

**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Hohagen**

Ausgewählte Parkinson-assoziierte Faktoren in der Lübecker Bevölkerung

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

vorgelegt von
Sinem Tunç-Küçükkaraca
aus Kirikkale

Lübeck 2014

- | | |
|------------------------|--|
| 1. Berichterstatterin: | Prof. Dr. med. Meike Kasten |
| 2. Berichterstatterin: | Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Annika Waldmann |

Tag der mündlichen Prüfung: 2.4.2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 2.4.2015

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe angefertigt habe und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen oder Hilfsmittel benutzt habe.

Ich versichere, dass ich nicht vorher oder gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt habe und dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen habe.

Ich bestätige, dass die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen 09-069) genehmigt wurden.

Die Dissertation wurde unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Meike Kasten in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Neurogenetik unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Christine Klein an der Universität zu Lübeck angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	7
1. EINLEITUNG.....	8
1.1. DAS PARKINSONSYNDROM UND SEINE KARDINALSYMPTOME.....	8
Die Schüttellähmung.....	8
Parkinsonsyndrome	9
Ätiologie.....	10
Epidemiologie.....	11
1.2. PS-ASSOZIIERTE FAKTOREN UND POTENZIELLE VORSTADIEN.....	12
Milde motorische Parkinson-Zeichen.....	15
Veränderung der Handschrift	15
Nicht-Motorische Symptome.....	16
Kognitive Dysfunktion	16
Psychiatrische Störungen.....	16
Schlafstörungen	17
Störungen des autonomen Nervensystems.....	17
Geruchsdiskrimination	18
Neurobildung	19
Transkranielle Sonografie.....	19
1.3. ZIELE DER ARBEIT	21
2. STUDIENTEILNEHMER, MATERIAL UND METHODEN	22
2.1. DIE STUDIE UND IHRE TEILNEHMER	22
Rekrutierung der Studienteilnehmer	22
2.2. UNTERSUCHERKREIS	23
2.3. STUDIENDESIGN UND ARBEITSABLAUF.....	23
<i>Screening</i> -Fragebögen.....	26
<i>Screening</i> -Prozess	26

Auswahl zur Untersuchung	27
Einteilung der <i>Screening</i> -Gruppen	27
Untersuchungsprotokoll	29
Testbatterie	29
Motorische Untersuchung	31
Milde motorische PS-Zeichen.....	35
Asymmetrie der Symptome	35
<i>Brief Smell Identification Test</i> TM	36
Transkranielle Sonographie.....	37
Blutentnahme	38
Einteilung der Untersuchungsgruppen	39
2.4. DATENVERWALTUNG	41
Aufbau der Datenbank	41
Organisation Datenverwaltung	42
Plausibilitätsprüfung und Datenqualitätssicherung	43
Statistik.....	44
3. ERGEBNISSE.....	45
3.1. CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENTEILNEHMER	45
<i>Nonresponse</i> -Analyse.....	46
3.2. EINTEILUNG DER <i>SCREENING</i>-GRUPPEN	46
Klinische und demographische Eigenschaften	48
3.3. UNTERSUCHUNGSGRUPPEN	53
Die Einteilung in klinische Diagnosegruppen	54
Klinische und demographische Eigenschaften	54
3.4. DIAGNOSTISCHE PHASE	55
UPDRS II: Aktivitäten des täglichen Lebens.....	55
UPDRS III: Motorische Untersuchung.....	57
UPDRS IV: Komplikationen der Behandlung.....	58

