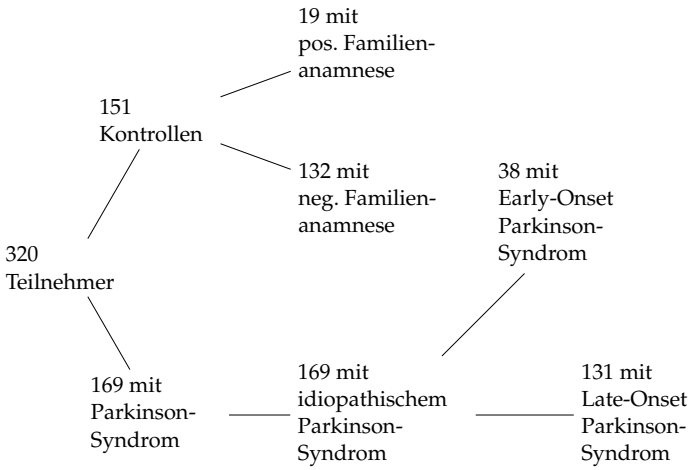


Abbildung 3.1: Diese Abbildung zeigt die Einteilung der 320 Teilnehmenden in die beiden Untergruppen der Kontrollen und der Personen mit PS sowie die Unterteilung in die weiteren Unterguppen.

unerheblich war. Die EOPS-Patienten bildeten mit 51,3 Jahre die jüngste Gruppe. Hier waren die Frauen mit durchschnittlich 53,0 Jahren 3,2 Jahre älter als die männlichen Vertreter.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die Krankheit in der PS-Gruppe im Durchschnitt bereits seit 7,0 Jahren diagnostiziert. Die Teilnehmerinnen lagen dabei 1,7 Jahre über und die Teilnehmer ein Jahr unter dem Durchschnitt. Eine Veranschaulichung des Teilnehmerfeldes ist in Abb. 3.2 dargestellt.

3.2 Auswertung des UPDRS III und der Hoehn-und-Yahr-Skala

3.2.1 Die Teilnehmenden

Insgesamt konnte bei 279 Teilnehmern die UPDRS III ausgewertet werden. Diese bestehen aus 130 Kontrollen und 149 Patienten. Alle 38 EOPS-Patienten und 111 der 131 LOPS-Patienten gehören zum untersuchten Personenkreis. 41 Personen beendeten den Test vorzeitig oder der Untersucher hat nicht alle Items ordnungsgemäß ausgefüllt. Einen Überblick über alle Teilnehmer des UPDRS III-Studienteils ist der Abb. 3.3 dargestellt. Das Geschlechterver-

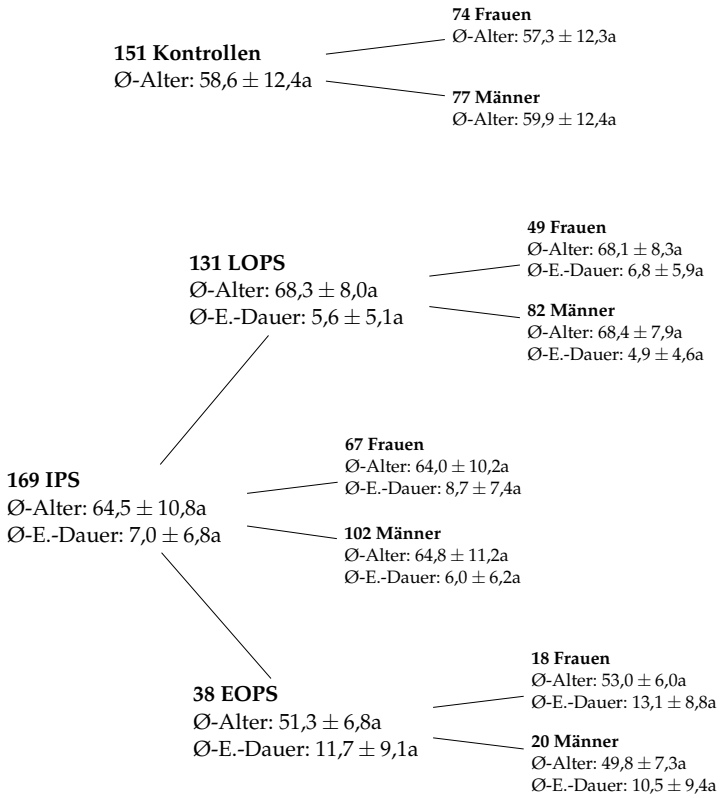


Abbildung 3.2: Veranschaulichung aller Teilnehmenden unserer Studie bezüglich ihrer Anzahl sowie des durchschnittlichen Alters und der jeweiligen Standartabweichung. Für die am PS erkrankten Personen ist zudem die durchschnittliche Erkrankungsdauer und die Standardabweichung aufgeführt.

hältnis in der Kontrollgruppe ist annähernd ausgeglichen. In der Patientengruppe überwog der Anteil männlicher Teilnehmer mit 61%.

Die Einteilung nach Hoehn und Yahr erfolgte bei 136 Patienten. Auch hier wurden aufgrund des frühzeitigen Beendens der Studie 33 Personen nicht erfasst. Da die Klassifikation nur auf Patienten anwendbar ist, wurden ausschließlich diese dahingehend eingeteilt und im Folgenden analysiert. Die genaue Darstellung des Teilnehmerfelds ist in Abb. 3.4 abgebildet.

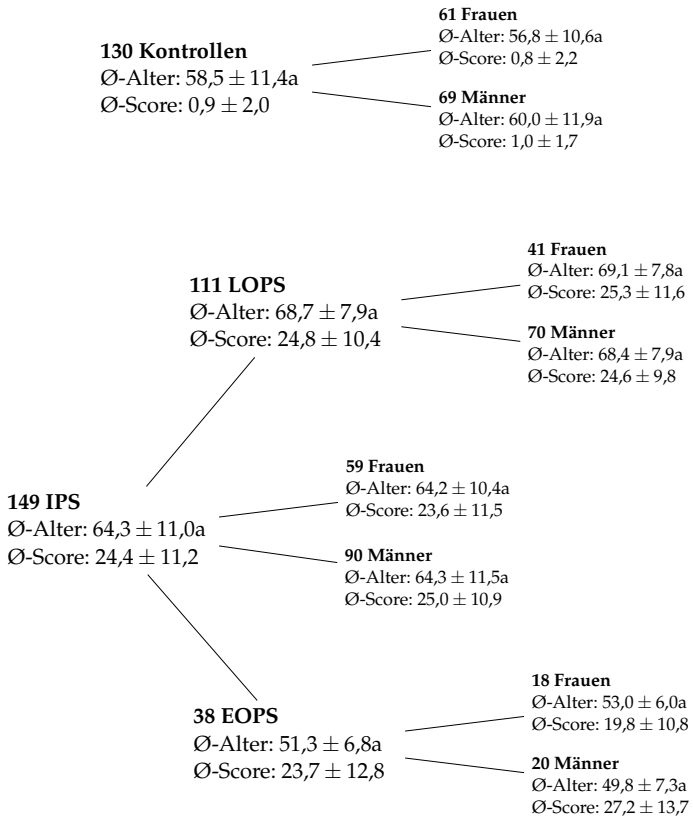


Abbildung 3.3: Epidemiologie sowie durchschnittlich erreichte Punktzahl aller Teilnehmenden, welche hinsichtlich des UPDRS III ausgewertet werden.

3.2.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse der UPDRS III weisen – wie erwartet – signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten auf ($p < 0{,}001$).

Im Mittel erreichen die 130 untersuchten Kontrollen 0,9 Punkte ± 2,0 in der UPDRS III. Null Punkte werden von 86 Personen erreicht, 17-mal wird der Wert eins und 12-mal der Wert zwei erreicht. Damit haben 88,5% der Kontrollen zwei oder weniger Punkte, der Median liegt dementsprechend bei null Punkten (25. Perzentile: 0,00; 75. Perzentile: 1,00).

Bei vergleichender Betrachtung der LOPS- und EOPS-Patienten unterscheiden sich die Ergebnisse im UPDRS III nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0{,}589$). Gleiches gilt für den Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0{,}477$). Die männlichen Patienten

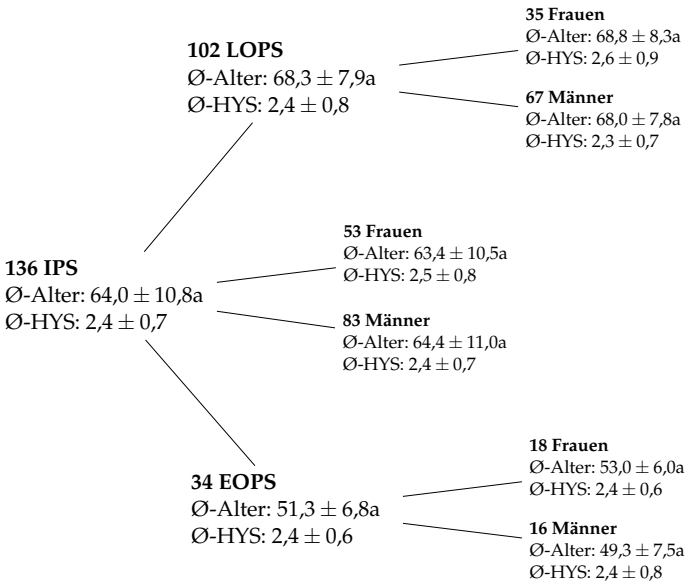


Abbildung 3.4: Epidemiologie sowie durchschnittlich erreichtes Stadium aller Teilnehmenden, welche hinsichtlich des HYS ausgewertet werden.

erreichen im Mittel 25,0 Punkte und die weiblichen 23,6 Punkten. Die Standardabweichung ist in beiden Fällen ca. 11 Punkte. Drei Patienten erreichen den Minimalwert von 3 Punkten, maximal werden 56 Punkte erreicht. Bei Betrachtung der Maximalwerte fällt auf, dass zwei der drei erreichten Maximalwerte – nämlich 56 und 52 Punkte – von EOPS-Patienten erreicht werden. Eine genaue Darstellung der durchschnittlich erreichten Punkte ist der Abb. 3.3 zu entnehmen. Der Unterschied der erreichten Mittelwerte beider Geschlechter ist in der LOPS-Gruppe ($p = 0{,}730$) und EOPS-Gruppe (0,080) nicht signifikant (Tab. 3.1). Die Schwere der motorischen Einschränkung korreliert positiv mit dem Alter ($r = 0{,}248$, $p = 0{,}002$) und der Erkrankungsdauer ($r = 0{,}303$, $p < 0{,}001$).

Eine Einteilung des Schweregrads der motorischen Affektion der Patienten nach Hoehn und Yahr erfolgte bei 136 Personen. Durchschnittlich am häufigsten wird das Stadium 2,4 erreicht. Dementsprechend weisen 36,8% der Teilnehmer leichte bis mäßige Symptome beidseits auf und erreichen damit Stadium 3. Die zweitgrößte Gruppe bildet mit 25,7% das Stadium 2. Wie zu erwarten erreichen Patienten mit einem höheren Hoehn-und-Yahr-Stadium ein höheres Ergebnis in der UPDRS III ($r = 0{,}713$, $p < 0{,}001$) und sind länger erkrankt ($r = 0{,}428$, $p < 0{,}001$). Kein Patient ist motorisch unaffektiert, weshalb keiner dem Stadi-

Vergleich zwischen	p-Wert des t-Tests für UPDRS III	HYS
IPS ↔ Kontrollen	*0,000	–
Kontrollen: ♀↔ ♂	0,600	–
IPS: ♀↔ ♂	0,477	0,215
LOPS ↔ EOPS	0,589	0,976
LOPS: ♀↔ ♂	0,730	0,166
EOPS: ♀↔ ♂	0,080	0,900

Tabelle 3.1: Übersicht der t-Tests beim Vergleich der Ergebnisse des UPDRS III und der Einteilung nach HYS in den verschiedenen Gruppen. Signifikante Ergebnisse sind mit einem $*$ markiert.

um 0 zuzuordnen ist. LOPS- und EOPS-Patienten schneiden gleich ab ($p = 0{,}976$). Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern sind nicht auszumachen. Die Ergebnisse der t-Tests für den UPDRS III-Wert und die HYS sind in Tab. 3.1 aufgeführt.

3.3 Auswertung der Medikation mit Levodopa

3.3.1 Die Teilnehmenden

Für 144 Patienten erfolgte die Analyse hinsichtlich der Medikation mit Levodopa, bei den übrigen 25 Patienten konnte keine vollständige Medikamentenanamnese erhoben werden. Die Gruppe bestand zu 60,4% aus Männern und zu 39,6% aus Frauen. Die LOPS-Patienten machten mit 75,7% das größere der beiden Felder aus. Eine genaue Aufteilung des Teilnehmerfelds ist in Abb. 3.5 aufgeführt. Die Umrechnungstabelle, welche die Grundlage für die Umrechnung aller eingenommen parkinsonspezifischen Medikamente in die entsprechende Levodopa-Äquvalenzmenge bildet, ist in Tab. 2.1 auf Seite 24 abgebildet. Die Menge an eingenommenem Levodopa und den jeweiligen Äquivalenzdosen der anderen Präparate wurden dann zur von uns bezeichneten Levodopa-Gesamtdosis addiert. Diese ist als Pro-Tag-Dosis zu verstehen.

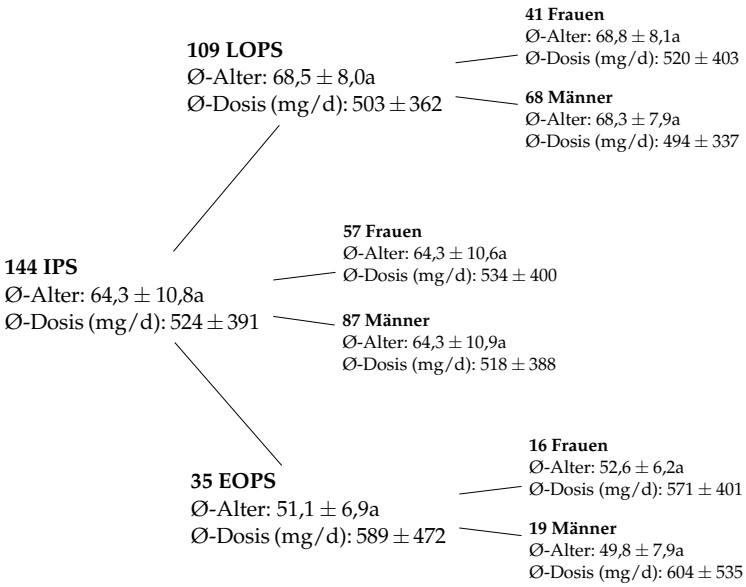


Abbildung 3.5: Darstellung der Epidemiologie sowie der durchschnittlich eingenommenen Levodopa-Gesamtmenge aller IPS-Patienten sowie der Untergruppen.

3.3.2 Ergebnisse

Die mittlere eingenommene Medikamentendosis liegt bei 524 mg pro Tag. Die LOPS-Patienten liegen durchschnittlich 21 mg unter, die EOPS-Patienten liegen 65 mg über diesem Wert. Eine tabellarische Darstellung der genauen Medikamentendosen der einzelnen Untergruppen zeigt die Tabelle 3.3. Auf die HYS bezogen werden die erreichten Mittelwerte bis einschließlich Stadium 2,5 jeweils von den Frauen unterboten, ab dem Stadium 3 überboten. In der untersuchten IPS-Gruppe lassen sich keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der eingenommenen Dosen ermitteln – dies gilt sowohl für die beiden Untergruppen, als auch im Hinblick auf die Geschlechter (Tab. 3.2).

3.3.3 Korrelationen der Medikamentendosis

Mit zunehmendem UPDRS III-Wert ist auch ein Anstieg der Medikamentendosis zu verzeichnen ($r = 0{,}185$, $p = 0{,}030$). Da auch UPDRS III und HYS miteinander korrelieren, besteht ebenfalls eine Korrelation zwischen dem HYS und der eingenommenen Levodopamenge. In

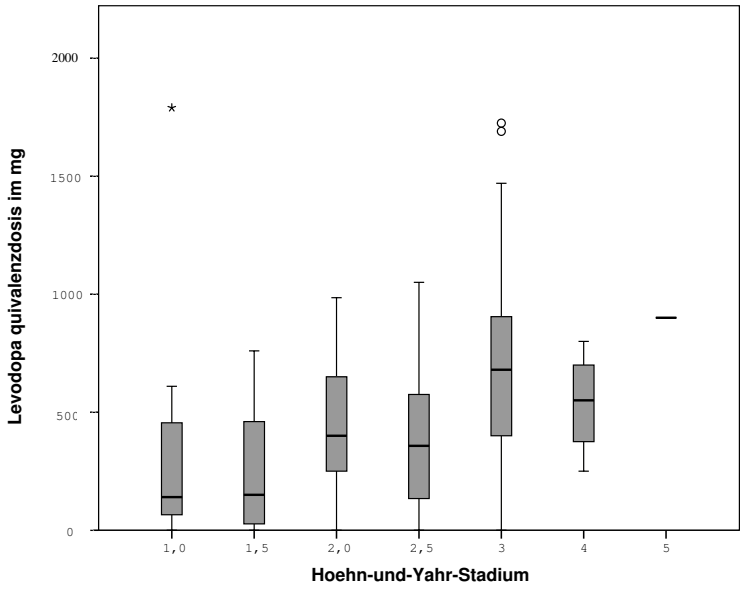


Abbildung 3.6: Darstellung der Levodopa-Gesamtdosis in mg pro Tag in den verschiedenen Hoehn-und-Yahr-Stadien. Im Boxplot-and-Whisker-Modell ist der Median als dicker Balken innerhalb eines Kastens symbolisiert, das untere Ende der Box stellt das untere, das obere Ende das obere Quartil dar. Die vertikalen schwarzen Striche symbolisieren mit ihren horizontalen Endpunkten jeweils den größten und den kleinsten nicht-extremen Wert. Ausreißer sind durch ° symbolisiert und extreme Werte durch *.

Vergleich zwischen	p-Wert des t-Tests für die Levodopadosis
LOPS ↔ EOPS	1,000
IPS: ♀↔ ♂	0,840
LOPS: ♀↔ ♂	0,960
EOPS: ♀↔ ♂	0,833

Tabelle 3.2: Ergebnisse der t-Tests zur Auswertung der Levodopa-Gesamtdosis im Vergleich zwischen ausgewählten Untergruppen. Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen ermittelbar.

Gruppe	Ø-Dosis in mg/d	Min.	Max.	Perzentile 25.	50.	75
IPS	524 ± 391	0	1790	205	490	760
Frauen	534 ± 400	0	1725	105	490	811
Männer	518 ± 388	0	1790	210	500	750
LOPS	503 ± 362	0	1470	200	454	770
Frauen	520 ± 403	0	1470	188	400	843
Männer	494 ± 337	0	1325	218	460	728
EOPS	589 ± 472	0	1790	250	550	760
Frauen	571 ± 401	0	1725	346	545	647
Männer	604 ± 535	0	1790	120	650	800

Tabelle 3.3: Übersicht über die Medikation als Levodopa-Gesamtdosis in mg pro Tag ± Standardabweichung mit Minimum und Maximum sowie den Perzentilen. Die höchste eingenommene Levodopa-Gesamtdosis erhält ein EOPS-Patient. Insgesamt scheint der Levodopabedarf dieser Gruppe leicht höher als jener der LOPS-Patienten. Der bestehende Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Abb. 3.6 sind die Levodopadosen samt ihrer Mediane sowie der Minima und Maxima in den verschiedenen HYS abgebildet.

3.4 Auswertung des Farbdiskriminationstests

3.4.1 Die Teilnehmenden

Der Farbdiskriminationstest wurde mit insgesamt 240 Studienteilnehmern durchgeführt. Insgesamt 80 Personen brachen den Test frühzeitig aufgrund mangelnder Konzentrationsfähigkeit oder zeitlicher Limitationen ab.

124 gesunde Personen nahmen an der Auswertung teil. Die Kontrollgruppe war zu 53,2% männlich. Das durchschnittliche Alter betrug 59,0 Jahre. Damit waren die Kontrollen im Mittel 5,0 Jahre jünger als die Patienten. Deren Gruppe bestand aus 116 Teilnehmern, wobei 31 Personen EOPS- und 85 Personen LOPS-Patienten sind. Die EOPS-Patienten sind zu 41,9% und die LOPS-Patienten zu 67,0% männlich. Das Teilnehmerfeld ist in Abb. 3.7 dargestellt.

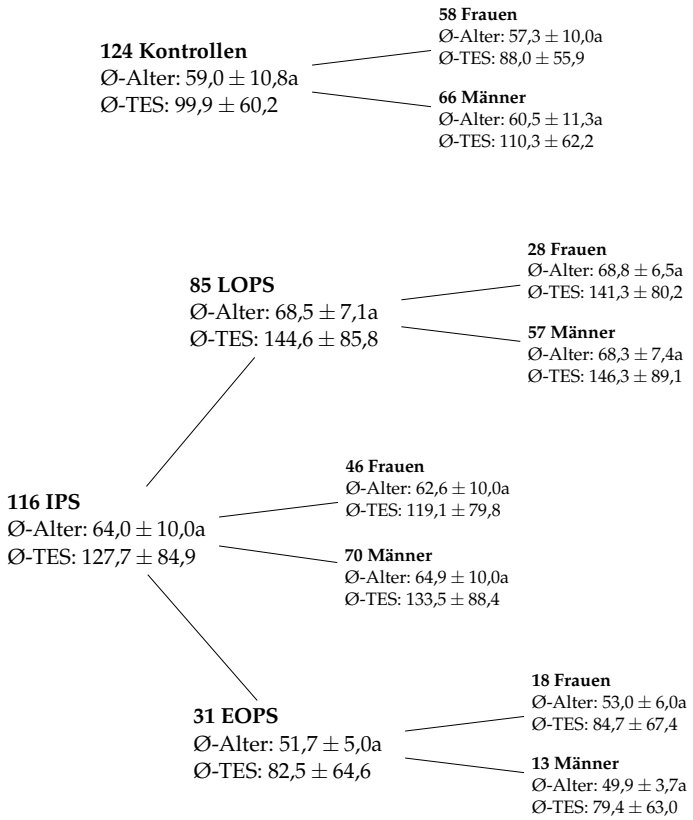


Abbildung 3.7: Teilnehmer am Farbdiskriminationstest mit durchschnittlichen TES.

3.4.2 Ergebnisse

Der *Total Error Score* (TES) ist ein Indikator zur Evaluierung des Farbdiskriminationsvermögens. Je höher der erreichte Wert ist, desto eingeschränkter ist diese Fähigkeit. IPS-Patienten und Kontrollen unterscheiden sich signifikant in ihrem erreichten TES ($p = 0{,}006$).

60,2% – und damit der Großteil der Kontrollen – erreichen das Prädikat *durchschnittliche Diskrimination*, 38,2% *niedrige Diskrimination* und zweimal (1,6%) wird *ausgezeichnete Diskrimination* erreicht. Die Kontrollen erreichen Werte zwischen 16 und 356 Punkten. Ihr Mittelwert liegt bei 99,9 Punkten. Weibliche Kontrollen schneiden signifikant besser ab als die männlichen Vertreter ($p = 0{,}019$). Eine Darstellung der Ergebnisse des TES der einzelnen Gruppen ist vergleichend in Abb. 3.8 dargestellt.