3.5. PRÄ-DIAGNOSTISCHE PHASE	59
MPZ und weitere PS-Faktoren	59
Asymmetrie der Symptome	60
Veränderungen der Handschrift	61
Archimedes-Spirale	62
PS-assoziierte Faktoren in verschiedenen Alterskategorien	64
3.6. PRÄ-MOTORISCHE PHASE	67
Geruchsidentifikationstest im Gruppenvergleich	67
3.7. PRÄ-KLINISCHE PHASE	70
Transkranielle Sonographie im Gruppenvergleich	70
3.8. B-SIT UND TCS – WIE SPEZIFISCH FÜR <i>IPS</i>?	73
3.9. KOMBINATIONEN PS-ASSOZIIERTER FAKTOREN	74
3.10. WIE KORRELIEREN PS-FAKTOREN UNTEREINANDER?	76
3.11. WELCHE MÖGLICHEN RISIKOFAKTOREN GIBT ES?	77
Regressionsmodelle für SN-Auffälligkeit	77
Regressionsmodell für „PSV“	78
3.12. PSV – DIE MÖGLICHE RISIKOGRUPPE?	81
 4. DISKUSSION	 83
4.1. WIE HÄUFIG SIND MILDE MOTORISCHE ZEICHEN, VERMINDERTES GERUCHSVERMÖGEN UND TCS-AUFFÄLLIGKEITEN BEI 50- BIS 79-JÄHRIGEN ZU FINDEN?	83
Diagnostische Phase: Motorische Untersuchung	83
Prä-diagnostische Phase: MPZ	84
Veränderungen der Handschrift und Archimedes-Spiralen	86
Prä-motorische Phase: Geruchsvermögen	87
Prä-klinische Phase: TCS	90
4.2. TRETEN BESTIMMTE SYMPTOME BESONDERS HÄUFIG IN KOMBINATION AUF?	93
Kombinationen PS-assoziiierter Faktoren	93
PSV – die mögliche Risikogruppe?	95
4.3. INTERPRETATION WEITERER ERGEBNISSE	97
Bevölkerungsstudie in Lübeck	97

<i>Screening</i> -Fragebogen: PS-9.....	97
Aktivitäten des täglichen Lebens.....	98
4.4. REPRÄSENTATIVITÄT DER STUDIE	99
Bevölkerungsstudie aus Lübeck	99
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	101
6. AUSBLICK	103
7. LITERATURVERZEICHNIS	104
8. ANHÄNGE.....	117
9. DANKSAGUNG.....	153
10. LEBENS LAUF	154
11. PUBLIKATIONEN	156

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
B-SIT	<i>Brief Smell Identification Test</i> TM
bzw.	beziehungsweise
Dx	Diagnose
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
FHx(+)	(positive) Familienanamnese
KI	Konfidenzintervall
IPS	<i>IDIOPATHISCHES-PS</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
NMS	Nicht-motorische Symptome
PANDA	<i>Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment</i>
PDSS	<i>Parkinson disease sleep survey</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PS	Parkinsonsyndrom
PSV	<i>PS-VERDACHT</i>
PPV	positiver prädiktiver Wert
RBD	<i>Rapid eye movement sleep behavior disorder</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SD	Standardabweichung
SN	Substantia Nigra
SN+	Vergrößerung der hyperechogenen Fläche der SN $\geq 0,25 \text{ cm}^2$
SPSS	<i>IBM SPSS Statistics</i> – Statistik- und Analyse-Software
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
Sx	Symptome
SPECT	Einzelphotonen-Computeremissionstomografie
TCS	Transkranielle Sonografie
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
V. a.	Verdacht auf
vgl.	vergleiche
WHO QoL	<i>The World Health Organization Quality of Life</i>
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

1. Einleitung

1.1. Das Parkinsonsyndrom und seine Kardinalsymptome

Die Schüttellähmung

– Historisches Krankheitsbild.

Die Parkinson-Erkrankung erlangte in den letzten Jahrzehnten einen hohen Bekanntheitsgrad, da Personen des öffentlichen Lebens, wie z. B. Papst Johannes Paul II. oder der US-amerikanische Boxer Muhammed Ali daran erkrankten. In medizinischen Kreisen beschrieb James Parkinson bereits 1817 die im Volksmund auch als „Schüttellähmung“ bekannte Erkrankung in seinem *„Essay on the Shaking Palsy“* (Parkinson, 1817). Ausführlich schilderte er das klinische Erscheinungsbild dreier, der vier auch heute noch geltenden Kardinalsymptome: Bradykinese (verlangsamter Bewegungsablauf), Rigor (gesteigerter Muskeltonus) und Ruhetremor (Zittern, welches typischerweise in Ruhe auftritt). Seit einigen Jahren gilt die posturale Instabilität als viertes Kardinalsymptom, sofern sie erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium und nicht früher als ein Jahr nach Diagnosestellung auftritt. Viele Jahre fokussierte sich die Wissenschaft auf diese motorischen, also das Bewegungssystem betreffenden Symptome, obwohl schon James Parkinson erkannte, dass auch andere Körpersysteme durch die Erkrankung betroffen sein können. Häufig beschrieben werden Störungen des autonomen Nervensystems, wie Hypersalivation (vermehrter Speichelfluss) und Obstipation, aber auch Erscheinungen aus dem psychiatrischen und kognitiven Bereich, wie z. B. Depression, Persönlichkeitsveränderungen, Konzentrationsstörungen und auch Schlafstörungen (Comella, 2007; Garcia-Ruiz et al., 2014; Reijnders et al., 2008). Diese sogenannten „Nicht-motorischen Symptome“ (NMS) rückten in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses (Chaudhuri und Naidu, 2008; Kasten et al., 2010). Ihre Erfassung bietet neben der umfassenderen Krankheitsbeschreibung auch die Aussicht, zeitliche Reihenfolgen oder sogar mögliche Frühstadien der Erkrankung zu unterscheiden. Wenn diese Unterscheidung helfen könnte, die Diagnose künftig eher zu stellen, wäre eine frühere Intervention ins Krankheitsgeschehen denkbar.

Parkinsonsyndrome

– Die Diagnose erfolgt klinisch.

Bisweilen erfolgt die Diagnose aller Parkinsonsyndrome (PS) klinisch durch das Vorliegen mindestens zweier der genannten vier Kardinalsymptome. Allgemeingültige Diagnosekriterien wurden erstmals 1967 von Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr, 1967) vorgeschlagen, welche modifiziert durch verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien in den heute verbreiteten *UK Brain Bank diagnostic criteria* (Hughes et al., 1992) in Klinik und Forschung Einsatz finden. Von den typischen PS werden sogenannte atypische PS unterschieden. Sie zeichnen sich durch zusätzliche Symptome aus, wie z.B. Augenbewegungsstörungen bei der Progressiven Supranukleären Parese, und sprechen schlechter auf die Therapie mit L-Dopa an (Lees, 2005). Eine weitere Unterteilung erfolgt durch die den PS zugrunde liegenden Ursachen: Sind Symptome auf einen bekannten Auslöser zurückzuführen, z. B. wenn sie im Zuge einer Neuroleptika-Therapie, Toxinexposition oder eines ischämischen Ereignisses auftreten, spricht man von sekundären PS, oder, dem englischen Sprachgebrauch angelehnt, von Parkinsonismus (Wirdefeldt et al., 2011). Die primären PS umfassen die idiopathischen oder genetischen Formen und damit den Großteil (80 %) der PS. Deshalb wird im Folgenden, wenn nicht explizit anders darauf verwiesen, PS synonym zu primären PS verwendet. Diese PS werden unterteilt in solche mit frühem und spätem Beginn, wobei die Grenze je nach Literatur bei 40 (Schrag et al., 1998) oder 50 (Hague et al., 2003) Jahren gesetzt wird. Die früh beginnenden PS sind häufiger mit genetischen Formen assoziiert. Hierbei unterscheidet man zwischen monogenen Formen einerseits und Genvarianten und Mutationen, die zu erhöhtem PS-Risiko führen können, andererseits. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass multikausale Entstehungsmechanismen häufiger sind als monogene Erkrankungen, wobei mehrere Veränderungen auf Genebene, mehrere Umwelteinflüsse und/oder deren Kombinationen der Erkrankung zu Grunde liegen (Golbe und Mouradian, 2004).

Ätiologie

– bisweilen unklar.