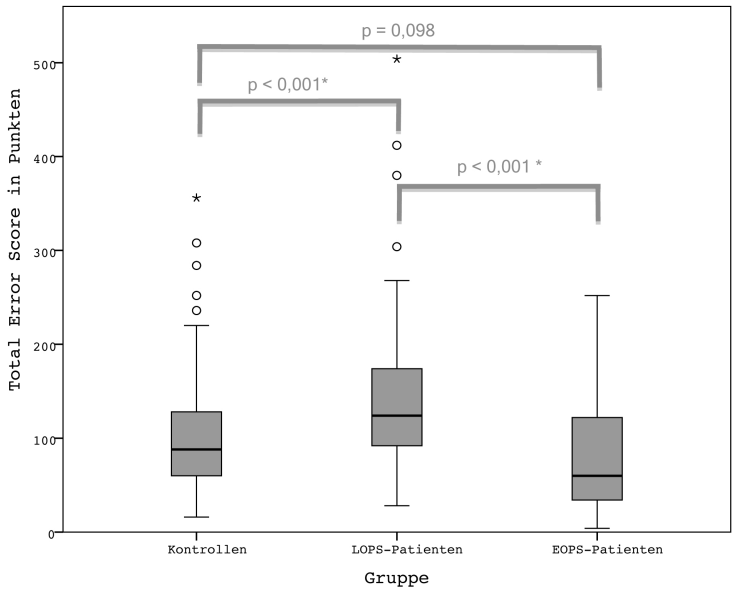


Abbildung 3.8: Ergebnisse des Total Error Scores in Punkten eingeteilt nach den verschiedenen Gruppen (Kontrollen, LOPS, EOPS) und visualisiert mittels des Boxplot-and-Whisker-Modells.

In der Gruppe der Patienten ist kein signifikanter Unterschied der Geschlechter im TES auszumachen ($p = 0{,}394$). Mit einem Mittelwert von 119,1 Punkten sind die Frauen aber durchschnittlich 14,4 Punkte besser als ihre männlichen Gegenüber. Die beiden Minima betragen 16 Punkte bei den Männern und 4 Punkte bei den Frauen. Damit erreichen auch bei den Patienten zwei Personen eine *überdurchschnittliche Diskrimination*. 41% erreichen eine *durchschnittliche Diskrimination* und 57% eine *niedrige Diskrimination*. Eine übersichtliche Darstellung der Minima und Maxima sowie der Standardabweichung ist in Tab. 3.5 aufgeführt. Die EOPS-Patienten erreichen im Mittel einen TES von 83 Punkten, während die LOPS-Patienten 145 Punkte erreichen. Damit schneiden die Patienten mit frühem Krankheitsbeginn bedeutend besser ab ($p < 0{,}001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht weder in der Übergruppe noch in den beiden Untergruppen. Alle p-Werte sind in Tab. 3.4 abgebildet.

Vergleich zwischen	*p*-Wert des *t*-Tests für Total-Error-Scores
IPS ↔ Kontrollen	*0,006
LOPS ↔ Kontrollen	* < 0,001
LOPS ↔ EOPS	* < 0,001
Kontrollen ↔ EOPS	0,094
Kontrollen: ♀↔ ♂	*0,019
PS: ♀↔ ♂	0,394
LOPS: ♀↔ ♂	0,784
EOPS: ♀↔ ♂	0,834

Tabelle 3.4: Ergebnisse der t-Tests zur Auswertung des TES im Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen. Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test errechnet, Vergleiche zwischen mehreren Untergruppen wurde mittels Bonferroni-Methode errechnet. Signifikante Unterschiede sind mit einem * markiert.

Gruppen	Ø-TES	Konfidenz-intervall	Min.	Max.	Perzentile 25.	50.	75.
Kontrollen	99,9 ± 60,2	89,2 – 110,6	16	356	60	88	128
Frauen	88 ± 55,9	73,3 – 102,7	20	356	52	74	108
Männer	110,3 ± 62,2	95,0 – 125,6	16	308	68	94	145
PS	127,7 ± 84,9	112,0 – 143,5	4	504	70	114	164
Frauen	119,1 ± 79,8	95,5 – 142,8	4	380	60	108	166
Männer	133,5 ± 88,4	112,1 – 154,9	16	504	77	120	163
LOPS	144,6 ± 85,8	125,9 – 163,4	28	504	92	124	176
Männer	146,3 ± 89,1	122,2 – 170,4	32	504	92	132	172
Frauen	141,3 ± 80,2	110,2 – 172,4	28	380	83	118	185
EOPS	82,5 ± 64,6	58,8 – 106,1	4	252	28	60	132
Männer	79,4 ± 63,0	41,3 – 117,4	16	252	36	56	108
Frauen	84,7 ± 67,4	51,1 – 118,2	4	228	24	60	149

Tabelle 3.5: Die Ergebnisse des Total Error Scores der einzelnen Gruppen in Punkten ± Standardabweichung mit Konfidenzintervall, Minimum und Maximum sowie den Perzentilen. Die Kontrollen schneiden deutlich besser ab als ihre erkrankten Gegenüber. Im Hinblick auf die Untergruppe der IPS erreichen die EOPS-Patienten die beste Farbsehleistung der am IPS erkrankten Personen.

3.4.3 Korrelationen des Farbsehens

Für die Kontrollen ergeben sich positive Korrelationen des TES mit dem Alter ($r = 0{,}275$, $p = 0{,}002$), dem UPDRS III-Wert ($r = 0{,}254$,$p = 0{,}005$) und dem BDI-Wert ($r = 0{,}273$, $p = 0{,}005$). Ein negativer Zusammenhang besteht mit dem UPSIT-Wert ($r = -0{,}380$, $p < 0{,}001$).

Auch in der Gruppe der IPS-Personen geht ein höheres Alter mit einem schlechteren Sehvermögen einher ($r = 0{,}396$, $p < 0{,}001$). Der Geruch korreliert ebenfalls positiv mit dem Alter einer Person ($r = 0{,}333$, $p = 0{,}001$). Zusätzlich hat die Erkrankungsdauer eine signifikante Beziehung zum TES ($r = -0{,}219$, $p = 0{,}023$). Die Untergruppen weisen einzeln ebenfalls den Zusammenhang mit dem Geruchsempfinden auf (LOPS: $r = -0{,}255$, $p = 0{,}042$; EOPS: $r = -0{,}398$, $p = 0{,}033$). Dass im Alter höhere TES-Werte erzielt werden, gilt nur für die LOPS-Gruppe ($r = 0{,}241$, $p = 0{,}028$).

3.4.4 Ergebnisse des Regressionsmodells für die Farbdiskrimination

240 Personen (124 Kontrollen, ♂/♀: 66/58 – 116 Patienten, ♂/♀: 70/46) werden untersucht auf den Einfluss von *Geschlecht*, *Alter* und *UPDRS III-Wert*. Alle Faktoren beeinflussen das Ergebnis signifikant (ANOVA: $p < 0{,}001$). Gemeinsam beeinflussen sie die Varianz des TES um 13,3% ($R^2 = 0{,}133$). Den stärksten alleinigen Einfluss hat das Alter (ANOVA: $p < 0{,}001$) mit 13,7% ($R^2 = 0{,}137$).

Insgesamt 116 Patienten (85 LOPS, ♂/♀: 57/28 – 31 EOPS, ♂/♀: 13/18) werden auf die Einflussfaktoren *Alter*, *Geschlecht*, *Krankheitsdauer*,*UPDRS III-Wert* und *L-Dopa-Gesamtdosis* hin untersucht. Alle Faktoren haben einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis (ANOVA: $p = 0{,}002$) und beeinflussen die Varianz mit 14,2%. Den größten gemeinsamen Einfluss mit 16,7% ($R^2 = 0{,}167$) haben Alter und Erkrankungsdauer ($p < 0{,}001$). Das Alter hat mit 15,9% ($R^2 = 0{,}159$) den größten alleinigen Einfluss auf das Ergebnis (ANOVA: $p < 0{,}001$).

Untersucht man 67 IPS-Patienten allein auf den Einfluss von *Alter*, *Geschlecht*,*UPDRS III-Wert*, *Erkrankungsdauer* und *Levodopa-Gesamtdosis*, so zeigt ebenfalls nur das Alter einen signifikanten Einfluss (ANOVA: $p = 0{,}043$) und hat einen Anteil an der Varianz von 6,2% ($R^2 = 0{,}062$).

Für 124 Kontrollen erfolgt die Untersuchung hinsichtlich *Alter*, *Geschlecht* und *UPDRS III-Wert*. Alter und UPDRS III-Wert bilden mit und ohne Berücksichtigung des Geschlechts ein signifikantes Modell (ANOVA: $p = 0{,}001$). Der Einfluss auf die Varianz mit dem Geschlecht zusammen bildet 13,4% ($R^2 = 0{,}134$) und allein noch 11,4% ($R^2 = 0{,}114$).

3.5 Auswertung des Geruchstests

3.5.1 Die Teilnehmenden

Am Geruchstest nahmen insgesamt 219 Personen teil, die übrigen 101 Personen konnten den Test aus Zeitmangel nicht durchführen.

Die Patientengruppe bestand aus 100 Teilnehmern, davon waren 70 Personen LOPS- und 30 Personen EOPS-Patienten. Bei zwei LOPS-Patientinnen wird der GeruchstestWerte erhoben, aber kein Perzentilenwert errechnet. Die LOPS-Patienten waren zu 61,4% und die EOPS-Patienten zu 43,3% männlich. Eine genaue Darstellung der Teilnehmer ist in Abb. 3.9 abgebildet.

Die Kontrollgruppe umfasste 119 Personen, wovon 53,8 % männlich waren. Bei 2 weiblichen Kontrollen wird zwar der GeruchsWert erhoben, aber es erfolgte keine Perzentileneinteilung.

Eine Untergruppe konnte zusätzlich auf den Einfluss von Rauchen auf den Geruchsinn und den Gesundheitszustand hin untersucht werden. Die Daten ergeben, dass insgesamt 21,2% der Kontrollpersonen und 11,9% (LOPS = 8,8%, EOPS = 11,1%) der Patienten derzeit rauchten. Die Informationen konnten bei 118 Kontrollen und 84 Patienten erhoben werden. Alle Teilnehmer wurden außerdem befragt, ob sie eine bekannte Einschränkung ihres Geruchsvermögens aufweisen. In diesem Falle wäre es zum Ausschluss der betreffenden Person gekommen; dies war aber bei keiner Person der Fall.

3.5.2 Ergebnisse

Kontrollpersonen erreichen im Mittel einen UPSIT-Wert von 31,1 Punkten. Dieser Wert wird außerdem in den äquivalenten Perzentilenwert transformiert, welcher Alter und Geschlecht

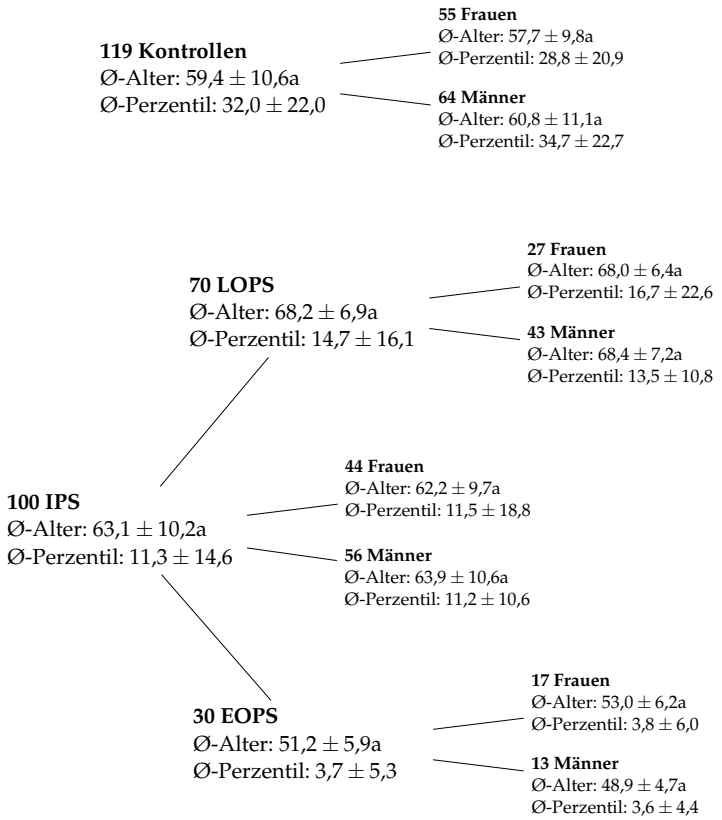


Abbildung 3.9: Teilnehmende am Geruchstest mit durchschnittlichen Perzentilen.

des Individuums berücksichtigt [51]. Mittels des Perzentilenwert lässt sich ablesen wie viele Personen mit gleichen epidemiologischen Vorraussetzungen besser oder schlechter abschneiden. Das heißt bei einem Perzentilenwert von 30 sind 70% besser und 30% schlechter. Für diesen Wert ergibt sich bei den Kontrollen ein Mittelwert von 32,0.

Die Patienten erreichen einen mittleren UPSIT-Wert von 20,3 Punkten. Mit diesem Ergebnis liegen sie im Schnitt 10,8 Punkte unter den gesunden Teilnehmern. Im Hinblick auf die Geruchstest-Perzentilen errechnet sich für die Patienten ein Mittelwert von 11,3 Punkten, die Kontrollpersonen erzielen im Mittel 32,0 Punkte. Insgesamt erreichen die Kontrollpersonen damit signifikant bessere Werte sowohl im UPSIT-Wert ($p < 0{,}001$) als auch bei den Geruchsperzentilen ($p < 0{,}001$).

Bei Betrachtung der beiden Untergruppen schneiden die LOPS-Patienten im UPSIT-Wert mit einem Mittelwert von 19,4 Punkten schlechter ab als die EOPS-Patienten die einen Mit-

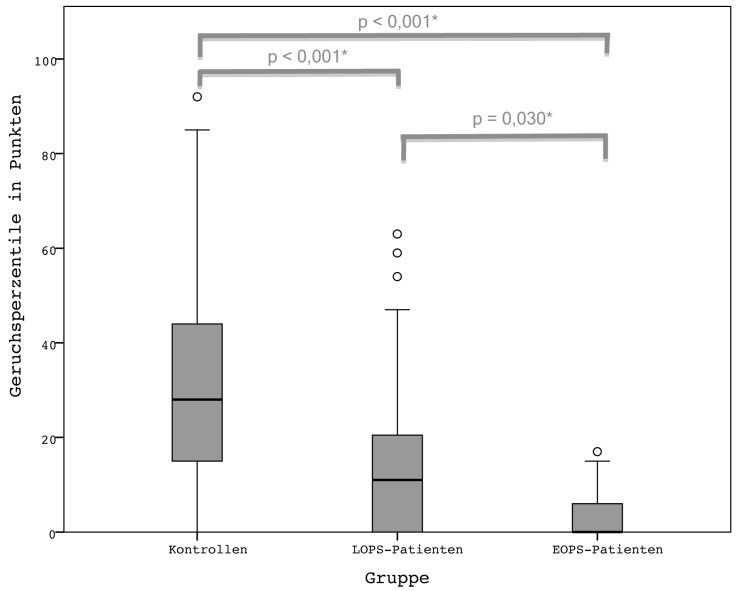


Abbildung 3.10: Boxplot der Ergebnisse der Geruchsperzentilen von Kontrollen, LOPS- und EOPS-Patienten. Die LOPS-Patienten schneiden signifikant besser ab als jene mit einem frühen Krankheitsbeginn ($p < 0{,}001$).

telwert von 22,3 Punkten erreichen. Bei einem Vergleich der beiden Mittelwerte unterscheiden sich diese signifikant voneinander ($p = 0{,}048$). Eine Untersuchung des alter- und geschlechtsadaptierten Perzentilenwerts zeigt hingegen, dass LOPS-Patienten signifikant besser abschneiden als jene Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn ($p < 0{,}001$). Dieser Sachverhalt wird in Abb. 3.10 deutlich.

Eine detaillierte Darstellung des Abschneidens der einzelnen Gruppen sowohl im UPSIT-Wert als auch in den Perzentilen ist in Tab. 3.6 dargestellt.

3.5.3 Korrelation des Geruchstests

Bei Betrachtung aller Patienten korreliert der UPSIT-Wert negativ mit dem Alter ($r = -0{,}315$, $p = 0{,}001$) und dem TES einer Person ($r = -0{,}333$, $p = 0{,}001$). Ein positiver Zusammenhang findet sich mit dem BDI-Ergebnis ($r = 0{,}234$, $p = 0{,}035$) und der Ausprägung der Schlafstörungen einer Person ($r = 0{,}342$, $p = 0{,}010$). Im Hinblick auf die Untergruppen lässt sich die Verschlechterung des Geruchempfindens mit zunehmendem Alter nur für

die LOPS-Gruppe ($r = -0{,}287$, $p = 0{,}016$) und nicht für die EOPS-Gruppe ($r = -0{,}243$, $p = 0{,}195$) nachweisen. Außerdem weisen sowohl LOPS- ($r = -0{,}255$, p=0,042) als auch EOPS-Patienten ($r = -0{,}398$, 0,033) eine signifikante Korrelation mit dem TES auf. Nur die LOPS-Patienten allein zeigen – wie auch die Übergruppe – einen Zusammenhang mit dem Schlafverhalten ($r = 0{,}371$, $p = 0{,}010$).

In der Kontrollgruppe finden sich signifikante negative Zusammenhänge mit dem Alter ($r = -0{,}435$, $p < 0{,}001$), dem TES ($r = -0{,}380$, $p < 0{,}001$), dem BDI-Wert ($r = -0{,}288$, $p = 0{,}004$) und dem Ergebnis des TCS einer Person ($r = -0{,}312$, $p = 0{,}022$).

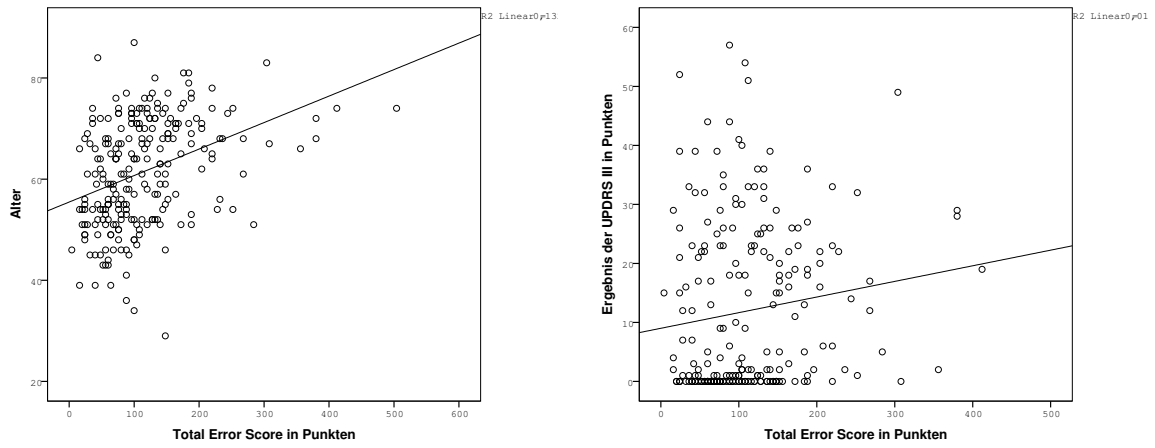
3.5.4 Regressionsmodell des Geruchstests

Es wird ein lineares Rückwärts-Regressionsmodell erstellt, um die Haupteinflussfaktoren auf das Geruchsempfinden zu ermitteln. Die untersuchten Komponenten sind das *Geschlecht*, das *Alter*, der *UPDRS III-Wert* und das *aktuelle Rauchverhalten* einer Person. Für den UPDRS III-Wert und das Alter ergeben sich ein Anteil an der Varianz des Ergebnisses des UPSIT-Werts von 41,1% ($R^2 = 0{,}411$). Das Modell ist auf dem Niveau von $p < 0{,}001$ nach ANOVA signifikant. Das bedeutet, dass Alter und UPDRS III-Wert entscheidende Einflussfaktoren für das Ergebnis des Geruchstests darstellen. Eine graphische Darstellung der einzelnen Regressionen finden sich in Abb. 3.11a und Abb. 3.11b. Immerhin 41,1% der Varianz können demnach durch Alter und UPDRS III-Wert erklärt werden. Das Geschlecht oder das Rauchverhalten scheinen keinen signifikanten Einfluss zu haben. Errechnet man mit Hilfe eines schrittweisen, linearen Regressionsmodells, welcher Faktor den größten alleinigen Einfluss auf das Ergebnis hat, so ist dies der UPDRS III-Wert mit einem Anteil an der Varianz von 31,2% ($R^2 = 0{,}312$, ANOVA $p < 0{,}001$).

3.6 Auswertung der Symptomatik Obstipation

3.6.1 Die Teilnehmenden

Das Erfragen der Symptomatik Obstipation erfolgt in unserer Studie im Rahmen des UPDRS-Fragebogens, welchen die Teilnehmer als Teil der *Selbstbewertungen* eigenständig ausfüllten



(a) Zusammenhang zwischen TES (in Punkten) und Alter (in Jahren).

(b) Zusammenhang zwischen TES (in Punkten) und Ergebnis des UPDRS III (in Punkten).

Abbildung 3.11: Anhand der Punkte sind für die jeweiligen TES das dementsprechende Alter bzw. das UPDRS III-Ergebnis abgebildet. Die Regressionsgerade R^2 zeigt, dass ein höherer TES eher mit einem höheren Alter bzw. höheren UPDRS III-Punktwert einhergehen.

und an die Universität zu Lübeck zurücksandten. An dieser Auswertung nahmen insgesamt 154 Personen teil, wobei der Anteil von Kontrollen und Patienten je 50% betrug. Die 77 Patienten sind zu 58,4% männlich. Auch bei den 67 LOPS-Patienten überwiegt der Anteil der Männer mit 62,7%. Nur bei den 10 EOPS-Patienten überwiegen die Frauen mit 70%. Eine demografische Darstellung des Teilnehmerfeldes ist in Abb. 3.12 abgebildet. Die übrigen 166 Teilnehmer erhielten entweder keine Fragebögen, weil sie diese nicht zurücksandten.

3.6.2 Ergebnisse

In Abb. 3.12 sind die erreichten Mittelwerte und die Standardabweichungen abgebildet. Der Großteil der Kontrollen – nämlich 90,9% – berichtet über normales Stuhlverhalten, 6,5% über sehr milde Verstopfungen und nur je eine Person über milde oder mäßige Verstopfungen. Damit erreichen die Kontrollen einen Mittelwert von 0,13. Die Patienten unterscheiden sich in ihrem erreichten Mittelwert von 0,74 signifikant von den Kontrollen ($p < 0{,}001$). In der Patientengruppe berichten dementsprechend nur 54,5% der Patienten über norma-

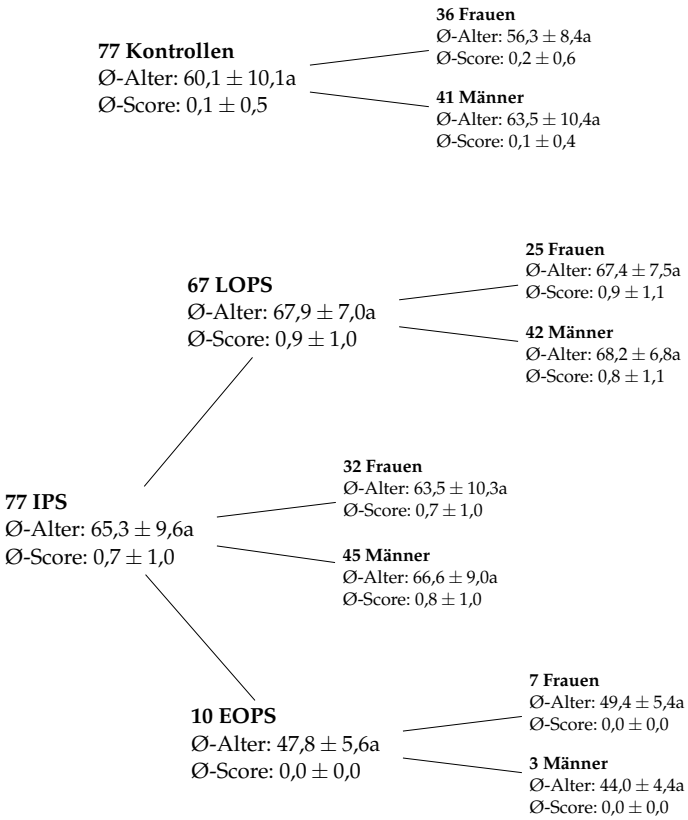


Abbildung 3.12: Epidemiologie der Teilnehmer an denen das Symptom Obstipation ausgewertet werden konnte sowie die durchschnittlich erreichten Punktwerte.

les Stuhlverhalten und 27,3% geben eine milde Obstipation an. Sechs Patienten klagen über milde und acht Patienten über mäßige Verstopfung. Alle EOPS-Patienten geben ein normales Stuhlverhalten an, weshalb sich ihr Mittelwert signifikant von dem der LOPS-Patienten ($p = 0{,}003$) unterscheidet. Zwischen EOPS-Patienten und Kontrollen ist hingegen keine bedeutsame Differenz auszumachen ($p = 0{,}332$). Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern ist ebenfalls nicht signifikant ($p = 0{,}858$).

3.6.3 Korrelationen der Obstipation

In der Gruppe der Kontrollen korreliert die Ausprägung des Symptoms Obstipation nur mit dem BDI ($r = 0{,}352$, $p = 0{,}003$).

Bei den Patienten ist für das Gesamtkollektiv ein positiver Zusammenhang mit dem Alter ($r = 0{,}366$, $p = 0{,}001$), dem UPDRS III-Wert ($r = 0{,}280$, $p = 0{,}16$) und der eingenommenen L-Dopa-Gesamtdosis ($r = 0{,}280$, $p = 0{,}018$) statistisch signifikant. Für die LOPS-Patienten allein ist neben Alter ($r = 0{,}247$, $p = 0{,}044$), UPDRS III-Wert ($r = 0{,}377$, $p = 0{,}002$) und der L-Dopa-Gesamtdosis ($r = 0{,}253$, $p = 0{,}047$) außerdem eine Beziehung mit der Erkrankungsdauer ($r = 0{,}280$, $p = 0{,}025$) und dem BDI ($r = 0{,}327$, $p = 0{,}012$) erkennbar.

Die Berechnung von Korrelationen ist nicht möglich, da das Symptom bei allen EOPS-Patienten gleich stark ausgeprägt ist.

3.7 Auswertung des Beck-Depressions-Inventars

3.7.1 Die Teilnehmenden

Insgesamt 114 Kontrollen und 114 Patienten nahmen an der Auswertung des Beck-Depressions-Inventars teil. Davon gehören 29 Personen zur Gruppe der EOPS-Patienten. Die Geschlechterverteilung liegt zu Gunsten der männlichen Teilnehmer. In Abb. 3.13 ist das Teilnehmerfeld epidemiologisch dargestellt.

3.7.2 Ergebnisse

Von den 63 möglichen Punkten erreichen die Kontrollen im Mittel 5,2 Punkte und liegen damit durchschnittlich 4,5 Punkte unter den IPS-Patienten. Die Werte der Kontrollen streuen dabei zwischen 0 und 32 Punkten. Nach Einteilung in die Gruppen *keine*, *leichte bis mäßige* und *schwere Depression* sind 91 Personen nicht betroffen, 19 Personen haben leichte bis mäßige und vier Kontrollen schwere Depressionen.

Wie auch in Tab. 3.7 ersichtlich, erreichen die IPS-Patienten durchschnittlich 9,7 Punkte und unterscheiden sich damit signifikant von den Kontrollen ($p < 0{,}001$). Dementsprechend gehören nur 47,7% der Patienten insgesamt zur Gruppe *keine Depressionen*, 43,4% haben *leichte bis mäßige Depressionen* und 8,8% berichten über *starke Depressionen*. Eine vergleichende Betrachtung beider Untergruppen ergibt einen signifikanten Unterscheid der Ergebnisse ($p = 0{,}007$). Um den Einfluss der unterschiedlich langen Dauer der Erkrankung bei-

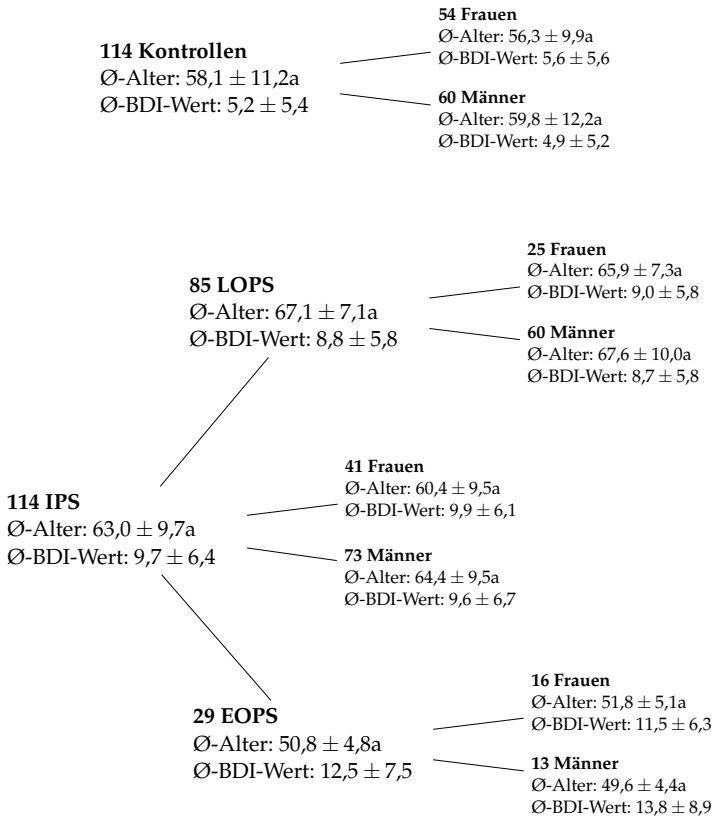


Abbildung 3.13: Epidemiologie aller Personen, die an der Auswertung des BDI teilnehmen sowie ihrer erreichten Mittelwerte in Punkten.

der Gruppen zu minimieren, haben wir die Gruppen zusätzlich ± 5 Jahre altersgematcht. Die Ergebnisse sind nach wie vor signifikant unterschiedlich ($p = 0{,}008$). Der neue Mittelwert der LOPS-Patienten beträgt dann 8,5 ± 5,7 Punkte (Konfidenzintervall: 7,2–9,8). Bei den EOPS-Patienten ist er 12,5 ± 7,4 Punkte (Konfidenzintervall: 9,7–15,2). Altersgematchte zeigen 32,3% der EOPS- und 54,7% der PS-Patienten keine Anzeichen einer Depression.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern sind zumeist gering ausgeprägt (Kontrollen: $p = 0{,}349$, IPS: $p = 0{,}653$).

3.7.3 Korrelationen des BDI

Der BDI korreliert bei den Kontrollen mit der Ausprägung der Schlafstörungen ($r = 0,435$, $p < 0,001$) und der Obstipationen ($r = 0,352$, $p = 0,003$), sowie mit dem Ergebnis des

TES ($r = 0,273$, $p = 0,005$) und des UPSIT-Wert ($r = -0,288$, $p = 0,004$). Im Patientenfeld besteht ein Zusammenhang mit dem Alter ($r = -0,206$, $p = 0,028$), dem UPDRS III-Wert ($r = 0,267$, $p = 0,005$), dem Riechvermögen ($r = 0,234$, $p = 0,035$) und den Schlafproblemen ($r = 0,564$, $p < 0,001$). In den beiden Untergruppen zeigen die LOPS-Patienten ebenfalls einen Zusammenhang mit dem UPDRS III-Wert ($r = 0,268$, $p = 0,017$) und den Schlafstörungen ($0,541$, $p < 0,001$). Zusätzlich außerdem mit der Erkrankungsdauer ($r = 0,249$, $p = 0,026$) und dem Symptom Obstipation ($r = 0,327$, $p = 0,012$). Die EOPS-Patienten allein weisen ausschließlich eine Korrelation mit dem HYS auf ($r = 0,478$, $p = 0,009$).

3.8 Auswertung der Symptomatik Schlafstörung

3.8.1 Die Teilnehmenden

An der Auswertung der Schlafstörungen nahmen insgesamt 152 Personen teil. Das ausgewertete Feld besteht aus 76 Kontrollen, die zu 54,0% männlich sind. Die Gruppe der Patienten besteht aus 76 Personen, bei denen der Anteil der Männer mit 59,2% etwas höher liegt. Die LOPS-Patienten sind mit 66 Teilnehmern vertreten. In dieser Gruppe bilden die männlichen Teilnehmer mit 63,6% erneut den Hauptanteil, während die 10 EOPS-Patienten nur zu 30% männlich sind.

Die Kontrollen sind mit durchschnittlich 60,0 Jahren etwas mehr als 5 Jahre jünger als die Patienten. Eine genaue Darstellung des Durchschnittsalters der verschiedenen Gruppen ist in Abb. 3.14 dargestellt.

3.8.2 Ergebnisse

Die Auswertung der Variable Schlafstörung erfolgt wie die Auswertung der Variable Obstipation im Rahmen des UPDRSnew, der selbstständig zu Hause beantwortet wurde. Insgesamt werden 5 verschiedene Schweregrade von 0 bis 4 unterschieden. In Punkten gerechnet liegt der Mittelwert der Kontrollen bei 0,96 ± 1,096. Dementsprechend berichtet der Großteil der nicht erkrankten Personen – nämlich 47,4% – über einen normalen Schlaf und je 21,1%

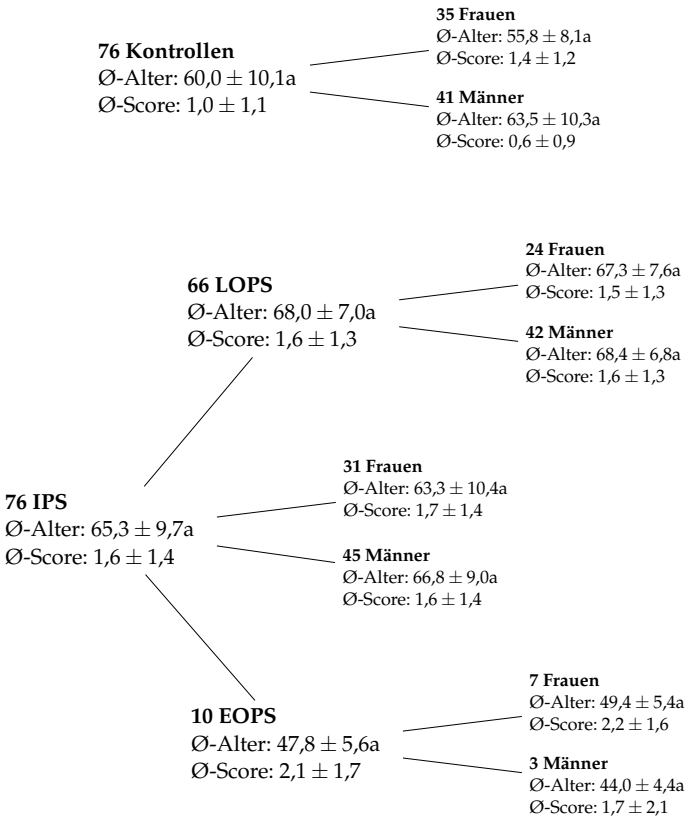


Abbildung 3.14: Epidemiologie der Teilnehmenden, welche an der Auswertung des Symptoms Schlafstörungen teilgenommen haben. Zudem sind ihre durchschnittlich erreichten Punktwerte aufgeführt.

über sehr milde bis milde Schlafstörungen. 9,2% berichten über mäßige und eine Person über schwere Schlafprobleme. Der erreichte Mittelwert der Patienten weicht signifikant von dem der Kontrollen ab ($p = 0,001$). Er liegt bei 1,62 ± 1,376. Dies bedeutet, dass nur noch 30% der Patienten über einen normalen Schlaf und 19,7% über sehr milde Schlafstörungen berichten. 17,1% berichten über milde, 23,7% über mäßige und 9,2% über schwere Störungen des Nachtschlafs. Bei Untersuchung der Untergruppen ist der Mittelwert der LOPS-Patienten mit 1,6 ± 1,3 signifikant niedriger ($p = 0,237$), als der von Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (2,1 ± 1,7). EOPS und LOPS unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Ergebnissen ($p = 0,233$). Die erreichten Mittelwerte der unterschiedlichen Gruppen ist in Tab. 3.14 dargestellt.

3.8.3 Korrelationen

Bei den Kontrollen besteht ein positiver Zusammenhang der Schlafstörungen mit dem Auftreten von Depressionen gemessen an der Gesamtpunktzahl des BDI ($r = 0,435$, $p < 0,001$).

Das Symptom korreliert bei den Patienten signifikant mit dem Geruchstest-Wert ($r = 0,342$, $p = 0,010$) und mit dem BDI-Wert ($r = 0,564$, $p < 0,001$). Bei alleiniger Betrachtung der LOPS-Patienten korreliert die Ausprägung der Schlafstörungen nicht nur mit dem Ergebnis des BDI ($r = 0,541$, $p < 0,001$) und Geruchstestergebnis ($r = 0,371$, $p = 0,10$), sondern auch mit der Erkrankungsdauer ($r = 0,491$, $p = 0,001$). Bei den EOPS-Patienten findet sich keine signifikante Korrelation.

3.9 Auswertung des transkraniellen Ultraschalls

3.9.1 Die Teilnehmenden

Insgesamt 129 Studienteilnehmer wurden mit Hilfe des transkraniellen Ultraschalls untersucht. Der Anteil von Kontrollen und IPS ist dabei jeweils ca. 50%. Die Patienten setzen sich aus 48 LOPS- und 18 EOPS-Patienten zusammen. Die Einteilung in die HYS zeigt insgesamt eher eine milde Ausprägung des IPS (Stadium 1: 8 Teilnehmer, 1,5: 4 Teilnehmer, 2: 13 Teilnehmer, 2,5: 7 Teilnehmer, 3: 22 Teilnehmer, fehlend: 12 Teilnehmer).

Die Geschlechterverteilung ist vergleichsweise inhomogen. In der Kontrollgruppe überwiegen die weiblichen Teilnehmerinnen mit 54,0%. Innerhalb der Patienten machen sie nur 39,4% aus. Verteilt auf die einzelnen Untergruppen, machen sie 33,3% der LOPS- und 55,6% der EOPS-Gruppe aus. Das Teilnehmerfeld ist in Abb. 3.15 grafisch dargestellt.

3.9.2 Ergebnisse

23 Personen wurden mit dem *Sonos 5500* und 106 Personen mit dem *Siemens Acuson* untersucht. Die gemessenen Mittelwerte der SN+ unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Geräten ($p = 0,766$).

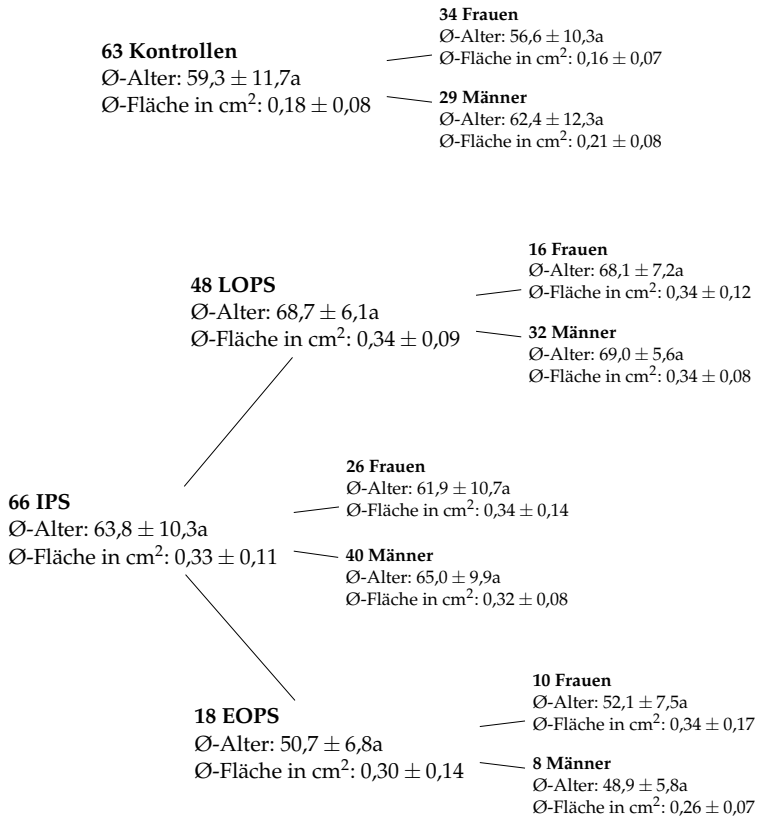


Abbildung 3.15: Epidemiologische Darstellung aller Personen, welche einem transkraniellen Ultraschall unterzogen wurden. Zudem ist die durchschnittliche Größe ihrer Substantia nigra aufgeführt.

Die Größe der SN+ der 66 Patienten ist im Mittel 0,33 cm^2. Vergleicht man die Mittelwerte der beiden Untergruppen, erreichen die LOPS-Patienten mit 0,34 cm^2 nur unwesentlich höhere Werte als die EOPS-Patienten mit 0,30 cm^2 (p = 0,939). In beiden Kollektiven sind die Mediane der Frauen größer als die der Männer, dieser Unterschied ist in der Übergruppe nicht nachweisbar. Dort erreichen Männer und Frauen dieselben Mediane. Eine genaue Auflistung aller erreichten Mediane und Mittelwerte ist in Tab. 3.9 aufgeführt. Die Spannweite der Ergebnisse des Patientenkollektivs bewegt sich zwischen 0,19 und 0,62 cm^2 bei den LOPS- und 0,1 und 0,7 cm^2 bei den EOPS-Patienten. 80,9% der LOPS-Patienten und 66,7% der EOPS-Patienten weisen eine deutlich vergrößerte Fläche der SN+ auf – also eine SN+ über 0,25 cm^2.

Bei den Kontrollen beträgt die SN+ im Ultraschall im Durchschnitt 0,18 cm^2 sie ist damit signifikant kleiner als das der Parkinsonerkrankten ($p < 0,001$). Die Standardabweichung, in der sich die Ergebnisse der Patienten bewegen, ist mit 0,6 fast doppelt so groß, wie die der Kontrollen (0,35). Eine SN+ weisen nur acht (12,7%) Kontrollen und insgesamt 54 (81,8%) Patienten auf. Eine grafische Darstellung der Größe der SN+ in den einzelnen Gruppen ist mittels eines Boxplots in der Abb. 3.16 dargestellt.

Um die Trennschärfe der SN+ zu ermitteln, wird eine ROC-Kurve angefertigt. Beim Grenzwert von 0,2 cm^2 ergibt sich eine Sensitivität für IPS-Patienten von 75,8% und eine Spezifität von 87,3% (AUC $= 0,872$).

Das Kollektiv mit einer Hyperechogenität besteht bei den Kontrollen aus sechs Männern und zwei Frauen, wobei eine der beiden Frauen eine positive Familienanamnese aufweist. Im Mittel beträgt die Größe SN+ 0,35 cm^2 ± 0,05, der größte gemessene Wert ist 0,41 cm^2. Der UPDRS III-Wert beträgt im Mittel 2,6 ± 3,5 (Min: 0, Max: 10) und ist damit geringfügig höher als der von Kontrollen mit unauffälligem TCS, wo der Mittelwert 0,8 ± 1,4 (Min: 0, Max: 5) beträgt. Die Varianz ist mit 12,0 allerdings wesentlich höher als die des UPDRS III-Werts im Vergleichkollektiv, wo sie nur 1,8 beträgt. Den Spitzenwert der Kontrollen mit auffälligem TCS erreicht eine Frau mit positiver Familienanamnese mit 10 Punkten im UPDRS III. Ihre persönlicher SN+ ist 0,36 cm^2. BDI-Wert, TES und Geruchsperzentile sind etwas über dem Durchschnitt angesiedelt.

Vergleicht man die Kontrollen mit und ohne SN+ hinsichtlich des Alters und des erreichten UPDRS III-Werts, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied für das Alter (p = 0,018) nicht aber für den erreichten UPDRS III-Wert (p = 0,117). Für die Patienten gibt es keine signifikanten Unterschiede (Alter: p = 0,119, UPDRS III Wert: p = 0,166). In Tab. 3.8 finden sich außerdem Angaben wie viele Personen mit und ohne SN+ weitere NMS aufweisen.

3.9.3 Korrelationen des TCS

Bei gemeinsamer Betrachtung beider Übergruppen korrelieren sowohl der UPDRS III-Wert ($r = 0,498$, $p > 0,0001$) als auch die erreichten Geruchsperzentile ($r = -0,299$, $p = 0,027$) mit dem TCS. Der Zusammenhang mit dem Geruchsvermögen lässt sich weder für die beiden Übergruppen (Kontrollen / IPS) noch für die einzelnen Untergruppen des IPS nachweisen.