Wie der Begriff „Syndrom“ bereits andeutet, sind die PS weniger eine einzelne Erkrankung als vielmehr ein Oberbegriff für multidimensional beeinträchtigte Körpersysteme. Bisweilen ist die genaue Ätiologie der PS nicht vollständig geklärt. Das pathologische Korrelat der motorischen Symptomatik ist die Degeneration der dopaminergen Neurone der Pars Compacta der Substantia Nigra (SN) und der konsekutive Mangel an Dopamin im Striatum. Seit langem geht man davon aus, dass Patienten ab einem Verlust von 50-60 % der Neurone der SN und 60-70 % des Dopamins im Striatum motorisch symptomatisch werden (Fearnley und Lees, 1991), doch zeigen neuere Studien, dass hierfür schon ein neuronaler Verlust von 30 % ausreichend sein kann (Greffard et al., 2006; Hilker et al., 2005). Gleichzeitig besteht der Konsens, dass das komplexe klinische Bild beim PS nicht allein auf Veränderungen im Dopaminsystem hervorgerufen wird, sondern auch Veränderungen in weiteren Neurotransmittern beteiligt sind (Ferrer et al., 2011; Lang und Obeso, 2004). Histopathologisch lassen sich Aggregate des fehlgefalteten Proteins alpha-Synuclein nachweisen, die ihren Erstbeschreiber (1912) ehrend als Lewy-Körperchen bezeichnet werden (Holdorff et al., 2013). Ihre Bedeutung ist bisweilen nicht vollständig geklärt und so sind sich Forscher uneinig, ob sie verantwortlich für den Zelluntergang oder ein Nebenprodukt der alternden Zellen sind (Ferrer et al., 2011). In jedem Fall wird ihre Anwesenheit in Gehirnregionen als negativ bewertet und ihr Vorkommen im Nervensystem aktuell stark erforscht. So wurde die Lewy-Pathologie auch außerhalb der SN z. B. im enterischen, olfaktorischen und sympathischen Nervensystem nachgewiesen (Del Tredici und Braak, 2012). Braak et al. führten ein Konzept ein, wonach sich PS in einem sechsschrittigen Stufenschema topografisch vorhersagbar ausbreiten: Demnach beginnt der pathologische Prozess im Stadium 1 gleichzeitig im dorsalen Kerngebiet des N. vagus der unteren Medulla oblongata, und im Bulbus olfactorius und setzt sich fort in den olfaktorischen Trakt. Im Stadium 2 kommt es zur pontomedullären Beteiligung: Hier können der noradrenerge Locus coeruleus, Ganglien des autonomen Nervensystems, sowie nicht-myelinisierte Neuronen der Lamina I des Rückenmarks früh betroffen sein. Erst im Stadium 3 ist das Mittelhirn und somit die SN beteiligt. Korticale Hirnregionen sind in den Stadien 4-6 betroffen (Braak et al., 2002).

Epidemiologie

– die Prävalenz wird sich verdoppeln.