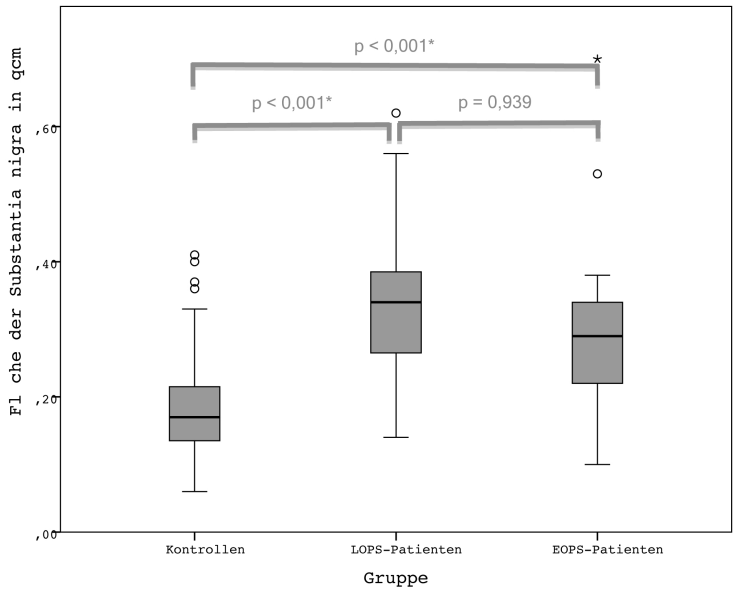
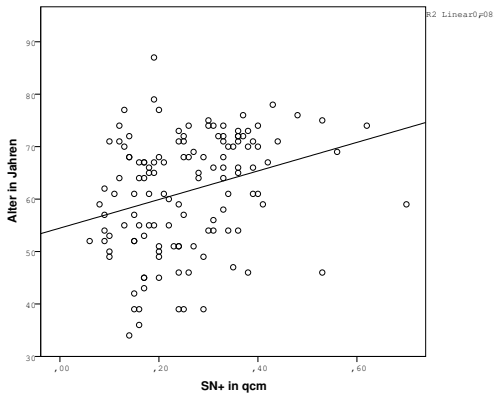


Abbildung 3.16: Die Ergebnisse der SN+ (in cm^2) der Kontrollen sowie der LOPS- und der EOPS-Patienten im TCS als Boxplot-and-Whisker-Modell. Ob sich die erreichten Werte zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden, ist durch die abgebildeten p-Werte dargestellte. Signifikanzen sind mit einem * symbolisiert.

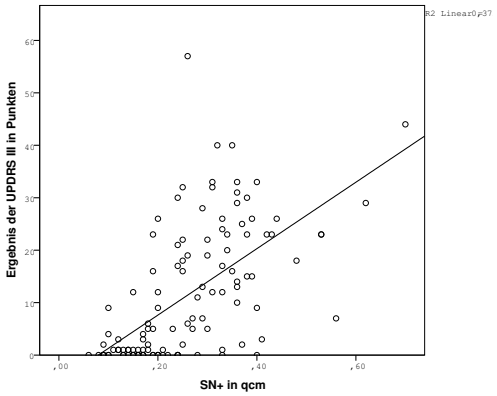
Anders verhält es sich mit dem UPDRS III-Wert, der für die Übergruppe IPS ($r = 0{,}288$, $p = 0{,}027$) und für dessen Untergruppe EOPS ($r = 0{,}479$, $p = 0{,}044$) nachgewiesen werden kann. Ein positiver Zusammenhang mit dem Alter gilt für das IPS-Kollektiv ($r = 0{,}276$, $p = 0{,}026$) und dessen Untergruppe LOPS ($r = 0{,}339$, $p = 0{,}020$). Bei gemeinsamer Betrachtung aller Personen ist kein signifikanter Zusammenhang auszumachen.

3.9.4 Regressionsmodell für den TCS

Mit Hilfe eines schrittweisen Rückwärts-Regressionsmodells sollen die Einflussgrößen ermittelt werden, die im Zusammenhang mit der SN+ stehen. Bei den untersuchten Variablen handelt es sich um das Alter, das Geschlecht und den UPDRS III-Wert. 118 Personen, davon 50% mit IPS, nehmen an dieser Auswertung teil. Alle Faktoren haben einen signifikanten Einfluss auf die Varianz des TCS (ANOVA: $p < 0{,}001$). Ihr gemeinsamer Einfluss beträgt 38,1%. Den größten alleinigen Einfluss haben der UPDRS III-Wert und das Alter (ANOVA:



(a) Zusammenhang zwischen der Größe der SN+ (in cm^2) und dem Alter (Jahren).



(b) Zusammenhang zwischen der Größe der SN+ und dem Ergebnis des UPDRS III (in Punkten).

Abbildung 3.17: Anhand der Punkte sind für die jeweiligen TES das dementsprechende Alter bzw. das UPDRS III-Ergebnis abgebildet. Die Regressionsgerade R^2 zeigt, dass ein höherer TES eher mit einem höheren Alter bzw. höheren UPDRS III-Punktwert einhergehen.

$p < 0{,}001$) mit 38,7%. Die jeweiligen Regressionsgeraden sind in Abb. 3.17a und Abb. 3.17b dargestellt.

Berechnet man ein solches Regressionsmodell ausschließlich für Patienten und beachtet neben den eben genannten Faktoren auch die Erkrankungsdauer, so können 59 IPS-Patienten an der Auswertung teilnehmen. Schließt man alle Faktoren ein, ist das Modell signifikant (ANOVA: $p = 0{,}010$). Alle Variablen gemeinsam machen eine Varianz von 15,7% aus. Mittels linearem, schrittweisen Regressionsmodells wird das Alter mit einer alleinigen Varianz von 6,9% als wichtigste Einflussgröße ermittelt.

3.10 Binäres Regressionsmodell der untersuchten nicht-motorischen Symptome

Werden alle Symptom-Maße (UPSIT-Wert, Total Error Score, BDI-Wert, Obstipation, Schlafstörungen) und der TCS eingeschlossen, so können 36 Kontrollen und 27 Patienten an der Auswertung teilnehmen. UPSIT-Wert, TCS und BDI haben laut Regressionsmodell einen signifikanten Einfluss (Omnibus-Test: $p < 0{,}001$) und beeinflussen 74,9% (Nagelkerkes $R^2 =$

0,749) bzw. 55,8% (Cox und Snell $R^2 = 0{,}558$) der Varianz des Ergebnisses. Mit dem benannten Modell können 88,9% der Patienten und 91,7% der Kontrollen richtig zugeordnet werden. Die errechneten Odds Ratios (OR), welche im Folgenden erläutert werden, gelten sofern die jeweils anderen Variablen konstant bleiben. Eine Abnahme des erreichten Werts von 1 bedeutet im Falle des Geruchs ein um 0,8 erhöhtes Risiko erkrankt zu sein, für den BDI gilt eine Zunahme des Wertes um 1 ein um 1,1 erhöhtes Erkrankungsrisiko. Für den TCS gilt, dass eine Größenzunahme der Substantia nigra um 0,01 cm^2 das Risiko um das 1,2-fache erhöht, eine Vergrößerung um 0,1 cm^2 um das 6,7-fache.

Wird der TCS nicht berücksichtigt, so können 62 Kontrollen und 43 Patienten an der Auswertung teilnehmen. Neben dem Geruchs-Wert hat dann außerdem das Symptom Obstipation eine signifikante Bedeutung um eine Person als Kontrolle oder Patient zu verifizieren (Omnibus-Test: $p < 0{,}001$). Beide Variablen gemeinsam beeinflussen 60,8% (Nagelkerkes $R^2 = 0{,}608$) bzw. 45,1% (Cox und Snell $R^2 = 0{,}451$) des Ergebnisses. Anhand des Modells können 90,3% der Kontrollen und 79,1% der Patienten richtig zugeordnet werden. Die OR sind ebenso zu verstehen wie im ersten Modell beschrieben. Demnach gilt für den Geruchs-Wert eine Erhöhung des Risikos erkrankt zu sein um 0,8 und für das Symptom Obstipation 2,8.

Gruppe	Maß	Ø-UPSIT-Wert	Konfidenzintervall	Min.	Max.	Perzentile 25.	50.	75.
Kontrollen	Wert	$31{,}1 \pm 5{,}1$	$30{,}2 - 32{,}0$	8	38	29,0	32,0	34,0
	Perz.	$32{,}0 \pm 22{,}0$	$27{,}9 - 36{,}0$	0	92	14,5	28,0	44,0
Männer	Wert	$29{,}7 \pm 6{,}0$	$28{,}2 - 31{,}2$	8	38	26,0	32,0	34,0
	Perz.	$34{,}7 \pm 22{,}7$	$28{,}9 - 40{,}4$	0	92	18,0	31,0	47,0
Frauen	Wert	$32{,}7 \pm 3{,}2$	$31{,}8 - 33{,}5$	22	38	31,0	33,0	35,0
	Perz.	$28{,}8 \pm 20{,}9$	$23{,}1 - 34{,}5$	0	85	14,0	25,5	39,5
IPS	Wert	$20{,}3 \pm 7{,}3$	$18{,}8 - 21{,}8$	0	35	16,0	20,0	25,8
	Perz.	$11{,}3 \pm 14{,}6$	$8{,}4 - 14{,}3$	0	63	0,0	8,0	16,0
Frauen	Wert	$21{,}0 \pm 8{,}7$	$18{,}3 - 23{,}7$	0	35	14,5	22,5	27,0
	Perz.	$11{,}5 \pm 18{,}8$	$5{,}6 - 17{,}4$	0	63	0,0	0,0	15,3
Männer	Wert	$19{,}7 \pm 6{,}0$	$18{,}1 - 21{,}4$	6	34	16,0	19,0	23,8
	Perz.	$11{,}2 \pm 10{,}6$	$8{,}4 - 14{,}0$	0	47	0,0	10,0	16,0
LOPS	Wert	$19{,}4 \pm 8{,}0$	$17{,}5 - 21{,}3$	0	35	14,0	18,0	24,3
	Perz.	$14{,}7 \pm 16{,}1$	$10{,}8 - 18{,}6$	0	63	0,0	11,0	20,8
Frauen	Wert	$19{,}7 \pm 10{,}2$	$15{,}6 - 23{,}7$	0	35	12,0	20,0	28,0
	Perz.	$16{,}7 \pm 22{,}6$	$7{,}4 - 26{,}1$	0	63	0,0	9,0	31,5
Männer	Wert	$19{,}3 \pm 6{,}4$	$17{,}3 - 21{,}2$	6	34	16,0	18,0	24,0
	Perz.	$13{,}5 \pm 10{,}8$	$10{,}2 - 16{,}8$	0	47	7,0	11,0	20,0
EOPS	Wert	$22{,}3 \pm 5{,}1$	$20{,}4 - 24{,}2$	14	35	18,8	23,0	26,0
	Perz.	$3{,}7 \pm 5{,}3$	$1{,}8 - 5{,}7$	0	17	0,0	0,0	6,5
Frauen	Wert	$23{,}1 \pm 5{,}5$	$20{,}3 - 25{,}9$	14	35	19,0	23,0	26,5
	Perz.	$3{,}8 \pm 6{,}0$	$0{,}7 - 6{,}9$	0	17	0,0	0,0	7,5
Männer	Wert	$21{,}3 \pm 4{,}6$	$18{,}5 - 24{,}1$	14	29	17,5	22,0	24,5
	Perz.	$3{,}6 \pm 4{,}4$	$1{,}0 - 6{,}3$	0	11	0,0	0,0	7,0

Tabelle 3.6: Übersicht über die Ergebnisse des UPSIT-Werts in Punkten sowie der Geruchsperzentilen mit Mittelwert ± Standardabweichung, Konfidenzintervall, Minimum, Maximum und Perzentilen.

Gruppe	Ø-BDI-Wert	Konfidenz-intervall	Min.	Max.	Perzentile 25.	50.	75.
Kontrollen	$5{,}2 \pm 5{,}4$	$4{,}2 - 6{,}2$	0	32	1,0	4,0	8,0
Frauen	$5{,}6 \pm 5{,}6$	$4{,}1 - 7{,}2$	0	32	2,0	4,5	8,0
Männer	$4{,}9 \pm 5{,}2$	$3{,}6 - 6{,}2$	0	23	1,0	4,0	7,0
IPS	$9{,}7 \pm 6{,}4$	$8{,}5 - 10{,}9$	0	37	5,0	9,0	12,0
Frauen	$9{,}9 \pm 6{,}1$	$8{,}1 - 11{,}9$	1	26	5,5	9,0	15,0
Männer	$9{,}6 \pm 6{,}7$	$8{,}0 - 11{,}1$	0	37	5,0	9,0	12,0
LOPS	$8{,}8 \pm 5{,}8$	$7{,}5 - 10{,}0$	0	29	4,0	8,0	12,0
Frauen	$9{,}0 \pm 5{,}8$	$6{,}6 - 11{,}4$	1	24	4,0	9,0	13,0
Männer	$8{,}7 \pm 5{,}8$	$7{,}2 - 10{,}2$	0	29	4,3	8,0	12,0
EOPS	$12{,}5 \pm 7{,}5$	$9{,}7 - 15{,}4$	2	37	7,0	11,0	15,5
Frauen	$11{,}5 \pm 6{,}3$	$8{,}2 - 14{,}9$	2	26	7,0	11,0	15,0
Männer	$13{,}8 \pm 8{,}9$	$8{,}4 - 19{,}1$	3	37	8,0	11,0	17,5

Tabelle 3.7: Übersicht über die Ergebnisse des BDI in Punkten mit Mittelwert ± Standardabweichung, Konfidenzintervall, Minimum, Maximum und Perzentilen. Die LOPS-Patienten schneiden signifikant weniger an Depressionen leiden als die EOPS-Patienten (p = 0,007). Diese Daten gelten für die nicht-altersangepasste Untersuchung der Gruppen.

	Hyperechogene SN		Unauffällige SN	
	Patienten	Kontrollen	Patienten	Kontrollen
Anzahl	54	8	12	55
Ø-Alter	$64{,}8 \pm 10{,}0$	$67{,}8 \pm 6{,}2$	$59{,}4 \pm 11{,}1$	$59{,}0 \pm 11{,}4$
Ø-UPDRS-III-Wert	$22{,}2 \pm 11{,}0$	$2{,}63 \pm 3{,}5$	$17{,}8 \pm 7{,}9$	$0{,}92 \pm 1{,}5$
Mikrosmie	35/36 (97,2%)	6/8 (75,0%)	9/10 (90,0%)	35/46 (76,1%)
Depressionen	17/41 (41,5%)	1/7 (14,3%)	8/12 (66,7%)	10/45 (22,2%)
Obstipation	14/32 (43,8%)	1/6 (16,7%)	3/8 (37,5%)	3/37 (8,1%)
Schlafstörungen	19/30 (63,3%)	5/6 (83,3%)	6/8 (75,0%)	18/36 (50,0%)
verschlechtertes Farbsehen	22/41 (53,7%)	3/8 (33,3%)	3/12 (25,0%)	17/51 (33,3%)

Tabelle 3.8: Assoziation einer Hyperechogenität mit anderen nicht-motorischen Zeichen, sowie Alter in Jahren und UPDRS III-Wert in Punkten mit Mittelwerten ± Standardabweichung.

Gruppe	Ø-Fläche in cm^2	Konfidenz-intervall	Min.	Max.	Perzentile 25.	50.	75.
Kontrollen	$0{,}18 \pm 0{,}08$	$0{,}17 - 0{,}20$	0,06	0,41	0,13	0,17	0,22
Männer	$0{,}21 \pm 0{,}08$	$0{,}18 - 0{,}24$	0,09	0,41	0,17	0,19	0,25
Frauen	$0{,}16 \pm 0{,}07$	$0{,}14 - 0{,}18$	0,06	0,37	0,12	0,15	0,18
IPS	$0{,}33 \pm 0{,}11$	$0{,}30 - 0{,}36$	0,10	0,70	0,26	0,33	0,38
Männer	$0{,}32 \pm 0{,}08$	$0{,}29 - 0{,}35$	0,15	0,62	0,26	0,33	0,36
Frauen	$0{,}34 \pm 0{,}14$	$0{,}29 - 0{,}40$	0,10	0,70	0,26	0,33	0,39
LOPS	$0{,}34 \pm 0{,}09$	$0{,}31 - 0{,}37$	0,14	0,62	0,27	0,34	0,39
Männer	$0{,}34 \pm 0{,}08$	$0{,}31 - 0{,}37$	0,19	0,62	0,27	0,33	0,37
Frauen	$0{,}34 \pm 0{,}12$	$0{,}28 - 0{,}41$	0,14	0,56	0,25	0,35	0,40
EOPS	$0{,}30 \pm 0{,}14$	$0{,}24 - 0{,}37$	0,10	0,70	0,20	0,30	0,35
Männer	$0{,}26 \pm 0{,}07$	$0{,}20 - 0{,}31$	0,15	0,35	0,20	0,25	0,33
Frauen	$0{,}34 \pm 0{,}17$	$0{,}22 - 0{,}47$	0,10	0,70	0,26	0,31	0,42

Tabelle 3.9: Übersicht über die Mittelwerte der Ergebnisse des transkraniellen Ultraschalls in cm^2 ± Standardabweichung sowie die Minima, Maxima und die Perzentilen.

4 Diskussion

In diesem Kapitel werden die erreichten Ergebnisse im Hinblick auf den aktuellen Stand der Wissenschaft diskutiert. Die Diskussionsreihenfolge ist analog zum vorangegangenen Ergebnisteil.

4.1 Farbdiskriminationsvermögen

Das Farbsehen als nicht-motorisches Frühsymptom der Parkinsonschen-Erkrankung ist in seiner Ausprägung umstritten [130, 144]. Überwiegend wird aber eine eingeschränkte Farbdiskrimination angenommen [151]. Auch in unserer Studie zeigt sich eindeutig, dass gesunde Teilnehmer ein deutlich besseres Farbdiskriminationsvermögen aufweisen als die am IPS erkrankten Teilnehmer. Die Stärke unserer Studie bezüglich dieses Aspekts ist die Teilnehmerzahl von 116 Patienten. Das Farbsehen gehört zu den weniger gut untersuchten NMS, sodass sich die Zahl der erkrankten Studienteilnehmer meist auf weniger als 40 Patienten beläuft [49, 130, 132, 144, 153].

Eine positive Korrelation mit dem Alter, wie sie bereits in anderen Studien postuliert wurde, können wir ebenfalls nachweisen [49, 153, 163]. Diese findet sich sowohl für gesunde als auch für erkrankte Teilnehmer. Nur die EOPS-Patienten allein zeigen diesen Zusammenhang nicht. Die fehlende rechnerische Signifikanz vermag der – bereits oben als hinderlich erwähnten – geringen Gruppengröße von 31 Teilnehmern geschuldet sein. Die größere Subgruppe der LOPS-Patienten weist diesen Zusammenhang ebenso auf wie die jeweiligen Übergruppen der Patienten und der Kontrollen. Das kann zum einen damit erklärt wer-

den, dass eine größere Personenanzahl stabiler gegen Ausreißer ist, zum anderen wird die Beziehung hier auch in einem altersmäßig breiteren Feld untersucht.

In der Konsequenz dieser Ergebnisse führt also nicht nur die Erkrankung am IPS allein zu einer Einschränkung des Farbdiskriminationsvermögens, sondern auch der biologische Alterungsprozess. Daher ist es notwendig die untersuchten Gruppen altersadaptiert zu betrachten. Zu diesem Zweck wurden alle t-Tests in entsprechend angepassten Gruppen ($\pm$ 5 Jahre) errechnet. Anhand dieser Berechnungen zeigt sich, dass EOPS-Patienten und Kontrollpersonen in etwa gleich gute Ergebnisse erzielen. Die LOPS-Patienten schneiden am schlechtesten ab. Da die Gruppen altersentsprechend verglichen sind, scheidet das jüngere Alter der EOPS-Patienten als mögliche Erklärung dafür aus. Der bestehende Unterschied zwischen den Subgruppen ist also die Krankheitsdauer von 5,6 Jahren in der LOPS-Gruppe unserer Studie und von 11,7 Jahren in der EOPS-Gruppe. Auch die Erkrankungsdauer steht in Zusammenhang mit dem Ergebnis des TES. Die Korrelation ist negativ, was bedeutet, dass Patienten mit kurzer Krankheitsdauer eine eingeschränktere Farbdiskrimination aufweisen. Dieses Ergebnis erscheint widersprüchlich, bedenkt man, dass wir ebenfalls nachweisen können, dass das Alter, welches naturgemäß auch mit der Erkrankungsdauer ansteigt, positiv mit dem TES korreliert. Dementsprechend beschrieben andere Studien sehr wohl eine Abnahme der Farbsehleistung mit der Erkrankungsdauer [38, 49, 129, 151]. Untersuchen wir die Subgruppen getrennt voneinander, kann sich für keine der beiden ein signifikanter Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer nachweisen lassen. Bleibt die Frage, ob die Teilnehmeranzahl in den Untergruppen nicht stabil genug für Ausreißer ist, oder ob man eine möglichst große Bandbreite des Alters untersuchen muss um den Zusammenhang nachweisen zu können. Möglicherweise besteht hier auch ein Unterschied in der Pathogenese der EOPS- und LOPS-Patienten. Die Gruppe der EOPS-Patienten ist eine heterogene Gruppe mit einem höheren Anteil von monogenen Parkinson-Formen, die sich von den idiopathischen unterscheiden. Beispielsweise kommt es bei den EOPS-Patienten häufiger zum Auftreten von dystonen Symptomen gleich zu Beginn der Erkrankung [21]. Inwieweit sich die beiden Entitäten tatsächlich voneinander unterscheiden, gilt es in Studien mit einer größeren Anzahl von EOPS-Personen zu untersuchen.

Letztlich zeigen auch die errechneten Regressionsmodelle, dass das Alter insgesamt den größten Einfluss auf die Varianz des Ergebnisses hat. Alle Teilnehmer wurden auf den Ein-

fluss von *Alter*, *Geschlecht* und *UPDRS III-Wert* hin untersucht. Daraus ergibt sich für das Alter ein Einfluss von 13,7% für das Ergebnis des TES. Ähnliches zeigt sich auch, wenn man ausschließlich das Patientenkollektiv betrachtete (13,6%). Damit ist der alleinige Einfluss des Alters im Patientenkreis sehr viel bedeutsamer als der von Krankheitsdauer, motorischer Affektion und Levodopasubstitution. Bei den Kontrollen allein hat es in Kombination mit dem UPDRS III-Wert einen Einfluss von 11,4%. Das erscheint sinnvoll, da die motorischen Fähigkeiten altersbedingt oder aber auch im Rahmen einer frühen Parkinson-Erkrankung abnehmen. Mittels schrittweisem Regressionsmodell errechnet sich auch in der Kontrollgruppe für das Alter mit 8,4% der größte alleinige Einfluss auf das Ergebnis des TES. Dass sich die Varianzen zwischen Kontrollen und Patienten unterscheiden, kann damit zusammenhängen, dass in den Regressionsmodellen nicht dieselbe Anzahl an Faktoren einbezogen werden. Levodopamenge und Krankheitsdauer können nur bei den Patienten berücksichtigt werden. Die untersuchten Gruppengrößen bei Patienten und Kontrollen sind aber identisch. Die Ergebnisse des Regressionsmodells spiegeln den großen Einfluss der natürlichen Alterungsprozesse wider. Es wird daher umso verständlicher, dass sich Forscher lange nicht einig waren, ob die veränderte Sehwahrnehmung nun tatsächlich krankheits- oder ausschließlich altersbedingt ist. Diskutiert werden muss hier, dass ältere Menschen eine langsamere Reaktionszeit aufweisen und der komplexen Aufgabenstellung des Farbsehtests, der immerhin 10–15 Minuten in Anspruch nimmt, nicht gewachsen sind [131]. Um diesem Problem vorzubeugen, haben wir allen Studienteilnehmern ermöglicht den Test zu Beginn zu absolvieren um noch im vollen Besitz ihrer Konzentrationsfähigkeit zu sein. Da im Farbsehtest außerdem sehr feine Nuancen unterschieden werden müssen, ist es essenziell für eine gute Ausleuchtung im Testraum zu sorgen. Zusätzlich wurden die Patienten in Fensternähe platziert um die bestmöglichen Lichtverhältnisse zu erzielen. Da sich die Studie über einige Monate zog, wurden einige Patienten im Winter andere im Sommer getestet. Die unterschiedlichen äußerlichen Lichtverhältnisse können in einem Zimmer mit Befensterung nicht vollständig unterbunden werden. Als Idealbedingungen gelten aber ein abgedunkelter Raum, der mit einer speziellen fluoreszierenden Lichtquelle ausgeleuchtet wird und die im 90°-Winkel aus einer Höhe von 1,5 Fuß (ca. 46 cm) leuchtet [48]. Diesen Anforderungen konnten wir nicht sicher gerecht werden, weshalb eine mögliche Fehlerquelle dadurch nicht ausgeschlossen werden kann.

Weder UPDRS III-Wert noch HYS zeigen im Patientenklientel einen Zusammenhang mit der Ausprägung des TES. Ursächlich dafür wird die Pathogenese sein, in der das Farbsehen als NMS bereits früh im Krankheitsverlauf Schaden zu nehmen scheint. Wir konnten nicht nachweisen, dass die Krankheit und Seheinschränkungen gleichermaßen voranschreiten. Auch die Studienlage ist dahingehend bisher zu keinem einheitlichen Ergebnis gekommen [132, 144]. Eine Korrelation, die bei allen Patienten und bei beiden Untergruppen zu finden ist, ist jene mit dem Geruchsempfinden. Auf diesen Zusammenhang soll im nächsten Abschnitt eingegangen werden.

4.2 Geruchsempfinden

Eine Einschränkung des Geruchsempfindens von Parkinson-Patienten gilt derzeit als eines der nicht-motorischen Frühsymptome der Erkrankung. Entsprechend anderer Studien zeigen auch unsere Ergebnisse, dass am IPS erkrankte Personen eine signifikant schlechtere Geruchsleistung aufweisen als gesunde Kontrollen [53, 55, 87]. Eine Korrelation mit der UPDRS scheint nicht vorhanden zu sein [147]. In unserer Studie legten wir bezüglich der UPDRS das Hauptaugenmerk auf die motorischen Einschränkungen und zogen zur Auswertung allein das Ergebnis des UPDRS III-Werts heran. Auch für diesen Wert ergibt sich in unserer Arbeit kein Hinweis auf einen bedeutungsvollen Zusammenhang mit dem Geruchsempfinden. Führt man sich die eingangs beschriebenen pathophysiologischen Unterschiede zwischen motorischen und olfaktorischen Symptomen noch einmal vor Augen, erscheint dies plausibel. Wie im Kapitel 1 der Arbeit beschrieben, beruhen die motorischen Symptome vorwiegend auf einer Erschöpfung der Dopaminreserven durch Zellverlust in den Basalganglien. Die Pathogenese der olfaktorischen Einschränkungen hingegen ist eher durch das Vorhandensein der LK und LN erklärt. Da das olfaktorische System nach Braak et al. [33] zudem zu den am frühesten affektierten Hirnanteilen zählt, erscheint es sinnvoll, dass eine Einschränkung des Riechvermögens nicht mit motorischen Symptomen einhergehen muss. Aus diesem Grunde zählt diese Sinneseinschränkung nun auch zu den Frühsymptomen der Erkrankung.

Sowohl Kontroll- als auch Patientengruppe zeigen, dass ein höheres Alter signifikant häufiger mit einer Einschränkung des Geruchsempfindens einhergeht. Das entspricht dem ak-

tuellen Wissen, dass das Geruchsempfinden mit dem Alter abnimmt [133]. Studien haben ergeben, dass in der Gruppe der unter 35-Jährigen weniger als 1% und bei den über 65-Jährigen sogar bis zu 13,9% von einer Verschlechterung der olfaktorischen Fähigkeiten betroffen sind. Männer sind eher betroffen als Frauen [34, 133, 190]. Dieser Zusammenhang ist auch in unserer Subgruppe der LOPS-Patienten nachweisbar, gilt allerdings nicht für die EOPS-Patienten. Die Ursache dafür ist am ehesten in der geringen Gruppengröße von 30 ausgewerteten Personen zu suchen. Schaut man sich die Werteverteilung genauer an, ist zumindest eine entsprechende Tendenz erkennbar. Entscheidet man sich dafür die insgesamt 3 Personen unter 40 und über 60 Jahren aus den Berechnungen zu entfernen, so gilt auch für die EOPS-Patienten ein signifikanter Zusammenhang ($r = -0{,}414$, $p = 0{,}025$). Daher sollte die fehlende Korrelation hier nicht als EOPS-spezifisch fehlinterpretiert werden.

Mittels Regressionsmodell ermittelten wir außerdem die Haupteinflussgrößen auf das Riechempfinden einer Person. Dabei werden das Alter und der UPDRS III-Wert als besonders einflussreich errechnet. Ihr gemeinsamer Anteil an der Varianz des Ergebnis liegt bei 41,1%. Das unterstützt die Annahme, dass Patienten – also Menschen mit einem tendenziell schlechteren UPDRS-Ergebnis – und ältere Personen schlechter riechen können. Da der Einfluss von Zigarettengenuss in der Literatur kontrovers diskutiert wird [34, 133, 190], fand auch dieser Faktor in unserem Regressionsmodell Beachtung. In der vorliegenden Arbeit ist mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells aber kein statistisch bedeutsamer Einfluss nachweisbar.

Das Farbdiskriminationsvermögen korreliert in unseren Ergebnissen ebenfalls mit dem Geruchsempfinden. Dass ein vermindertes Geruchsvermögen mit einem schlechteren Farbdiskriminationsvermögen einhergeht, gilt für Kontrollen und Patienten sowie für die beiden Patientenuntergruppen. Die Wechselbeziehung muss im Hinblick auf die Studienlage zur Ausprägung des Farbsehens bei Parkinson-Patienten gesehen werden. Wie dort bereits erwähnt, wird ein Zusammenhang zwischen Alterungsprozess und Sehfähigkeit angenommen [49]. Eine altersabhängige Progression gilt, wie beschrieben, auch für das Geruchsempfinden. Das bedeutet zugleich, dass jüngere Teilnehmer eher gute sensorische Fähigkeiten aufweisen, während ältere Personen schlechter abschneiden. Zudem beruhen beide sensorischen Fertigkeiten auf dopaminergen und cholinergen Transmissionen. Diese Tatsache und der gemeinsame Zusammenhang mit dem Alter könnten ein Hinweis darauf sein, dass sich

die Pathophysiologie beider Phänomen kausal bedingt. Studien, die diese Vermutung hinreichend unterstützen können, stehen derzeit aber noch aus. In diesem Kontext soll auf eine Studie von Postuma et al. hingewiesen werden, in der 62 REM-Schlaf-gestörte Personen ohne eine neurodegenerative Grunderkrankung untersucht wurden. Diese Art von Schlafstörung gilt als besonders häufig in synuclein-assoziierten neurodegenerativen Erkrankungen wie dem PS. Zu Beginn der Studie wurden alle Teilnehmer einem UPSIT und Farnsworth-Munsell-100-Hue-Farbtest unterzogen. Zwanzig Patienten erkrankten im Verlauf an einem isoliertem PS oder an einer Kombination aus Parkinson und Demenz. Postuma et al. diskutieren deshalb die Möglichkeit die Symptome als Screening-Parameter zur Früherkennung solcher neurodegenerativen Krankheiten einzuführen [149].

Interessanterweise gibt es in der Kontrollgruppe auch Hinweise darauf, dass die Größe der SN und die olfaktorische Leistung einer Person korrelieren. Da beide als wichtige NMS gehandelt werden, wäre eine erneute Untersuchung der Kontrollen mit Hyperechogenität und Hyposmie zu einem späteren Zeitpunkt denkbar. Eine Forschergruppe aus Dresden veröffentlichte 2007 eine Studie in der 30 Patienten mit idiopathischer Hyposmie in einer 4-Jahres-Follow-Up-Studie unter anderem einem transkraniellen Ultraschall sowie einer Evaluierung mittels UPDRS unterzogen wurden. Nach 4 Jahren wiesen 13% der Teilnehmer Parkinson-typische Symptome auf. Bei 7% der Teilnehmenden waren diese innerhalb des Untersuchungszeitraums neu aufgetreten. Die Prävalenz in der Subgruppe war damit deutlich höher als in der europäischen Normalbevölkerung (0,1–0,3%) [193]. Personen mit einem bestimmten Risikoprofil scheinen also von derartigen Screening-Methoden zu profitieren. Dementsprechend berichten auch andere Studien von einer möglichen Kombination verschiedener NMS und/oder bildgebenden Verfahren als wertvolle Verbesserung der Spezifität einer möglichen Testbatterie [96, 114, 171]. Welche der Kombination der untersuchten NMS in unserer Studie am sinnvollsten erscheint, soll an späterer Stelle diskutiert werden.

4.3 Obstipation

Während in unserer Studie nur 10% der Kontrollen über Verstopfungen berichten, leiden immerhin 44,5% der Patienten an den Symptomen. In älteren Studien wurde die Prävalenz

etwas höher auf $50-67\%$ geschätzt [60, 139], während man zuletzt eher von $20-29\%$ ausging [62, 162]. Die deutliche Divergenz der Ergebnisse beruht wahrscheinlich darauf, dass heute neuere Messinstrumente genutzt werden. Sie sind aber auch, wie in Abschnitt 1.4.2.3 beschrieben, damit zu erklären, dass sich die Definition im Laufe der Jahre verändert hat. Eine definitive Aussage darüber, ob unsere Werte dem allgemeinen Wissenstand entsprechen, ist daher nur eingeschränkt möglich. Zudem ist anzumerken, dass die Aussagen unserer Studie einzig und allein auf der subjektiven Einschätzung der einzelnen Teilnehmer basieren. Anstelle des Fragebogens wäre es wünschenswert objektivere Angaben zu erfragen, etwa eine genaue Anzahl der Defäkationen über einen bestimmten Zeitraum. Zu bemängeln ist in diesem Zusammenhang außerdem, dass die Antwortmöglichkeiten des UPDRSnew – unseres Messinstruments – von *normal* bis *schwer* gestaffelt sind. Diese Einteilung ist erneut sehr subjektiv, was zu einer Verzerrung der gemessenen Werte führen könnte.

Trotz der Mängel des Messinstruments zeigt auch unsere Studie, dass IPS-Patienten signifikant häufiger Verstopfungen haben als die Normalbevölkerung, was sich mit dem allgemeinen Wissensstand deckt. Alle 10 teilnehmenden EOPS-Patienten berichten über normales Stuhlverhalten. Dabei ist zu beachten, dass das untersuchte Kollektiv im Mittel 20 Jahre jünger ist als das LOPS-Kollektiv. Da das Alter der Patienten positiv mit der Ausprägung des Symptoms korreliert, vermag dies die Ursache dafür zu sein. Dass Verstopfungen im Alter gehäuft auftreten, konnten auch Harari et al. [84] in ihrem Teilnehmerfeld nachweisen. Die von anderen Arbeitsgruppen angenommene Beziehung mit der Schwere der Erkrankung konnten wir ebenfalls stärken [60, 61, 203]. Es ist bekannt, dass Patienten vermehrt Probleme haben Speichel zu schlucken oder ausreichend Flüssigkeit oder Ballaststoffe zu sich zu nehmen. Auch die Bewegungsfreiheit und der Tonus der unteren abdominellen Muskulatur ist naturgemäß durch die Erkrankung eingeschränkt [46].

Der von uns gefundene Zusammenhang mit der eingenommenen L-Dopa-Gesamtdosis ist vorsichtig zu bewerten. Lange nahm man an, dass die medikamentöse Therapie in der Tat Ursache der Obstipationen ist [99]. Allerdings haben Studien gezeigt, dass auch nicht medikamentös eingestellte Patienten unter den Symptomen leiden können, sodass man Abstand von dieser Annahme genommen hat [61, 100]. Dementsprechend sind auch die, mit der Krankheit assoziierten, LK auch in der Mukosa der Darmschleimhaut nachweisbar [28, 41]. Allenfalls anticholinerge Therapeutika sollen tatsächlich einen obstipierenden Effekt ha-

ben [203]. Mit diesem Wissen ist es wahrscheinlicher die Korrelation damit zu erklären, dass die Medikamentendosis ihrerseits auch mit der Krankheitsschwere und so auch mit dem Alter verbunden ist. Während im gesamten Patientenkollektiv neben der Korrelation mit dem Alter, den motorischen Fähigkeiten und der L-Dopadosis keine weiteren Zusammenhänge nachweisbar sind, ist dies bei alleiniger Betrachtung der später erkrankten LOPS-Patienten anders. Hier finden sich außerdem Zusammenhänge mit der Erkrankungsdauer und dem BDI-Wert. Dass Obstipationen mit der Erkrankungsdauer zunehmen, haben auch andere Studien nachgewiesen [60, 61, 203]. Da mit der Erkrankungsdauer auch die Ausprägung der Parkinsonschen Erkrankung voranschreitet, verwundert dieses Ergebnis nicht. Dass die 10 EOPS-Patienten – also ein Personenkreis mit durchweg normalem Stuhlverhalten und kurzer Erkrankungsdauer – das Ergebnis derart bedeutsam beeinflussen, liegt am wahrscheinlichsten an der Fallzahl von insgesamt nur 77 Patienten.

4.4 Depressionen und Schlafstörungen

Depressionen sind ein bekanntes NMS bei am PS erkrankten Personen und treten im Vergleich zur Normalbevölkerung, innerhalb welcher die Prävalenz auf 5,4–8,9% [116] geschätzt wird, sehr viel häufiger auf [97, 204]. Circa 25% der Patienten können das Auftreten erster depressiver Verstimmungen retrospektiv lange vor Diagnosestellung erinnern [36]. Auch in unserer Studie zeigen Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse, also eine höhere Punktzahl, im BDI, als gesunde Kontrollpersonen ($p < 0{,}001$). LOPS-Patientenerzielen bessere Ergebnisse als solche mit einem Krankheitsbeginn vor dem 50. Lebensjahr. Damit decken sich unsere Erkenntnisse mit denen anderer Studien [174]. Obwohl epidemiologische Untersuchungen ergeben haben, dass Depressionen ein typisches Symptom des Alters sind, ist dieser Sachverhalt auf Parkinson-Patienten nicht anwendbar. Die untersuchten EOPS-Patienten sind aber im Schnitt 16 Jahre jünger als die LOPS-Patienten. Allerdings sind sie auch auch fast doppelt so lange erkrankt. Kertelge et al. spekulieren in ihrer Arbeit, dass auch das junge Erkrankungsalter und die eingeschränkten Lebensumstände dazu beitragen könnten. Während eine jüngere Person dem ursprünglichen Arbeitsleben möglicherweise nicht mehr nachgehen kann, ist dieser Aspekt für die Patienten mit LOPS, welche im Mittel 67 Jahre alt sind, schon vergleichsweise vernachlässigbar [102]. Zudem ist die körperliche Ein-

schränkung im Vergleich zu Gleichaltrigen sehr viel deutlicher. In diesem Kontext ließe sich dann auch erklären, warum für die gesamte Patientengruppe eine negative Korrelation mit dem Alter nachweisbar ist. Allerdings gibt es Studien, die die Prävalenz von Depressionen bei Parkinson-Patienten mit Personen verglichen, die an anderen, ähnlich einschränkenden, neurodegenerativen Erkrankung litten. Da die am PS erkrankten Personen auch in diesem Vergleich schlechter abschnitten, scheint die biologische Komponente die führende Ursache zu sein [135]. Kostic et al. publizierten Ergebnisse, in denen sie LOPS- und EOPS-Patienten entsprechend ihrer Krankheitsdauer anpassten. In diesem Feld war der ursprünglich signifikante Gruppenunterschied nicht mehr nachweisbar [105]. Entgegen Kostics Erkenntnissen können wir diese Änderung nicht nachvollziehen. Auch Krankheitsdauer-angepasst zeigen EOPS-Patienten eine höhere Prävalenz von Depressionen.

Für die Übergruppe und für beide Untergruppen ergibt sich außerdem eine Korrelation mit den motorischen Einschränkungen. Dabei gilt für alle Patienten gemeinsam und für die Untergruppe der LOPS-Patienten ein Zusammenhang mit dem UPDRS III-Wert. Für die EOPS-Patienten besteht zudem eine Korrelation mit dem HYS. Damit widersprechen unsere Ergebnisse denen anderer Studien, die keinen Zusammenhang mit den motorischen Fähigkeiten fanden [44, 105]. Cubo et al. sahen in ihrer Studie ebenfalls keinen Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer, so wie er bei uns für die Untergruppe der LOPS-Patienten nachweisbar ist. Im Hinblick auf die Pathologie und den progredienten Charakter der Krankheit wäre diese Beziehung aber durchaus vorstellbar, besonders wenn man außerdem bedenkt, dass auch die Depressionen maßgeblich von den biologisch-pathologischen Prozessen beeinflusst sein sollen [135].

In der Auswertung der Schlafstörungen erreichen unsere Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse als die ausgewerteten gesunden Kontrollen ($p = 0{,}001$). Das entspricht dem aktuellen Wissensstand [172]. Im Vergleich zu den knapp 50% der Kontrollen, berichten nur 30% der Patienten über einen völlig normalen Schlaf. Damit ist die Prävalenz von gestörtem Schlaf bei den Patienten fast doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung [90, 112]. Ein derart deutlicher Unterschied entspricht den Ergebnissen anderer Studien [172]. In der Kontrollgruppe ist zudem eine signifikante Korrelation mit dem Ergebnis des BDI-Werts als Indikator für eine depressive Stimmungslage auszumachen. Da beide Symptome häufig miteinander einhergehen, ist dieses Ergebnis zu erwarten gewesen [35]. Derselbe Zu-

sammenhang besteht auch in der Patientengruppe. In diesem Fall ist die Ursache zum Teil ebenfalls in der sich bedingenden Natur beider Symptome zu suchen. Allerdings könnte man im Patientenkreis auch über das gemeinsame Auftreten speziell als NMS spekulieren. Gleiches vermag auf die Korrelation mit dem Geruchswert zuzutreffen. Patienten mit Riechstörungen haben in unserer Studie auch vermehrt Schlafprobleme. Das könnte daran liegen, dass beide ebenfalls mit Alter und Ausprägung der Krankheit korrelieren [42] und in diesem Kontext das Voranschreiten der Krankheit beschreiben. Einen tatsächlichen Zusammenhang mit der Krankheitsdauer lässt sich aber nur für die LOPS-Patienten allein nachweisen. Daraus müsste man eigentlich auch schließen können, dass Patienten mit stärker vorangeschrittener Erkrankung auch größere Probleme mit ihrem Schlafverhalten haben. Eine Korrelation mit UPDRS-Wert oder Hoehn-und-Yahr-Stadien konnten wir aber nicht nachweisen. Damit widersprechen unsere Ergebnisse denen anderer Studien [42, 90, 172]. Dass Krankheitsdauer und Schlafstörungen nur korrelieren, wenn man die 10 EOPS-Patienten aus der Berechnung herausnimmt, ist als Zeichen der Fragilität der Ergebnisse im Hinblick auf die Teilnehmeranzahl zu werten. Die 10 Patienten mit frühem Krankheitsbeginn und zum Untersuchungszeitpunkt kürzerer Erkrankungsdauer haben einen derart wichtigen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Partizipanten, dass eine Korrelation nur ohne sie nachzuweisen ist. In diesem Zusammenhang wäre es wünschenswert eine größere Teilnehmerzahl zu berücksichtigen, um ein zufälliges Ergebnis auszuschließen. Das größte Problem der Auswertung der Schlafstörungen ist aber das Testinstrument in Form des UPDRSnew. Die Teilnehmer waren lediglich nach ihrem subjektiven Empfinden gegenüber möglicherweise vorhandenen Schlafstörungen gefragt. Danach sollten sie einschätzen, ob sie *keine*, *sehr milde*, *milde* oder *schwere* Störungen hatten. Die Einschätzung dahingehend ist nicht objektiv. Die Antwortmöglichkeiten sind zudem ungenau formuliert, was gerade im Hinblick auf die vielfältigen Ausprägungen der Schlafstörungen speziell bei Parkinson-Patienten problematisch ist. Um diesen speziellen Bedürfnissen gerecht zu werden, bedarf es geeigneterer Instrumente wie beispielsweise der *Parkinson's Sleep Scale* [42].

4.5 Transkranieller Ultraschall

Der TCS wird seit längerer Zeit als Marker neurodegenerativer Prozesse im Bereich der SN genutzt. Den bisherigen Annahmen entsprechend, zeigt auch unsere Studie, dass die SN unserer Patienten eine signifikant größere Fläche der Hyperechogenität im Vergleich zu den gesunden Personen aufweist. Die Prävalenzen der SN+ im Patienten- und im Kontrollkollektiv entsprechen bei unserem gewählten Grenzwert von 0,25 cm^2 mit 86% und 12,7% in etwa dem aktuellen Stand der Forschung [72, 123, 171, 196]. Die gemessenen Areale von EOPS- und LOPS-Patienten unterscheiden sich nicht eindrücklich und zeigen allenfalls die leichte Tendenz, dass die EOPD-Patienten eine geringere Größe der SN+ aufweisen. Hier sei darauf hingewiesen, dass eine dynamische Veränderung der SN+ kontrovers diskutiert wird. Einige Studien gehen eher von einer gleichbleibenden Größe der SN+ aus [15, 19]. Andere Studien fanden eine altersabhängige Zunahme der SN+ [12, 91]. Auch unsere Arbeitsgruppe konnte in einer Querschnittsstudie mit 121 gesunden Kindern und 64 gesunden Erwachsenen im Alter von 0 bis 70 Jahren durchaus eine lineares Wachstum der SN+ mit zunehmendem Alter nachgewiesen werden [81]. Die in der vorliegenden Studie tendenziell kleinere SN+ der EOPS-Patienten würde daher eher die Theorie unterstützen, dass die SN+ dynamischen Prozessen unterliegt und im Alter zunimmt. Zudem widersprechen unsere Ergebnisse damit auch der Annahme von Berg et al. und Walter et al., dass eine größere SN+ mit einem tendenziell früheren Krankheitsbeginn einhergeht [20, 202]. Hervorzuheben ist in dieser Stelle, dass sowohl Patienten als auch Kontrollen ohne SN+ jünger sind als solche mit SN+. Allerdings ist dies nur für die Kontrollen auch wirklich signifikant. Da es sich bei unserer Studie um eine Querschnittstudie handelt, lässt sich nicht nachweisen, ob dynamische Veränderungen eine Rolle spielen oder nicht. Warum die Beziehung zwischen Alter und Größe der SN+ nur im Patientenkollektiv und nicht für das Gesamtkollektiv oder die Kontrollen nachzuweisen ist, mag verschiedene Ursachen haben. Bedenkt man, dass sich die Teilnehmer hauptsächlich zwischen Mitte 30 und Ende 70 Jahren befinden, so ist der untersuchte Zeitraum möglicherweise zu kurz um eindrückliche Korrelationen in allen Gruppen nachzuweisen. Auch Hagenah et al. beschrieben in ihrer Studie einen ausschließlich über alle Altersspannen nachzuweisenden Zusammenhang, der nicht für die einzelnem Untergruppen erkennbar war. Gerade im Hinblick auf die nicht nachweisbare Beziehung in der

EOPS-Untergruppe ist natürlich auch die geringere Teilnehmerzahl von nur noch 18 untersuchten Personen zu bemängeln. Die Qualität unserer Erkenntnisse sollte daher an größeren EOPS-Teilnehmergruppen überprüft werden.