Unter den neurodegenerativen Erkrankungen gehören die PS nach der Alzheimer-Erkrankung zu den Häufigsten (Wirdefeldt et al., 2011). Zur Epidemiologie der PS in den industriellen Staaten gibt es reichlich Literatur, wobei sich Studien in ihrem Aufbau unterscheiden. Die epidemiologisch vollständigste Methode, erkrankte Personen zu finden, ist die „Tür-zu-Tür“-Befragung, bei welcher auch bisher unerkannte Krankheitsfälle aufgedeckt werden können. Dafür wird eine repräsentative Stichprobe der Bevölkerung *gescreent* und die krankheitsverdächtigen Fälle werden einer klinischen Untersuchung zugeführt, um mit diesen Ergebnissen Aussagen über die Gesamtbevölkerung zu treffen. Wichtig ist hierbei der Aspekt der Generalisierbarkeit der Ergebnisse, also inwiefern sich die Resultate aus der Stichprobe auf die gesamte Bevölkerung übertragen lassen. Daher sollten in jedem Fall mögliche *Bias* nicht außer Acht gelassen werden: Beispielsweise kann eine Nicht-Teilnahme im Zusammenhang mit dem Gesundheitszustand stehen und somit die Ergebnisse verzerren (Wirdefeldt et al., 2011). Auch sind Rückschlüsse von einer Bevölkerungsgruppe oft nicht auf eine andere übertragbar, weil sich Inzidenz und Prävalenz aufgrund verschiedener Genverteilungen oder Umweltfaktoren in den Regionen der Welt unterscheiden können (Van Den Eeden et al., 2003; Wirdefeldt et al., 2011). Die meisten Studien zur **Inzidenz** von PS wurden in Europa durchgeführt und zeigen insgesamt Inzidenzraten zwischen 10-19 pro 100 000 Personenjahre (Fall et al., 1996; Foltynie et al., 2004; Granieri et al., 1991; MacDonald et al., 2000). Betrachtet man Studien, die sich auf ältere Personen beziehen (über 55 oder 65 Jahren), so werden Inzidenzraten zwischen 410 und 530 pro 100 000 Personenjahre berichtet (Baldereschi et al., 2000; Benito-Leon et al., 2004; de Lau et al., 2004). Die Inzidenz steigt insgesamt mit dem Alter exponentiell mit deutlichem Anstieg ab dem 60. Lebensjahr (Wirdefeldt et al., 2011) und ist für Männer allgemein höher beschrieben (OR=2,13; 95%-KI 1,11-4,11) (Baldereschi et al., 2000). Das Lebenszeitrisiko an PS zu erkranken wurde auf 2 % für Männer und 1,3 % für Frauen eingeschätzt (Elbaz et al., 2002).

Die **Prävalenz** der PS wird bei über 65-Jährigen auf 950 pro 100 000 Einwohner geschätzt (Hirtz et al., 2007). Da die Prävalenz auch von der Überlebenszeit nach Diagnosestellung

abhängig ist, sind sozioökonomische Faktoren einflussgebend. Angesichts des demographischen Wandels in den meisten Industriestaaten, des Inzidenzanstiegs mit zunehmendem Alter und der – trotz verbesserter Therapieoptionen für PS – fehlenden Heilungsmöglichkeit, wird in den nächsten Jahrzehnten mit einer deutlichen Zunahme der Prävalenz gerechnet. Dorsey et al. untersuchten anhand der Datenlage der fünf westeuropäischen und zehn der weltweit bevölkerungsreichsten Länder die Prävalenz der PS bei über 50-Jährigen und kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Zahl der Erkrankten von 4,1 – 4,6 Mio. Einwohner im Jahr 2005 bis zum Jahr 2030 auf 8,7 - 9,1 Mio. verdoppeln werde (Dorsey et al., 2007). Ähnliches bestätigten auch Bach et al. in einer Hochrechnung bis zum Jahr 2050 (Bach et al., 2011). Wirdefeldt et al. fassten Ergebnisse verschiedener Studien zusammen, wobei die **Mortalitätsrate** der PS-Erkrankten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um ein zweifaches erhöht war (Spannweite von 1,3 – 5,7) (Wirdefeldt et al., 2011). Die **Lebenserwartung** von Patienten, die zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr mit PS diagnostiziert werden, ist 10 Jahre geringer als die der Normalbevölkerung (Ishihara et al., 2007).

Angesichts dieser Entwicklung wäre die Definition potentieller Risikogruppen mit der Möglichkeit früherer Diagnosestellung von immenser Bedeutung.