Neben der Korrelation mit dem Alter, können wir gesehen auf alle Teilnehmer ebenfalls einen Zusammenhang mit dem UPDRS III-Wert nachweisen. Dabei ist zu bedenken, dass wir für die IPS-Patienten ohnehin signifikant größere Werte der SN+ nachgewiesen haben, was auch für den UPDRS III-Wert gilt. Es ist anzunehmen, dass sich hier lediglich ein Unterscheidungskriterium zwischen gesund und erkrankt offenbart, welches nicht als tatsächliche Korrelation fehlinterpretiert werden darf. Daher ist es sinnvoller sich die Beziehungen bei den erkrankten Personen allein anzuschauen. Hier lässt sich in der Untergruppe der LOPS-Patienten kein solcher Zusammenhang mehr nachweisen. Zwar zeigen ältere Personen größere hyperechogene Areale und sind motorisch stärker eingeschränkt, aber die Größe der SN lässt keine Rückschlüsse auf die motorischen Fähigkeiten einer Person zu. Die Untersuchung zwischen Teilnehmern mit und ohne Hyperechogenität offenbart immerhin, dass sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Patienten eine SN+ eher mit höheren UPDRS III-Werten vergesellschaftet ist. Diese Unterschiede sind allerdings nicht signifikant. Spekuliert werden darf hier, dass Ältere ohnehin, wie oben erläutert, eher eine größere SN und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine SN+ aufweisen. In diesem Zusammenhang wäre dann auch der höhere UPDRS III-Wert erklärbar. Interessanterweise zeigen die 18 untersuchten EOPS-Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der Größe der SN+ und ihren motorischen Fähigkeiten. Ob es sich hier um einen Zufallsbefund oder um eine tatsächliche Eigenheit des Kollektives handelt, sollte mit Hilfe größerer Fallzahlen in künftigen Studien untersucht werden.

Zusätzlich untersuchten wir, wie es sich mit der Ausprägung anderer NMS in Personen mit und ohne Hyperechogenität verhält. Die Prävalenz von Schlafstörungen und Obstipationen ist höher im Feld der Personen mit SN+, die der Mikrosmie ist in beiden Untergruppen kaum unterschiedlich und Depressionen weisen sogar mehr Personen ohne SN+ auf. Was eine einfache Betrachtung der Prävalenz nicht offenbart, ist der Grad der Ausprägung der verschiedenen Symptome. Für alle gilt, dass die Personen mit SN+ jeweils schwerer betroffen sind. Diese Erkenntnis ist kohärent mit dem aktuellen Forschungsstand und der Annahme, dass eine SN+ als Frühmarker der Parkinsonschen Erkrankung gilt. Problematisch

zu beurteilen bei der Auswertung dieser Daten ist, dass die Gruppen, an denen die Ausprägungen der einzelnen NMS untersucht wurden, bei den Kontrollen mit SN+ nur 6 bis 8 Personen beinhaltet, die der Patienten ohne SN+ nur 8 bis 12. Daher ergibt sich erneut das Problem inwieweit die gewonnenen Erkenntnisse von solch kleinen Gruppenzahlen generalisierbar sind. Letztlich fehlt auch eine Aussage über die Entwicklung der 8 Kontrollen mit Hyperechogenität. Ein Follow-Up dieses kleinen Personenkreises wären wünschenswert und hochinteressant im Hinblick auf eine mögliche spätere Erkrankung am IPS.

Erkrankungsdauer und Medikamentendosis korrelieren in unserer Studie nicht mit der Größe der SN+. Betrachtet man alle Studienteilnehmer gemeinsam so lässt sich außerdem eine Verschlechterung des Geruchsempfindens mit zunehmender Größe der SN+ darstellen. Auf diesen Zusammenhang wurde bereits im Abschnitt 4.2 näher eingegangen.

Die Auswertung des TCS erfolgte anhand zweier unterschiedlicher Sonografiegeräte. Zunächst sind 25 der 129 Patienten mit dem *Sonos 5500* und nicht mit dem *Siemens Acuson* untersucht worden. Es wurde ein *t*-Test angefertigt um zu evaluieren, ob sich die Ergebnisse beider Geräte signifikant unterscheiden. Da sich keine bedeutende Differenz findet gehen wir davon aus, dass die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse nicht beeinträchtigt ist. Diese Annahme unterstützen auch andere Studien, welche die Messunterschiede zwischen unterschiedlichen Geräten analysiert haben und zu dem Ergebnis kamen, dass alle Ultraschallgeräte vergleichbare Werte liefern [120, 192].

Diskutiert werden sollte an dieser Stelle, dass einige der Studien [16, 170, 189], welche eine SN+ als Frühzeichen des PS erkannt haben wollen, aus statistischer Sicht oftmals nicht einwandfrei sind. So hat E. Montgomery die Schwachstellen einiger Studien aufgezeigt und kam zu dem Schluss, dass die Anzahl an Personen, die durch eine bestehende SN+ als falsch-positiv eingestuft werden, viel zu hoch sei um im klinischen Alltag eine relevante Methode der Früherkennung zu sein. Zwar scheint die SN+ einen interessanten Einblick in die Pathoäthiologie und -physiologie der Erkrankung zu geben, als alleiniger Marker ist sie jedoch zu ungenau. Zusammenfassend erscheint auch hier die Kombination und Verwendung und möglicherweise Hierarchisierung mehrerer unterschiedlicher Marker (Genetik, Riechvermögen, motorische Fähigkeiten, Bildgebung) ein vielversprechender Ausweg [126].

4.6 Auswertung des binären Regressionsmodells

Durch die Erkenntnisse, dass die verschiedenen nicht-motorischen Symptome den motorischen Erscheinungen typischerweise vorausgehen, mehrt sich der Wunsch nach einer zuverlässigen Screening-Methode um die Sensitivität und die Spezifität der einzelnen Tests optimieren zu können. Besonders eine Kombination aus Testung von NMS und bildgebenden Verfahren gilt als erfolgversprechend. Weiterhin existieren Arbeiten, die auf genetischen Untersuchungen und Serum- oder Liquoranalysen beruhen [128]. Der invasive und kostenaufwendige Charakter dieser Untersuchungen macht sie als Screening-Methoden jedoch uninteressant. Da die Ansätze in der Parkinsonforschung noch recht jung sind, existieren bisher wenige aussagekräftige Studien zu dem Thema [17, 96, 109, 128]. Sollten sich erste Vermutungen bestätigen, wäre es möglich Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko – etwa weil sie eine positive Familienanamnese aufweisen – frühzeitig diagnostizieren und neuroprotektiv behandeln zu können. Da unsere Studie keinen longitudinalen Charakter besitzt, erstellten wir zu diesem Zweck ein binäres Regressionsmodell. Dieses ermöglicht es eine Variablenkombination zu identifizieren, mit der eine Person möglichst genau der einen oder anderen Gruppe zugeordnet werden kann. Da wir im Speziellen untersuchen wollen, welche unserer untersuchten NMS in Kombination mit dem TCS die größte Trennschärfe erzielen, werden die motorischen Parameter in der Analyse nicht berücksichtigt.

Zunächst untersuchten wir 63 Personen (36 Kontrollen und 27 Patienten) auf den Einfluss aller ausgewerteten NMS (Geruch, Farbsehen, BDI, Obstipationen und Schlafstörungen) in Kombination mit dem TCS. Die größte Trennschärfe ließ sich ausmachen mit einem Modell, das UPSIT-Wert, BDI und TCS berücksichtigte. Das errechnete Model ist hoch signifikant ($p < 0{,}001$) und beeinflusst die Varianz um 74,5% (Nagelkerkes $R^2 = 0{,}745$). Anhand des Modells errechnet sich für diese Kombination eine Sensitivität von 88,9%. Dies ist also die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient als solcher identifiziert wird. Die Spezifität, also die Wahrscheinlichkeit, dass eine gesunde Person als solche erkannt wird, ist 91,7%. Für die Größe der SN lassen sich folgende OR, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient erkrankt, wie folgt: eine Vergrößerung der SN+ um 0,01 cm^2 erhöht das Risiko um das 1,2-fache, eine Vergrößerung der SN+ um 0,1 cm^2 um das 6,7-fache. Nimmt das Ergebnis des BDI um einen Punkt zu, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit um das 1,1-fache. Ist das

Ergebnis des Geruchstests um einen Punkt größer, so verringert sich die Wahrscheinlichkeit um das 0,8-fache. Diese Angaben gelten nur, wenn alle anderen Parameter konstant bleiben. Zu beanstanden an diesem Modell ist die kleine Anzahl an Teilnehmern, an welcher die binäre Regression durchgeführt werden konnte. Da wir die Personen nicht erneut eingeladen haben, um zu schauen wie sich auffällige Kontrollen entwickeln würden, kann der Wert der Methode klinisch nicht überprüft werden. Allerdings fanden auch Berg et al. Hinweise, dass der TCS und das Riechvermögen als besonders hilfreiche Parameter einzustufen sind. Berg et al. haben in ihrer Studie 1847 Personen zu Beginn nicht erkrankte Patienten untersucht. In einem Follow-Up nach 3 Jahren entwickelten 11 Personen ein IPS. Anhand der erhobenen Parameter kam die Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass es die beste Methode war alle Personen zunächst nach dem Alter zu selektieren. Im zweiten Schritt wurden alle Patienten auf eine mögliche Familienanamnese und / oder eine Einschränkung des Geruchssinns hin untersucht. Zeigten sich Auffälligkeiten, so wurde im letzten Schritt ein transkranieller Ultraschall durchgeführt. Mit dieser Methode wurde eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 90,6% und ein positiver prädiktiver Wert von 6,1% erreicht. Berg et al. diskutierten, dass dies für eine kostengünstiges und effektives Screening immer noch zu niedrig sei [17].

Da der TCS nicht überall verfügbar ist und besonders erfahrener Untersucher bedarf, erstellten wir ein weiteres Regressionsmodell, welches ausschließlich die untersuchten NMS ohne den TCS beleuchtete. In diesem Modell ($p < 0{,}001$) ist der Geruchssinn erneut wichtig und liefert die beste Trennschärfe zwischen Gesunden und Erkrankten in Kombination mit dem Symptom Obstipation. Gemeinsam werden ein Anteil der Varianz des Ergebnisses von 60,8% erzielt. Die Sensitivität ist mit 90,3% ähnlich hoch wie im ersten Modell, die Spezifität mit 79,1% allerdings deutlich niedriger. Es gilt ein OR von 0,8 für eine Veränderung des Ergebnis des UPSIT-Werts um einen Punkt. Eine Veränderung des Symptoms Obstipation erhöht die Wahrscheinlichkeit um 2,8 (OR 2,8). Hier ist zu bedenken, dass das Symptom in dem genutzten Fragebogen nur in 4 Schweregrade unterteilt wurde. In diesem zweiten binären Regressionsmodell können deutlich mehr Teilnehmer einbezogen werden. Erneut bekommt der Geruchsinn eine zentrale Bedeutung, was den Erkenntnissen anderer Studien entspricht [17, 96]. Der Einfluss des Symptoms Obstipation ist als wichtiger Kombinationsparameter in der Literatur bisher nicht erwähnt. Problematisch ist – wie in Abschnitt 4.3

erwähnt – die Ungenauigkeit der genutzten Methode. Ob sich der Einfluss des Parameters mit besseren Methoden und einem größeren Teilnehmerfeld reproduzieren lässt, wäre interessant.

Busse et al. untersuchten in ihrer Studie 632 Personen mit Parkinsonismus, also Erkrankungen die dem PS in ihrem klinischen Erscheinungsbild ähneln (z.B. Essenzieller Tremor, Progressive supranukleäre Paralyse, Multiple Systematrophie). In ihren frühen Stadien sind diese Entitäten häufig schwierig voneinander zu differenzieren. In ihrer Studie kam die Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass eine Kombination aus Asymmetrie der motorischen Symptome, Hyposmie und TCS die Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktiver Wert der einzelnen Methoden deutlich steigern konnte [37].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Kombination unterschiedlicher NMS und anderer Methoden ein vielversprechender Ansatz in der Parkinson-Frühdiagnostik zu sein scheint. Basierend auf den unterschiedlichen Herangehensweisen sind verschiedene Arbeitsgruppen zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Eine ideale Kombination ist bisher nicht gefunden worden und wird künftig Inhalt weiterer Studien sein. In unserer Studie kommen wir zu dem Ergebnis, dass eine Messung der Größe der SN, der Ausprägung des Riechvermögens und des Vorhandenseins depressiver Symptome eine sinnvolle Kombination darstellen. Zusammen erreichen sie die höchste Sensitivität und Spezifität aller in unserer Studie untersuchten Parameter.

5 Zusammenfassung

Das Parkinson-Syndrom (PS) gehört mit einem Lebenszeitrisiko von 6,7% zu einer der häufigeren neurodegenerativen Erkrankungen besonders des Alters. Die sogenannte Parkinsonsche Trias, also die Kardinalsymptomatik, sind der Rigor, der Tremor und die Akinese. Sobald diese motorischen Einschränkungen in Erscheinung treten, ist die Substantia nigra (SN) – das pathophysiologische Korrelat der Veränderungen – bereits zu über 60% degeneriert. Wie Forscher innerhalb der letzten Jahre herausgefunden haben, sind die erwähnten Defizite keineswegs die ersten Anzeichen der Erkrankung. Viele sogenannte nicht-motorische Symptome (NMS) gehen den ersten motorischen Erscheinungen ca. 5–10 Jahre voraus. Zu diesen Zeichen zählen unspezifische, vegetative Dysfunktionen wie Obstipation, Libidoverlust, Miktionsstörung, Schlafstörungen, orthostatische Dysregulationen oder eine Hypersalivation, aber auch sensorische Einschränkungen, die mit einer Beeinträchtigung des Farbsehens oder der Geruchsleistung einhergehen. Mit Hilfe der technischen Fortschritte der heutigen Zeit kommen den bildgebenden Verfahren wie der *Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie* (SPECT), der *Positronen-Emissions-Tomografie* (PET) oder dem *transkraniellen Ultraschall* (TCS) immer mehr Bedeutung in der Detektion der Erkrankung zu. In jüngerer Zeit gibt es Ansätze verschiedene NMS und Bildgebungen zu einer Testbatterie zusammenzufassen, welche besonders zum Screening von Hochrisikogruppen, wie z.B. Angehörige 1. Grades, geeignet sein könnte.

In dieser Arbeit untersuchten wir insgesamt 320 Personen, davon 169 PS-Patienten, und befassten uns mit verschiedenen potentiellen Frühsymptomen (Depression, Obstipation, Schlafstörungen, Geruchsempfinden, Farbdiskrimationsvermögen). Zunächst evaluierten wir ihre jeweilige Bedeutung als Frühsymptom und unterzogen zudem 129 der untersuchten

Personen (davon 66 Personen mit PS) einem TCS. Da es sich in der vorliegenden Studie um eine Querschnittsstudie handelte, untersuchten wir anhand eines binären Regressionsmodells welche Symptome zusammen einen Teilnehmer jeweils der einen oder anderen Gruppe zuordnen konnten. Schließt man den TCS in diese Auswertung ein, so sind diese das Ergebnis des Geruchstests, das Symptom Depression und die Fläche der Hyperechogenität der SN im TCS. Mit diesem Modell ließen sich 88,9% der Patienten und 91,7% der Kontrollen ihrem jeweiligen Status zuordnen. Speziell für den TCS gilt, dass eine Größenzunahme um 0,01 cm^2 das Erkrankungsrisiko um das 1,2-fache steigert, eine Vergrößerung um 0,1 cm^2 sogar um das 6,7-fache. Da der TCS nicht immer verfügbar ist, haben wir zudem alle erwähnten nicht-motorischen Symptome allein untersucht. Dabei kamen wir zu dem Ergebnis, dass in unserer Studie 79,1% der Patienten und 90,3% der Kontrollen allein anhand ihrer Geruchsleistung sowie der Ausprägung des Symptoms Obstipation zugeordnet werden konnten. Auch die Arbeitsgruppe von Berg et al. hat in einer Studie mit 1847 Personen ermittelt, dass das Geruchsvermögen sowie die Messung des TCS als effektivste Parameter zur Früherkennung herangezogen werden konnten [16]. Eine andere Arbeit von Izawa et al. unterstützten die Annahme, dass TCS und Geruchsvermögen eine wichtige Rolle in der Frühdiagnostik einnehmen [96]. Dass eine Kombination verschiedener NMS einen entscheidenden Vorteil in der Früherkennung von PS-Patienten bietet, scheint also ein vielversprechender Ansatz zu sein. Eine ideale Kombination von Symptomen und / oder bildgebenden Verfahren ist bisher aber nicht existent und wird auch künftig Inhalt weitere Studien sein.

Literaturverzeichnis

[1] C. H. Adler. Nonmotor complications in parkinson's disease. *Movement disorders*, 20(S11):S23–S29, 2005.

[2] M. Anlauf, M. K. H. Schäfer, L. Eiden, and E. Weihe. Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: cholinergic, vipergic, and catecholaminergic phenotypes. *The Journal of comparative neurology*, 459(1):90–111, 2003.

[3] G. Arabia, B. R. Grossardt, Y. E. Geda, J. M. Carlin, J. H. Bower, J. E. Ahlskog, D. M. Maraganore, and W. A. Rocca. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with parkinson disease. *Archives of general psychiatry*, 64(12):1385, 2007.

[4] N. K. Archibald, M. P. Clarke, U. P. Mosimann, and D. J. Burn. The retina in parkinson's disease. *Brain*, 132(5):1128–1145, 2009.

[5] I. Arnulf, E. Konofal, M. Merino-Andreu, J. L. Houeto, V. Mesnage, M. L. Welter, L. Lacomblez, J. L. Golmard, J. P. Derenne, and Y. Agid. Parkinson's disease and sleepiness an integral part of pd. *Neurology*, 58(7):1019–1024, 2002.

[6] W. Ashraf, R. F. Pfeiffer, and E. M. M. Quigley. Anorectal manometry in the assessment of anorectal function in parkinson's disease: a comparison with chronic idiopathic constipation. *Movement disorders*, 9(6):655–663, 2004.

[7] J. J. M. Askenasy. Sleep in parkinson's disease. *Acta neurologica scandinavica*, 87(3):167–170, 1993.

[8] P. Bartovaa, D. Skoloudika, M. Bara, P. Ressnerb, P. Hlustikc, R. Herzigc, and P. Kanovskyc. Transcranial sonography in movement disorders. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 152(2):251–258, 2008.

[9] T. G. Beach, C. H. Adler, L. F. Lue, L. I. Sue, J. Bachalakuri, J. Henry-Watson, J. Sasse, S. Boyer, S. Shirohi, R. Brooks, et al. Unified staging system for lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta neuropathologica*, 117(6):613–634, 2009.

[10] T. G. Beach, C. H. Adler, L. I. Sue, L. Vedders, L. F. Lue, C. L. White III, H. Akiyama, J. N. Caviness, H. A. Shill, M. N. Sabbagh, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α-synuclein histopathology in subjects with lewy body disorders. *Acta neuropathologica*, 119(6):689–702, 2010.

[11] G. Becker, J. Seufert, U. Bogdahn, H. Reichmann, and K. Reiners. Degeneration of substantia nigra in chronic parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*, 45(1):182–184, 1995.

[12] S. Behnke, K. L. Double, S. Duma, G. A. Broe, V. Guenther, G. Becker, and G. M. Halliday. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: correlation with motor slowing. *Neuroimage*, 34(3):1054–1059, 2007.

[13] D. Berg. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to sn hyperechogenicity in parkinson's disease: implications for idiopathic and monogenetic forms. *Neurochemical research*, 32(10):1646–1654, 2007.

[14] D. Berg. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of parkinson's disease: yes. *Journal of Neural Transmission*, 118(4):613–619, 2011.

[15] D. Berg, G. Becker, B. Zeiler, O. Tucha, E. Hofmann, M. Preier, P. Benz, W. Jost, K. Reiners, and K. W. Lange. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*, 53(5):1026–1026, 1999.

[16] D. Berg, S. Behnke, K. Seppi, J. Godau, S. Lerche, P. Mahlknecht, I. Liepelt-Scarfone, C. Pausch, N. Schneider, A. Gaenslen, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2012.

[17] D. Berg, J. Godau, K. Seppi, S. Behnke, I. Liepelt-Scarfone, S. Lerche, H. Stockner, A. Gaenslen, P. Mahlknecht, H. Huber, et al. The prips study: screening battery for subjects at risk for parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 2012.

[18] D. Berg, C. Grote, W. D. Rausch, M. Mäurer, W. Wesemann, P. Riederer, and G. Becker. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*, 25(6):901–904, 1999.

[19] D. Berg, B. Merz, K. Reiners, M. Naumann, and G. Becker. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in parkinson's disease. *Movement disorders*, 20(3):383–385, 2005.

[20] D. Berg, C. Siefker, P. Ruprecht-Dörfler, and G. Becker. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology*, 56(1):13–17, 2001.

[21] D. Bertucci Filho, H. A. G. Teive, and L. C. Werneck. Early-onset parkinson's disease and depression. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 65(1):5–10, 2007.

[22] J. Birch, R. U. Kolle, M. Kunkel, W. Paulus, and P. Upadhyay. Acquired colour deficiency in patients with parkinson's disease. *Vision research*, 38(21):3421–3426, 1998.

[23] I. Bodis-Wollner and M. Tagliati. The visual system in parkinson's disease. *Advances in neurology*, 60:390, 1993.

[24] I. Bodis-Wollner and A. Tzelepi. The push–pull action of dopamine on spatial tuning of the monkey retina: the effects of dopaminergic deficiency and selective d< sub> 1</sub> and d< sub> 2</sub> receptor ligands on the pattern electroretinogram. *Vision research*, 38(10):1479–1487, 1998.

[25] N. Bohnen, S. Minoshima, B. Giordani, K. Frey, and D. Kuhl. Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in parkinson's disease without dementia. *Neurology*, 52(3):541–541, 1999.

[26] H. Braak, J. R. Bohl, C. M. Müller, U. Rüb, R. A. I. de Vos, and K. Del Tredici. Stanley fahn lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic parkinson's disease reconsidered. *Movement Disorders*, 21(12):2042–2051, 2006.

[27] H. Braak, E. Braak, D. Yilmazer, R. A. I. de Vos, E. N. H. Jansen, and J. Bohl. Pattern of brain destruction in parkinson's and alzheimer's diseases. *Journal of neural transmission*, 103(4):455–490, 1996.

[28] H. Braak, R. A. I. de Vos, J. Bohl, and K. Del Tredici. Gastric α-synuclein immunoreactive inclusions in meissner's and auerbach's plexuses in cases staged for parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience letters*, 396(1):67–72, 2006.

[29] H. Braak and K. Del Tredici. Poor and protracted myelination as a contributory factor to neurodegenerative disorders. *Neurobiology of aging*, 25(1):19–23, 2004.