1.2. PS-assoziierte Faktoren und potenzielle Vorstadien

Der Anspruch möglichst früh in den Krankheitsprozess einzugreifen, erfordert die Kenntnis über mögliche Frühstadien der PS. Daher rücken neben motorischen auch zunehmend NMS in das Interesse der Wissenschaft. Es wird davon ausgegangen, dass die SN erst im mittleren Stadium der Erkrankung betroffen ist (Braak et al., 2002), was bedeutet, dass es Stadien der Erkrankung gibt, die der motorischen Symptomatik vorangehen. Wenn es möglich wäre, diese klar zu definieren und nachzuweisen, könnte die PS-Diagnose künftig schon eher gestellt werden, womit frühere Interventionen denkbar würden. Um beispielsweise die SN-Degeneration noch vor ihrem Motorik-beeinträchtigendem Ausmaß darzustellen, zeigen diverse bildgebende Techniken wie die Magnetresonanztomografie (MRT) und Verfahren zur Darstellung des Metabolismus (PET: Positronen-Emissions-Tomografie, SPECT: Einzelphotonen-Computeremissionstomografie) wie z. B. der betroffenen Dopamin-Transporter z. T. vielversprechende

Ansätze (Stoessl, 2011). Als kostengünstigste Methode steht die Transkranielle Sonografie (TCS) zur Verfügung, deren Anwendung im späteren Abschnitt dieser Arbeit noch genauer dargelegt wird.

Parkinson-assoziierte Faktoren subsummieren Zeichen verschiedener Aspekte der PS. Darunter sind neben Auffälligkeiten in bildgebenden Verfahren auch alle NMS sowie milde Ausprägungen von PS-typischen motorischen Symptomen zu betrachten.

Wie bei den meisten Erkrankungen werden die PS ebenfalls von genetischen Faktoren beeinflusst. Ziel der kontemporären Forschung ist es somit auch, zu untersuchen, inwieweit Kombinationen verschiedener PS-assoziiierter Faktoren hilfreich bei der Vorhersage möglicher Risikopopulationen und der Krankheitsentwicklung sein können (Chen et al., 2013). Neigen bestimmte Genträger eher zu gewissen Krankheitsausprägungen? Sind Personen mit Auffälligkeiten in der Bildgebung eher von NMS betroffen? Bei der Frage möglicher Risikodeterminanten ist das Modell der Kausalität von Rothmann et al. hilfreich (Rothman und Greenland, 2005). Ein hinreichender kausaler Zusammenhang zwischen möglichen Auslösern und einem Ereignis ist demnach auch dann gegeben, wenn Teilkomponenten allein zwar nicht ausreichen, sie im Zusammenspiel jedoch unweigerlich zu einer Erkrankung führen. Andersherum betrachtet wird durch das Erkennen einer einzelnen Teilursache vielleicht eine krankheitslimitierende Intervention bereits dann ermöglicht, wenn die übrigen Kausalzusammenhänge noch schleierhaft sind. In der Literatur werden verschiedene Konzepte zur Definition von Vor- oder Frühphasen der PS vorgeschlagen, die stufenweise voranschreiten und unterschiedliche Faktoren beinhalten. Zur Beschreibung dieser Phasen lassen sich neben „NMS“ auch Begriffe wie „prodromale PS“, „frühe PS“ und andere finden. Abbildung 1 stellt modifiziert nach Stephenson et al. eine Synopsis des derzeit gängigsten Konzeptes dar (Stephenson et al., 2009).

Nach diesem Konzept lässt sich der Krankheitsverlauf der PS mit Hilfe einer Pyramide visuell darstellen (siehe Abbildung 1): Im Stadium der manifesten PS, hier die Spitze der Pyramide, sind die Diagnosekriterien durch das Auftreten der Kardinalsymptome erfüllt. Schreitet man im Krankheitsprozess rückwärts in Richtung der Pyramidenbasis, so geht der manifesten Phase eine **„prä-diagnostische Phase“** voran. Hier zeigen Individuen

bereits milde motorische Einschränkungen, erfüllen mit ihrer Symptomatik jedoch noch nicht die Diagnosekriterien für PS. Betrachtet man die Vorstufe dieses Stadiums, so kann man von „**prä-motorischer Phase**“ sprechen, in welcher NMS, wie verminderte Geruchsempfindung bereits auftreten aber meist noch unentdeckt bleiben. Schreitet man im Krankheitsprozess noch weiter zurück, so versprechen einige Verfahren in der „**prä-klinischen Phase**“ ohne Anhalt für jegliche Symptomatik bereits zelluläre Veränderungen detektieren zu können. Die Grundlagenforschung beschäftigt sich mit der Basis der Pyramide, indem sie z. B. genetische Suszeptibilität und Umweltfaktoren in der „**prä-physiologische Phase**“ untersucht.