[30] H. Braak and K. Del Tredici. Invited article: Nervous system pathology in sporadic parkinson disease. *Neurology*, 70(20):1916–1925, 2008.

[31] H. Braak and K. Del Tredici. Pathophysiologie des sporadischen morbus parkinson. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 78(S 01):S2–S4, 2010.

[32] H. Braak, E. Ghebremedhin, U. Rüb, H. Bratzke, and K. Del Tredici. Stages in the development of parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 318(1):121–134, 2004.

[33] H. Braak, K. D. Tredici, R. A. I. de Vos, E. N. H. Jansen Steur, E. Braak, et al. Staging of brain pathology related to sporadic parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2):197–211, 2003.

[34] A. Brämerson, L. Johansson, L. Ek, S. Nordin, and M. Bende. Prevalence of olfactory dysfunction: The skövde population-based study. *The Laryngoscope*, 114(4):733–737, 2004.

[35] N. Breslau, T. Roth, L. Rosenthal, and P. Andreski. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biological psychiatry*, 39(6):411–418, 1996.

[36] D. J. Burn. Depression in parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 9:44–54, 2002.

[37] K. Busse, R. Heilmann, S. Kleinschmidt, M. Abu-Mugheisib, J. Höppner, C. Wunderlich, I. Gemende, L. Kaulitz, A. Wolters, R. Benecke, et al. Value of combined midbrain

sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(4):441–447, 2012.

[38] T. Büttner, W. Kuhn, T. Müller, T. Patzold, K. Heidbrink, and H. Przuntek. Distorted color discrimination in ‚de nova' parkinsonian patients. *Neurology*, 45(2):386–387, 1995.

[39] T. Büttner, W. Kuhn, T. Patzold, and H. Przuntek. L-dopa improves colour vision in parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission: Parkinson's disease and dementia section*, 7(1):13–19, 1994.

[40] T. Büttner, T. Müller, and W. Kuhn. Effects of apomorphine on visual functions in parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, 107(1):87–94, 2000.

[41] M. G. Cersosimo and E. E. Benarroch. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for parkinson disease. *Movement Disorders*, 23(8):1065–1075, 2008.

[42] K. R. Chaudhuri, S. Pal, A. DiMarco, C. Whately-Smith, K. Bridgman, R. Mathew, F. R. Pezzela, A. Forbes, B. Högl, and C. Trenkwalder. The parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(6):629–635, 2002.

[43] S. Coren. The farnsworth-munsell 100-hue test: A basic program for scoring and analysis. *Behavior Research Methods*, 18(3):323–324, 1986.

[44] E. Cubo, B. Bernard, S. Leurgans, and R. Raman. Cognitive and motor function in patients with parkinson's disease with and without depression. *Clinical neuropharmacology*, 23(6):331–334, 2000.

[45] M. C. De Rijk, L. J. Launer, K. Berger, M. M. Breteler, J. F. Dartigues, M. Baldereschi, L. Fratiglioni, A. Lobo, J. Martinez-Lage, C. Trenkwalder, et al. Prevalence of parkinson's disease in europe: A collaborative study of population-based cohorts. neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5):S21–3, 2000.

[46] K. Del Tredici and W. H. Jost. Gastrointestinale störungen beim idiopathischen parkinson-syndrom. *Der Nervenarzt*, pages 1–8, 2012.

[47] K. Del Tredici, U. Rüb, R. A. I. De Vos, J. R. E. Bohl, and H. Braak. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 61(5):413, 2002.

[48] N. J. Diederich, C. G. Goetz, R. Raman, E. J. Pappert, S. Leurgans, and V. Piery. Poor visual discrimination and visual hallucinations in parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*, 21(5):289, 1998.

[49] N. J. Diederich, R. Raman, S. Leurgans, and C. G. Goetz. Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in parkinson disease. *Archives of neurology*, 59(8):1249, 2002.

[50] E. R. Dorsey, R. Constantinescu, J. P. Thompson, K. M. Biglan, R. G. Holloway, K. Kieburtz, F. J. Marshall, B. M. Ravina, G. Schifitto, A. Siderowf, et al. Projected number of people with parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5):384–386, 2007.

[51] R. L. Doty. Smell and taste center; university of pennsylvania medical center; philadelphia, pennsylvania 19104; e-mail: doty@ mail. med. upenn. edu. *Annual Review of Psychology*, 423:52, 2001.

[52] R. L. Doty. *Handbook of Olfaction and Gustation, Second Edition*. Neurological Disease and Therapy. Taylor & Francis, 2003.

[53] R. L. Doty, D. A. Deems, and S. Stellar. Olfactory dysfunction in parkinsonism. *Neurology*, 38(8):1237–1237, 1988.

[54] R. L. Doty, M. B. Stern, C. Pfeiffer, S. M. Gollomp, and H. I. Hurtig. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(2):138–142, 1992.

[55] K. L. Double, D. B. Rowe, M. Hayes, D. K. Y. Chan, J. Blackie, A. Corbett, R. Joffe, V. S. Fung, J. Morris, and G. M. Halliday. Identifying the pattern of olfactory deficits in parkinson disease using the brief smell identification test. *Archives of neurology*, 60(4):545, 2003.

[56] J. A. Driver, G. Logroscino, J. M. Gaziano, and T. Kurth. Incidence and remaining lifetime risk of parkinson disease in advanced age. *Neurology*, 72(5):432–438, 2009.

[57] D. A. Drossman and D. L. Dumitrascu. Rome iii: New standard for functional gastrointestinal disorders. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 15(3):237–241, 2006.

[58] J. E. Duda. Pathology and neurotransmitter abnormalities of dementia with lewy bodies. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 17(1):3–14, 2004.

[59] J. E. Duda, U. Shah, S. E. Arnold, V. M. Y. Lee, and J. Q. Trojanowski. The expression of α-,β-, and γ-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative diseases. *Experimental neurology*, 160(2):515–522, 1999.

[60] M. J. Eadie and J. H. Tyrer. Alimentary disorder in parkinsonism. *Australasian annals of medicine*, 14:13–22, 1965.

[61] L. L. Edwards, R. F. Pfeiffer, E. M. M. Quigley, R. Hofman, and M. Balluff. Gastrointestinal symptoms in parkinson's disease. *Movement Disorders*, 6(2):151–156, 2004.

[62] L. L. Edwards, E. M. M. Quigley, R. K. Harned, R. Hofman, R. F. Pfeiffer, et al. Characterization of swallowing and defecation in parkinson's disease. *The American journal of gastroenterology*, 89(1):15–25, 1994.

[63] T. S. Ehmann, R. J. Beninger, M. J. Gawel, and R. J. Riopelle. Depressive symptoms in parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 3(1):3–9, 1990.

[64] U. Ehrt, K. Brønnick, A. F. G. Leentjens, J. P. Larsen, and D. Aarsland. Depressive symptom profile in parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without parkinson's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 21(3):252–258, 2006.

[65] K. J. Erdal. Depressive symptom patterns in patients with parkinson's disease and other older adults. *Journal of clinical psychology*, 57(12):1559–1569, 2001.

[66] S. Factor and W. Weiner. *Parkinson's Disease: Diagnosis & Clinical Management: Second Edition*. Springer Demos Medic Series. Demos Medical Publishing, 2007.

[67] S. Fahn. The history of dopamine and levodopa in the treatment of parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(S3):497–508, 2008.

[68] P.-A. Fall, A. Saleh, M. Fredrickson, J.-E. Olsson, and A.-K. Granérus. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with parkinson's disease. a 9-year follow-up. *Movement disorders*, 18(11):1312–1316, 2003.

[69] J. M. Fearnley and A. J. Lees. Ageing and parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114(5):2283–2301, 1991.

[70] B. Ford, E. D. Louis, P. Greene, and S. Fahn. Oral and genital pain syndromes in parkinson's disease. *Movement disorders*, 11(4):421–426, 2004.

[71] L. S. Forno. Concentric hyaline intraneuronal inclusions of lewy type in the brains of elderly persons (50 incidental cases): relationship to parkinsonism. *Journal of the American Geriatrics Society*, 17(6):557, 1969.

[72] A. Gaenslen and D. Berg. Early diagnosis of parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, 90:81–92, 2010.

[73] J. Godau, A. Hussl, P. Lolekha, A. J. Stoessl, and K. Seppi. Neuroimaging: Current role in detecting pre-motor parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(5):634–643, 2012.

[74] C. G. Goetz, W. Poewe, O. Rascol, C. Sampaio, G. T. Stebbins, C. Counsell, N. Giladi, R. G. Holloway, C. G. Moore, G. K. Wenning, et al. Movement disorder society task force report on the hoehn and yahr staging scale: Status and recommendations the movement disorder society task force on rating scales for parkinson's disease. *Movement disorders*, 19(9):1020–1028, 2004.

[75] C. G. Goetz, W. Poewe, O. Rascol, C. Sampaio, G. T. Stebbins, S. Fahn, A. E. Lang, P. Martinez-Martin, B. Tilley, and B. J. Van Hilten. The unified parkinson's disease rating scale (updrs): Status and recommendations. *Movement Disorders*, 18(7):738–750, 2003.

[76] E. D. G. Gonera, M. V. Hof, H. J. C. Berger, C. van Weel, and M. W. I. M. Horstink. Symptoms and duration of the prodromal phase in parkinson's disease. *Movement Disorders*, 12(6):871–876, 2004.

[77] A. M. Gotham, R. G. Brown, and C. D. Marsden. Depression in parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 49(4):381–389, 1986.

[78] W. Hacke. *Neurologie*. Springer-Lehrbuch. Springer, 2010.

[79] A. Haehner, T. Hummel, C. Hummel, U. Sommer, S. Junghanns, and H. Reichmann. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic parkinson's disease. *Movement disorders*, 22(6):839–842, 2007.

[80] J. Hagenah, I. R. König, B. Becker, R. Hilker, M. Kasten, K. Hedrich, P. Pramstaller, C. Klein, and G. Seidel. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with clinical status and number of parkin mutated alleles. *Journal of neurology*, 254(10):1407–1413, 2007.

[81] J. Hagenah, I. R. König, J. Sperner, L. Wessel, G. Seidel, K. Condefer, R. Saunders-Pullman, C. Klein, and N. Brüggemann. Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography. *Neuroimage*, 51(1):28–32, 2010.

[82] J. Hagenah and G. Seidel. Parenchym-ultraschall bei parkinson-syndromen. *Der Nervenarzt*, 81(10):1189–1195, 2010.

[83] Ø. Halvorsen and O. B. Tysnes. Dementia in parkinson's disease. *Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny række*, 127(19):2517, 2007.

[84] D. Harari, J. H. Gurwitz, J. Avorn, R. Bohn, and K. L. Minaker. Bowel habit in relation to age and gender: Findings from the national health interview survey and clinical implications. *Archives of internal medicine*, 156(3):315, 1996.

[85] C. Harnois and T. Di Paolo. Decreased dopamine in the retinas of patients with parkinson's disease. *Investigative ophthalmology & visual science*, 31(11):2473–2475, 1990.

[86] B. A. Haug, R. U. Kolle, C. Trenkwalder, W. H. Oertel, and W. Paulus. Predominant affection of the blue cone pathway in parkinson's disease. *Brain*, 118(3):771–778, 1995.

[87] C. H. Hawkes, B. C. Shephard, and S. E. Daniel. Olfactory dysfunction in parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62(5):436–446, 1997.

[88] G. Herold. *Innere Medizin 2012*. Herold, 2012.

[89] D. E. Hobson, A. E. Lang, W. R. W. Martin, A. Razmy, J. Rivest, and J. Fleming. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in parkinson disease. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 287(4):455–463, 2002.

[90] B. Högl, T. C. Wetter, C. Trenkwalder, et al. Pathophysiology, clinical aspects and therapy of sleep disorders in parkinson disease. *Der Nervenarzt*, 72(6):416, 2001.

[91] Y. W. Huang, J. S. Jeng, C. F. Tsai, L. L. Chen, and R. M. Wu. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a taiwanese cohort of parkinson's disease. *Movement disorders*, 22(4):550–555, 2007.

[92] A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(3):181–184, 1992.

[93] T. A. Hughes, H. F. Ross, R. H. S. Mindham, and E. G. S. Spokes. Mortality in parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta neurologica scandinavica*, 110(2):118–123, 2004.

[94] J. T. Hutton, J. L. Morris, and J. W. Elias. Levodopa improves spatial contrast sensitivity in parkinson's disease. *Archives of neurology*, 50(7):721, 1993.

[95] L. Ishihara and C. Brayne. A systematic review of depression and mental illness preceding parkinson's disease. *Acta neurologica scandinavica*, 113(4):211–220, 2006.

[96] M. O. Izawa, H. Miwa, Y. Kajimoto, and T. Kondo. Combination of transcranial sonography, olfactory testing, and mibg myocardial scintigraphy as a diagnostic indicator for parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 1(3):411–416, 2012.

[97] B. Jasinska-Myga, J. D. Putzke, C. Wider, Z. K. Wszolek, and R. J. Uitti. Depression in parkinson's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 37(1):61–66, 2010.

[98] K. A. Jellinger. α-synuclein pathology in parkinson's and alzheimer's disease brain: incidence and topographic distribution—a pilot study. *Acta neuropathologica*, 106(3):191–202, 2003.

[99] W. H. Jost et al. Gastrointestinal motility problems in patients with parkinson's disease. effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management. *Drugs & aging*, 10(4):249, 1997.

[100] W. H. Jost and K. Schimrigk. Constipation in parkinson's disease. *Journal of Molecular Medicine*, 69(20):906–909, 1991.

[101] M. Kaps, G. M. von Reutern, E. Stolz, and H. J. von Büdingen. *Ultraschall in der Neurologie*. Georg Thieme Verlag, 2005.

[102] L. Kertelge. *Ausgewählte nicht-motorische Symptome des genetischen und idiopathischen Parkinsonsyndroms*. PhD thesis, Universität zu Lübeck, 2012.

[103] G. Kolevski, I. Petrov, and V. Petrova. Transcranial sonography in the evaluation of parkinson disease. *Journal of ultrasound in medicine*, 26(4):509–512, 2007.

[104] A. D. Korczyn et al. Autonomic nervous system disturbances in parkinson's disease. *Advances in neurology*, 53:463, 1990.

[105] V. S. Kostic, S. R. Filipović, D. Lecić, D. Momcilović, D. Sokić, and N. Sternić. Effect of age at onset on frequency of depression in parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(10):1265–1267, 1994.

[106] S. G. Kramer. Dopamine: A retinal neurotransmitter i. retinal uptake, storage, and light-stimulated release of h3-dopamine in vivo. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 10(6):438–452, 1971.

[107] P. R. Krishnan, M. Bhatia, and M. Behari. Restless legs syndrome in parkinson's disease: A case-controlled study. *Movement disorders*, 18(2):181–185, 2002.

[108] W. J. Kupsky, M. M. Grimes, J. Sweeting, R. Bertsch, and L. J. Cote. Parkinson's disease and megacolon concentric hyaline inclusions (lewy bodies) in enteric ganglion cells. *Neurology*, 37(7):1253–1253, 1987.

[109] K. Laučkaitė, D. Rastenytė, D. Šurkienė, A. Vaitkus, A. Sakalauskas, A. Lukoševičius, and R. Gleiznienė. Specificity of transcranial sonography in parkinson spectrum disorders in comparison to degenerative cognitive syndromes. *BMC neurology*, 12(1):12, 2012.

[110] E. C. Lauterbach et al. The neuropsychiatry of parkinson's disease and related disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, 27(4):801, 2004.

[111] A. F. G. Leentjens, M. Van den Akker, J. F. M. Metsemakers, R. Lousberg, and F. R. J. Verhey. Higher incidence of depression preceding the onset of parkinson's disease: a register study. *Movement disorders*, 18(4):414–418, 2003.

[112] A. J. Lees, N. A. Blackburn, and V. L. Campbell. The nighttime problems of parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*, 11(6):512–519, 1988.

[113] S. Lesage and A. Brice. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human molecular genetics*, 18(R1):48–59, 2009.

[114] I. Liepelt, S. Behnke, K. Schweitzer, B. Wolf, J. Godau, F. Wollenweber, U. Dillmann, A. Gaenslen, A. Di Santo, W. Maetzler, et al. Pre-motor signs of pd are related to sn hyperechogenicity assessed by tcs in an elderly population. *Neurobiology of aging*, 32(9):1599–1606, 2011.

[115] E. Lobsien, S. Schreiner, M. Plotkin, A. Kupsch, S. J. Schreiber, and F. Doepp. No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2012.

[116] J. J. Mann. The medical management of depression. *New England Journal of Medicine*, 353(17):1819–1834, 2005.

[117] K. Markopoulou, K. W. Larsen, E. K. Wszolek, M. A. Denson, A. E. Lang, R. F. Pfeiffer, and Z. K. Wszolek. Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology*, 49(5):1262–1267, 1997.

[118] L. Marsh, W. M. McDonald, J. Cummings, and B. Ravina. Provisional diagnostic criteria for depression in parkinson's disease: report of an ninds/nimh work group. *Movement Disorders*, 21(2):148–158, 2005.

[119] S. E. Mathers, P. A. Kempster, P. J. Law, J. P. Frankel, C. I. Bartram, A. J. Lees, G. M. Stern, and M. Swash. Anal sphincter dysfunction in parkinson's disease. *Archives of neurology*, 46(10):1061–1064, 1989.

[120] S. Mehnert, I. Reuter, K. Schepp, P. Maaser, E. Stolz, and M. Kaps. Transcranial sonography for diagnosis of parkinson's disease. *BMC neurology*, 10(1):9, 2010.

[121] U. Merschdorf, D. Berg, I. Csoti, F. Fornadi, B. Merz, M. Naumann, G. Becker, and T. Supprian. Psychopathological symptoms of depression in parkinson's disease compared to major depression. *Psychopathology*, 36(5):221–225, 2003.

[122] R. I. Mesholam, P. J. Moberg, R. N. Mahr, and R. L. Doty. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in alzheimer's and parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 55(1):84–90, 1998.

[123] M. Mijajlović, I. Petrović, T. Stojković, M. Svetel, E. Stefanova, and V. S. Kostić. Transcranial parenhymal sonography in the diagnosis of parkinson's disease. *Vojnosanitetski pregled*, 65(8):601–605, 2008.

[124] M. Mimura. Depression and apathy in parkinson disease. *Brain and nerve*, 59(9):935, 2007.

[125] A. Minguez-Castellanos, C. E. Chamorro, F. Escamilla-Sevilla, A. Ortega-Moreno, A. C. Rebollo, M. Gomez-Rio, A. Concha, and D. G. Munoz. Do α-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate lewy body disorders? a cohort study. *Neurology*, 68(23):2012–2018, 2007.

[126] E. B. Montgomery. Predictors of parkinson's disease—not quite sound. *Movement Disorders*, 28(4):413–415, 2013.

[127] E. B. Montgomery Jr, K. B. Baker, K. Lyons, and W. C. Koller. Abnormal performance on the pd test battery by asymptomatic first-degree relatives. *Neurology*, 52(4):757–757, 1999.

[128] H. Morales-Briceño, A. Cervantes-Arriaga, M. Rodríguez-Violante, et al. Premotor diagnosis of parkinson's disease. *Gaceta médica de México*, 147(1):22–32, 2011.

[129] F. Müller and U. B. Kaupp. Signaltransduktion in sehzellen. *Naturwissenschaften*, 85(2):49–61, 1998.

[130] T. Müller, W. Kuhn, T. Büttner, E. Eising, H. Coenen, M. Haas, and H. Przuntek. Colour vision abnormalities do not correlate with dopaminergic nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. *Journal of neurology*, 245(10):659–664, 1998.

[131] T. Müller, W. Kuhn, T. Büttner, and H. Przuntek. Colour vision abnormalities and movement time in parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 6(6):711–715, 1999.

[132] T. Müller, W. Kuhn, T. Büttner, and H. Przuntek. Distorted colour discrimination in parkinson's disease is related to severity of the disease. *Acta neurologica scandinavica*, 96(5):293–296, 2009.

[133] C. Murphy, C. R. Schubert, K. J. Cruickshanks, B. E. K. Klein, R. Klein, and D. M. Nondahl. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *The Journal of the American Medical Association*, 288(18):2307–2312, 2002.

[134] P. A. Nausieda, W. J. Weiner, L. R. Kaplan, S. Weber, H. L. Klawans, et al. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clinical neuropharmacology*, 5(2):183–194, 1982.

[135] F. M. Nilsson, L. V. Kessing, T. M. Sørensen, P. K. Andersen, and T. G. Bolwig. Major depressive disorder in parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(3):202–211, 2002.

[136] E. Ohama and F. Ikuta. Parkinson's disease: distribution of lewy bodies and monoamine neuron system. *Acta neuropathologica*, 34(4):311–319, 1976.

[137] W. G. Ondo, K. D. Vuong, and J. Jankovic. Exploring the relationship between parkinson disease and restless legs syndrome. *Archives of neurology*, 59(3):421–424, 2002.

[138] K. Oyanagi, K. Wakabayashi, E. Ohama, S. Takeda, Y. Horikawa, T. Morita, and F. Ikuta. Lewy bodies in the lower sacral parasympathetic neurons of a patient with parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, 80(5):558–559, 1990.

[139] C. A. Pallis. Parkinsonism—natural history and clinical features. *British medical journal*, 3(5776):683–686, 1971.

[140] J. Parkinson. *An essay on the shaking palsy*. Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones, 1817.

[141] T. Parrao, P. Chana, P. Venegas, M. I. Behrens, and M. L. Aylwin. Olfactory deficits and cognitive dysfunction in parkinson's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 10(1-4):179–182, 2012.

[142] M. Partinen. Sleep disorder related to parkinson's disease. *Journal of neurology*, 244:3–6, 1997.

[143] R. F. Pfeiffer, Z. K. Wszolek, and M. Ebadi. *Parkinson's Disease, Second Edition*. CRC Press, 2012.

[144] V. Pieri, N. J. Diederich, R. Raman, and C. G. Goetz. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 172(1):7–11, 2000.

[145] W. Poewe and B. Högl. Parkinson's disease and sleep. *Current opinion in neurology*, 13(4):423–426, 2000.

[146] J. Pokorny, V. C. Smith, and M. Lutze. Aging of the human lens. *Applied Optics*, 26(8):1437–1440, 1987.

[147] M. M. Ponsen, D. Stoffers, J. Booij, B. L. F. van Eck-Smit, E. C. Wolters, and H. W. Berendse. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of parkinson's disease. *Annals of neurology*, 56(2):173–181, 2004.

[148] R. B. Postuma, D. Aarsland, P. Barone, D. J. Burn, C. H. Hawkes, W. Oertel, and T. Ziemssen. Identifying prodromal parkinson's disease: Pre-motor disorders in parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(5):617–626, 2012.

[149] R. B. Postuma, J. F. Gagnon, M. Vendette, C. Desjardins, and J. Y. Montplaisir. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of neurology*, 69(5):811–818, 2011.

[150] H. Pouclet, T. Lebouvier, E. Coron, S. Bruley des Varannes, T. Rouaud, M. Roy, M. Neunlist, and P. Derkinderen. A comparison between rectal and colonic biopsies to detect lewy pathology in parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 45(1):305–309, 2012.

[151] M. J. Price, R. G. Feldman, D. Adelberg, and H. Kayne. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in parkinson's disease. *Neurology*, 42(4):887–887, 1992.

[152] C. Ramaker, J. Marinus, A. M. Stiggelbout, and B. J. van Hilten. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in parkinson's disease. *Movement disorders*, 17(5):867–876, 2002.

[153] B. C. Regan, N. Freudenthaler, R. Kolle, J. D. Mollon, and W. Paulus. Colour discrimination thresholds in parkinson's disease: results obtained with a rapid computer-controlled colour vision test. *Vision research*, 38(21):3427–3431, 1998.

[154] H. Reichmann. Clinical criteria for the diagnosis of parkinson's disease. *Neurodegenerative diseases*, 7(5):284–290, 2010.

[155] J. S. A. M. Reijnders, U. Ehrt, W. E. J. Weber, D. Aarsland, and A. F. G. Leentjens. A systematic review of prevalence studies of depression in parkinson's disease. *Movement disorders*, 23(2):183–189, 2007.

[156] R. L. Rodnitzky et al. Visual dysfunction in parkinson's disease. *Clinical neuroscience (New York, NY)*, 5(2):102–106, 1998.

[157] D. B. Rye and J. Jankovic. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: Pd. *Neurology*, 58(3):341–346, 2002.

[158] J. Sanyal, D. P. Chakraborty, B. Sarkar, T. K. Banerjee, S. C. Mukherjee, B. C. Ray, and V. R. Rao. Environmental and familial risk factors of parkinsons disease: case-control study. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 37(5):637–642, 2010.

[159] R. B. Schiffer, R. Kurlan, A. Rubin, S. Boer, et al. Evidence for atypical depression in parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry*, 145(8):1020–1022, 1988.

[160] K. J. Schweitzer, S. Behnke, I. Liepelt, B. Wolf, C. Grosser, J. Godau, A. Gaenslen, T. Bruessel, A. Wendt, F. Abel, et al. Cross-sectional study discloses a positive family history for parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *Journal of Neural Transmission*, 114(9):1167–1171, 2007.

[161] K. M. Shannon, A. Keshavarzian, E. Mutlu, H. B. Dodiya, D. Daian, J. A. Jaglin, and J. H. Kordower. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(6):709–715, 2011.

[162] M. F. Siddiqui, S. Rast, M. J. Lynn, A. P. Auchus, and R. F. Pfeiffer. Autonomic dysfunction in parkinson's disease: a comprehensive symptom survey. *Parkinsonism & Related Disorders*, 8(4):277–284, 2002.

[163] M. F. Silva, P. Faria, F. S. Regateiro, V. Forjaz, C. Januário, A. Freire, and M. Castelo-Branco. Independent patterns of damage within magno-, parvo-and koniocellular pathways in parkinson's disease. *Brain*, 128(10):2260–2271, 2005.

[164] C. Singaram, E. A. Gaumnitz, C. Torbey, W. Ashraf, E. M. M. Quigley, A. Sengupta, and R. Pfeiffer. Dopaminergic defect of enteric nervous system in parkinson's disease patients with chronic constipation. *The Lancet*, 346(8979):861–864, 1995.

[165] D. Školoudík, T. Fadrná, P. Bártová, K. Langová, P. Ressner, O. Zapletalová, P. Hluštík, R. Herzig, and P. Kaňnovskỳ. Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound in medicine & biology*, 33(9):1347–1352, 2007.

[166] J. R. Slaughter, K. A. Slaughter, D. Nichols, S. E. Holmes, and M. P. Martens. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 13(2):187–196, 2001.

[167] S. R. Snider, S. Fahn, W. P. Isgreen, and L. J. Cote. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology*, 26(5):423–423, 1976.

[168] D. Sollazzo. Influence of l-dopa/carbidopa on pattern reversal vep: Behavioural differences in primary and secondary parkinsonism. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 61(4):236–242, 1985.

[169] J. Spiegel, D. Hellwig, M.O. Möllers, S. Behnke, W. Jost, K. Fassbender, S. Samnick, U. Dillmann, G. Becker, and C.M. Kirsch. Transcranial sonography and [123i] fp-cit spect disclose complementary aspects of parkinson's disease. *Brain*, 129(5):1188–1193, 2006.

[170] J. Spiegel, A. Runkel, J. Buermann, K. Fassbender, U. Dillmann, and S. Behnke. Echogenic substantia nigra in the long-term course of parkinson's disease. In *Movement Disorders*, volume 27, pages 258–258. WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA, 2012.

[171] J. Spiegel, A. Storch, and W. H. Jost. Early diagnosis of parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 253(4):IV2–IV7, 2006.

[172] M. Stacy. Sleep disorders in parkinsons disease: Epidemiology and management. *Drugs & Aging*, 19(10):733–739, 2002.

[173] M. Stacy. Nonmotor symptoms in parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 121(S2):9–17, 2011.

[174] S. E. Starkstein, M. L. Berthier, P. L. Bolduc, T. J. Preziosi, and R. G. Robinson. Depression in patients with early versus late onset of parkinson's disease. *Neurology*, 39(11):1441–1441, 1989.

[175] S. E. Starkstein, M. Merello, R. Jorge, S. Brockman, D. Bruce, G. Petracca, and R. G. Robinson. A validation study of depressive syndromes in parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(4):538–546, 2007.

[176] S. E. Starkstein, T. J. Preziosi, A. W. Forrester, and R. G. Robinson. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53(10):869–873, 1990.

[177] L. Stefanis. α-synuclein in parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(2), 2012.

[178] M. B. Stern, R. L. Doty, M. Dotti, P. Corcoran, D. Crawford, D. A. McKeown, C. Adler, S. Gollomp, and H. Hurtig. Olfactory function in parkinson's disease subtypes. *Neurology*, 44(2):266–266, 1994.

[179] H. Stockner, A. Iranzo, K. Seppi, M. Serradell, V. Gschliesser, M. Sojer, F. Valldeoriola, J. L. Molinuevo, B. Frauscher, C. Schmidauer, et al. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic rem sleep behavior disorder. *Movement disorders*, 24(13):1906–1909, 2009.

[180] H. Stockner, M. Sojer, J. Mueller, G. K. Wenning, C. Schmidauer, W. Poewe, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Movement disorders*, 22(3):414–417, 2007.

[181] K. S. M. Taylor, J. A. Cook, and C. E. Counsell. Heterogeneity in male to female risk for parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(8):905–906, 2007.

[182] G. Tissingh, H. W. Berendse, P. Bergmans, R. DeWaard, B. Drukarch, J. C. Stoof, and E. C. Wolters. Loss of olfaction in de novo and treated parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Movement disorders*, 16(1):41–46, 2001.

[183] M. Trepel. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Elsevier Health Sciences Germany, 2011.

[184] C. F. Tsai, R. M. Wu, Y. W. Huang, L. L. Chen, P. K. Yip, and J. S. Jeng. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic parkinson's disease and vascular parkinsonism. *Journal of neurology*, 254(4):501–507, 2007.

[185] V. Tumas, G. G. R. Rodrigues, T. L. A. Farias, and J. A. S. Crippa. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with parkinson's disease: a comparative study among the updrs, the geriatric depression scale and the beck depression inventory. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 66(2A):152–156, 2008.

[186] I. Ubeda-Bañon, D. Saiz-Sanchez, C. de la Rosa-Prieto, L. Argandoña-Palacios, S. Garcia-Muñozguren, and A. Martinez-Marcos. α-synucleinopathy in the human olfactory system in parkinson's disease: involvement of calcium-binding protein-and substance p-positive cells. *Acta neuropathologica*, 119(6):723–735, 2010.

[187] M. M. Unger, J. C. Möller, T. Ohletz, K. Stiasny-Kolster, W. H. Oertel, and G. Mayer. Transcranial midbrain sonography in narcoleptic subjects with and without concomitant rem sleep behaviour disorder. *Journal of neurology*, 256(6):874–877, 2009.

[188] S. van de Loo, U. Walter, S. Behnke, J. Hagenah, M. Lorenz, M. Sitzer, R. Hilker, and D. Berg. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(10):1087–1092, 2010.

[189] S. K. Van Den Eeden, C. M. Tanner, A. L. Bernstein, R. D. Fross, A. Leimpeter, D. A. Bloch, and L. M. Nelson. Incidence of parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 157(11):1015–1022, 2003.

[190] M. M. Vennemann, T. Hummel, and K. Berger. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of neurology*, 255(8):1121–1126, 2008.

[191] O. Veselá, E. Ružička, R. Jech, J. Roth, K. Štěpánková, P. Mečíř, Z. Solano, and E. Preclikova. Colour discrimination impairment is not a reliable early marker of parkinson's disease. *Journal of neurology*, 248(11):975–978, 2001.

[192] A. Vlaar, T. De Nijs, M. van Kroonenburgh, W. Mess, A. Winogrodzka, S. Tromp, and W. Weber. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with spect scans. *BMC neurology*, 8(1):42, 2008.

[193] S. von Campenhausen, B. Bornschein, R. Wick, K. Bötzel, C. Sampaio, W. Poewe, W. Oertel, U. Siebert, K. Berger, and R. Dodel. Prevalence and incidence of parkinson's disease in europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4):473–490, 2005.

[194] K. Wakabayashi, H. Takahashi, E. Ohama, S. Takeda, and F. Ikuta. Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in parkinson's disease. *Advances in neurology*, 60:609–612, 1993.

[195] K. Wakabayashi, H. Takahashi, S. Takeda, E. Ohama, and F. Ikuta. Parkinson's disease: the presence of lewy bodies in auerbach's and meissner's plexuses. *Acta neuropathologica*, 76(3):217–221, 1988.

[196] U. Walter. Transcranial brain sonography findings in parkinson's disease: implications for pathogenesis, early diagnosis and therapy. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(6):835–846, 2009.

[197] U. Walter. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of parkinson's disease: no. *Journal of Neural Transmission*, 118(4):607–612, 2011.

[198] U. Walter, D. Dressler, A. Wolters, T. Probst, A. Grossmann, and R. Benecke. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 63(3):504–509, 2004.

[199] U. Walter, D. Dressler, A. Wolters, M. Wittstock, and R. Benecke. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic parkinson's disease. *Movement disorders*, 22(1):48–54, 2007.

[200] U. Walter, D. Dressler, A. Wolters, M. Wittstock, B. Greim, and R. Benecke. Sonographic discrimination of dementia with lewy bodies and parkinson's disease with dementia. *Journal of neurology*, 253(4):448–454, 2006.

[201] U. Walter, J. Hoeppner, L. Prudente-Morrissey, S. Horowski, S. C. Herpertz, and R. Benecke. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain*, 130(7):1799–1807, 2007.

[202] U. Walter, C. Klein, R. Hilker, R. Benecke, P. Pramstaller, and D. Dressler. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Movement disorders*, 19(12):1445–1449, 2004.

[203] S. J. Wang, J. L. Fuh, D. E. Shan, K. K. Liao, K. P. Lin, C. P. Tsai, and Z. A. Wu. Sympathetic skin response and r–r interval variation in parkinson's disease. *Movement disorders*, 8(2):151–157, 1993.

[204] D. Weintraub, P. J. Moberg, J. E. Duda, I. R. Katz, and M. B. Stern. Recognition and treatment of depression in parkinson's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 16(3):178–183, 2003.

[205] D. Weise, R. Lorenz, M. Schliesser, A. Schirbel, K. Reiners, and J. Classen. Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(11):1669–1675, 2009.

[206] B. Widder and P. Gaidzik. *Begutachtung in der Neurologie*. RRN Referenz-Reihe Neurologie - Methoden. Thieme, 2011.

[207] M. Witt, K. Bormann, V. Gudziol, K. Pehlke, K. Barth, A. Minovi, A. Hähner, H. Reichmann, and T. Hummel. Biopsies of olfactory epithelium in patients with parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(6):906–914, 2009.

[208] L. B. Zahodne, M. Marsiske, M. S. Okun, and D. Bowers. Components of depression in parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2012.

[209] A. Zimprich, A. Benet-Pagès, W. Struhal, E. Graf, S. Eck, M. Offman, D. Haubenberger, S. Spielberger, E. C. Schulte, P. Lichtner, et al. A mutation in vps35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset parkinson disease. *The American Journal of Human Genetics*, 89(1):168–175, 2011.

A Tabellen und Anhänge

A.1 Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale

UPDRS I (Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung)
1. Intellektuelle Einschränkung,
2. Denkstörungen,
3. Depression sowie
4. Motivation / Initiative.
UPDRS II (Aktivitäten des täglichen Lebens, jeweils getrennt in On-/Off-Perioden)
5. Sprache,
6. Speichelsekretion,
7. Schlucken,
8. Handschrift,
9. Schneiden von Speisen und Utensilien-Umgang,
10. Anziehen,
11. Hygiene,
12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen,
13. Fallen,
14. Erstarren beim Gehen,
15. Laufen,
16. Tremor sowie
17. sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus.

UPDRS III (Motorische Untersuchung)

18. Sprache,
19. Gesichtsausdruck,
20. Ruhetremor,
21. Aktions- oder Haltetremor der Hände,
22. Rigidität,
23. Fingerklopfen,
24. Handbewegungen,
25. rasch wechselnde Bewegungen der Hände,
26. Agilität der Beine,
27. Aufstehen vom Stuhl,
28. Haltung,
29. Gang,
30. Haltungsstabilität sowie
31. Brady- und Hypokinesie des Körpers.

UPDRS IV (Komplikationen der Behandlung)

Dyskinesien

32. Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf?
33. Wie hinderlich sind die Dyskinesien?
34. Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?
35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen.

Klinische Fluktuationen

36. Lassen sich Off-Perioden voraussagen?
37. Sind Off-Perioden zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme vorhersagbar?
38. Treten Off-Perioden plötzlich auf?
39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im Off-Stadium?

Anderweitige Komplikationen

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?
41. Leidet der Patient an Schlafstörungen?
42. Hat der Patient orthostatische Probleme?

UPDRS V (Modifizierte Hoehn-und-Yahr-Stadien)

UPDRS VI (Modifizierte Schwab-und-England-Skala)

A.2 Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale new

UPDRS I (Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht-motorische Aspekte)

1. Kognitive Beeinträchtigung,
2. Halluzinationen und Psychosen,
3. depressive Verstimmung,
4. ängstliche Verstimmung,
5. Apathie,
6. Merkmale eines Dopamindysregulationssyndroms (z.B. Waschzwang, Glücksspielen),
7. Schlafstörungen,
8. Tagesschläfrigkeit,
9. Schmerz und andere Empfindungsstörungen,
10. Blasenstörungen,
11. Verstopfungsprobleme,
12. Schwindelgefühl im Stehen sowie
13. Mattigkeit.

UPDRS II (Motorische Aspekte des täglichen Lebens)

14. Sprechen,
15. Speichel und vermehrter Speichelfluss,
16. Kauen und Schlucken,
17. Essen,
18. Ankleiden,

19. Körperpflege,
20. Handschrift,
21. Hobbies und andere Aktivitäten,
22. Drehen im Bett,
23. Tremor,
24. Aufstehen aus dem Bett, Aussteigen aus einem Auto oder Aufstehen aus einem tiefen Sessel,
25. Gehen und Gleichgewicht sowie
26. Freezing (Blockaden beim Gehen).

UPDRS III (Motorische Untersuchung)

27. Sprache,
18. Gesichtsausdruck,
19. Rigor,
20. Fingertippen,
21. Handbewegung,
22. Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände,
23. Vorfußtippen,
24. Beweglichkeit der Beine,
25. Aufstehen vom Stuhl,
26. Gehen/Gangbild,
27. Blockaden beim Gehen,
28. posturale Stabilität,
29. Körperhaltung,
30. globale Spontanität der Bewegung,
31. Haltetremor der Hände,
32. Bewegungstremor der Hände,
33. Amplitude des Ruhetremors,
34. Konstanz des Ruhetremors sowie das
35. Hoehn-und-Yahr-Stadium.

UPDRS IV (motorische Komplikationen)

36. Dauer der Dyskinesien,
37. funktionelle Beeinträchtigung durch Dyskinesien,
38. Dauer der Off-Phase,
39. funktionelle Beeinträchtigung durch Fluktuationen,
40. Komplexität der motorischen Fluktuationen sowie
41. schmerzhafte Off-Stadium-Dystonie.

A.3 Der Beck-Depressions-Inventar

(A) Traurige Stimmung,
(B) Pessimismus,
(C) Versagen,
(D) Unzufriedenheit,
(E) Schuldgefühle,
(F) Strafbedürfnis,
(G) Selbsthass,
(H) Selbstanklage,
(I) Selbstmordimpulse,
(J) Weinen,
(K) Reizbarkeit,
(L) sozialer Rückzug / Isolierung,
(M) Entschlussfähigkeit,
(N) negatives Körperbild,
(O) Schlafstörungen,
(P) Arbeitsunfähigkeit,
(Q) Ermüdbarkeit,
(R) Appetitverlust,
(S) Gewichtsverlust,
(T) Hypochondrie sowie
(U) Libidoverlust.

B Abkürzungsverzeichnis

BDI Beck-Depressions-Inventar

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

ENS Enterisches Nervensystem

EOPS Early-Onset-Parkinson-Syndrom

HR Hazard Ratio

HYS Hoehn-und-Yahr-Stadien

IPS Idiopathisches Parkinson-Syndrom

LK Lewy-Einschlusskörperchen

LN Lewy-Neuriten

LOPS Late-Onset-Parkinson-Syndrom

MRT Magnet-Resonanz-Tomografie

MS Motorische Symptome

MSA Multisystematrophie

NMS Nicht-motorische Symptome

Ncl. Nucleus

PET Positronen-Emissions-Tomografie

PNS Peripheres Nervensystem

PS Parkinson-Syndrom

PSP Progressive supranukleäre Blickparese

SN Substantia nigra

SN+ Hyperechogenität der Substantia nigra

SPECT Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie

TCS Transkranieller Ultraschall

TES Total Error Score

UPDRS Unified Parkinson's Disease Rating Scale

UPSIT University of Pennsylvania Smell and Identification Test

ZNS Zentrales Nervensystem

C Danksagung

Zunächst einmal möchte mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Christine Klein bedanken, welche mir als Leiterin unserer Arbeitsgruppe die Möglichkeit gegeben hat, dieses interessante Thema im Rahmen meiner Dissertation zu bearbeiten. Großer Dank gilt gleichermaßen meinem Doktorvater PD Dr. Johann Hagenah, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mir auch während meiner Aufenthalte im Ausland mit viel Verständnis und Freude entgegengekommen ist. PD Dr. Norbert Brüggemann danke ich für seine statistischen Ratschläge und die vielen lehrreichen Stunden auch während der Zeit der Personenrekrutierung. Mein Dank für die Unterstützung dahingehend gilt auch der klinischen Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. Klein, besonders Dr. Alexander Schmidt, Dr. Vera Tadic, PD Dr. Susanne Schneider sowie Dr. Meike Kasten. Meiner Vorgängerin Lena Kertelge danke ich für die exzellente Einarbeitung und Datenaufbereitung. Meiner Nachfolgerin Laura Drude danke ich für die Fortführung der gemeinsamen Arbeit. Für die Aufarbeitung der genetischen Daten möchte ich mich bei den Mitarbeitern der experimentellen Arbeitsgruppe besonders Katja Lohmann, Heike Pawlack und Sylwia Dankert bedanken. Der Universität zu Lübeck danke ich für die Bereitsstellung der Arbeitsräume.

Mein Dank gilt auch den klinischen Experten Dr. Carsten Bumann, Dr. Reichel und Dr. Joyce van der Vegt, für ihr Interesse an unserer Studie und dafür diese auch mit ihren Patienten zu bereichern. Natürlich gilt mein uneingeschränkter Dank allen Personen, die sich für unsere Studie zur Verfügung gestellt haben und diese Zeit sehr interessant und angenehm gestaltet haben.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für ihr Vertrauen in mich, die Ermöglichung des Studiums und dieser Arbeit.

Zuletzt möchte ich mich bei Oliver Witt bedanken, ohne dessen herausragende Computerkenntnisse die optische Form der Arbeit sicher sehr gelitten hätte und dessen Ruhe und Unterstützung mich stets vorangetrieben haben. Danke!

D Lebenslauf

E Publikationen und Poster

Aus der Arbeit an der vorliegenden Studie sind aus der Arbeitsgruppe bisher folgende Poster und Publikationen hervorgegangen:

- L. Kertelge, N. Brüggemann, A. Schmidt, V. Tadic, **C. Wisse**, S. Dankert, L. Drude, J. van der Vegt, H. Siebner, H. Pawlack, P.P. Pramstaller, M.I. Behrens, A. Ramirez, D. Reichel, C. Buhmann, J. Hagenah, C. Klein, K. Lohmann, M. Kasten. Impaired sense of smell and color discrimination in monogenic and idiopa- thic Parkinson's disease. *Movement Disorders,* 25 (15): 2665-9, 2010
- L. Drude, L. Kertelge, **C. Wisse**, M. Kasten, J. Graf, V. Tadic, N. Brüggemann, A. Schmidt, S. Dankert, D. Reichel, C. Buhmann, J. Hagenah, C. Klein, S. A. Schneider. Früherkennung der Parkinsonschen Erkrankung - Aktuelle neurologische Skala im Test. Postervorstellung auf dem Doktorandentag in Lübeck, 2010.
- M. Kasten, V. Tadic, N. Brüggemann, A. Schmidt, L. Kertelge, **C. Wisse**, L. Drude, K. Lohmann, J. Hagenah, C. Klein. Nighttime sleep and daytime sleepiness in genetic and idiopathic Parkinson disease. *Movement Disorders*, 25(2):434, 2010.
- V. Tadic, L. Kertelge, N. Brüggemann, A. Schmidt, **C. Wisse**, L. Drude, J. van der Vegt, S. A. Schneider, H. R. Siebner, K. Lohmann, C. Buhmann, J. Hagenah, C. Klein, M. Kasten. Beeinträchtigung der Geruchs- und Farbwahrnehmung bei genetischen und nicht genetischen Parkinsonsyndromen. *Aktuelle Neurologie* Vol. 36, S. 202, 2009.
- L. Kertelge, N. Brüggemann, A. Schmidt, V. Tadic, **C. Wisse**, L. Drude, S. A. Schneider, J. van der Vegt, H. R. Siebner, K. Lohmann, C. Buhmann, J. Hagenah, C. Klein, M. Kasten. Determinants of quality of life in Parkinson disease. *World Congress on Parkinson Disease and Related Disorders*, Miami, Florida, USA, 2009.

- M. Kasten, L. Kertelge, N. Brüggemann, A. Schmidt, V. Tadic, **C. Wisse**, L. Drude, S. A. Schneider, J. van der Vegt, H. R. Siebner, K. Lohmann, C. Buhmann, J. Hagenah, C. Klein. Characteristics of Depression in Parkinson disease. *World Congress on Parkinson disease and Related Disorders*, Miami, Florida, USA, 2009.
- L. Kertelge, N. Brüggemann, A. Schmidt, V. Tadic, **C. Wisse**, L. Drude, J. van der Vegt, S. A. Schneider, H. R. Siebner, K. Lohmann, C. Buhmann, J. Hagenah, C. Klein, M. Kasten. Impaired olfaction and colour discrimination in genetic and non-genetic Parkinson disease. *Neuroepidemiology,* 33, S. 204, 2009.