Mit Hilfe dieses Konzeptes werden in dieser Arbeit Faktoren der potentiellen Früh- und Vorphasen der PS betrachtet.

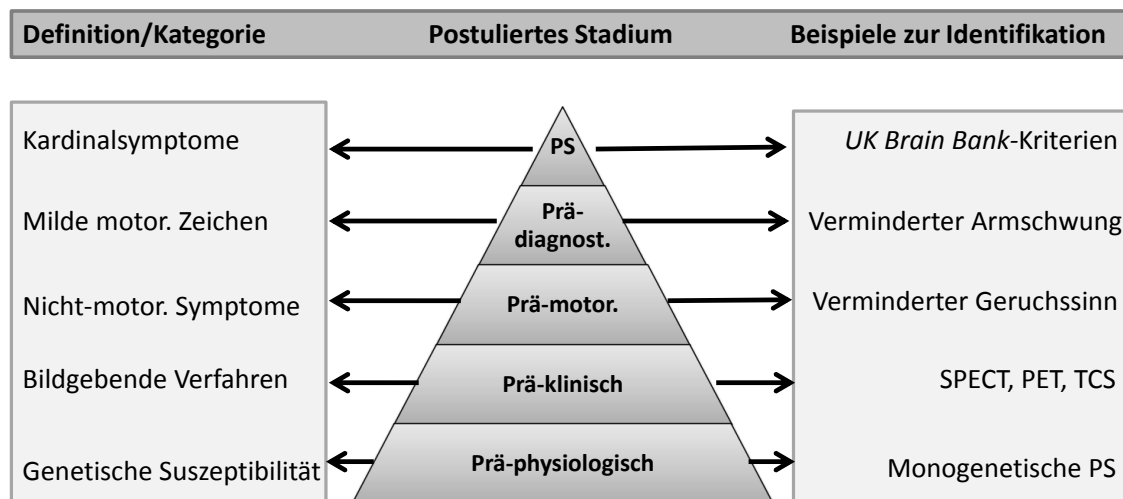
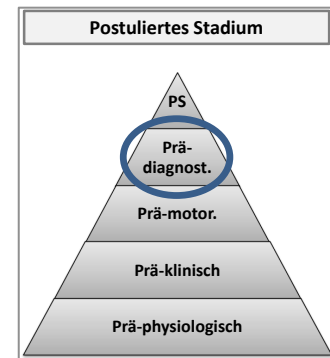


Abbildung 1 Übersicht über die postulierten Vorphasen des PS Die Pyramide in der Mitte listet die postulierten Stadien in der angenommenen Reihenfolge auf. Links davon sind Kategorien dargestellt, durch welche diese Phasen definiert werden. Auf der rechten Seite sind konkrete Kriterien bzw. Untersuchungsmethoden aufgelistet, mit denen die entsprechenden Phasen identifiziert werden können (Abbildung in Anlehnung an Stephenson et al., 2009). Motor.: motorische/s (Stadium); Prä-diagnost.: Prä-diagnostisches Stadium.

1.2.1. Prä-diagnostische Phase:

Milde motorische Parkinson-Zeichen

Milde motorische PS-Zeichen (MPZ) sind nicht einheitlich definiert. Zu ihnen werden Steifigkeit und Verlangsamung der Bewegungsabläufe, Tremor sowie Veränderungen des Ganges und der Balance gezählt. Von klassischen PS unterscheiden sich die MPZ durch ihre mildere Ausprägung: Sie schließen auch diejenigen Patienten mit ein, bei denen vereinzelte Symptome vorkommen, deren klinisches Gesamtbild aber noch nicht hinreichend den Diagnosekriterien eines PS entspricht (Louis und Bennett, 2007). MPZ treten während klinischer Untersuchungen älterer Personengruppen weit verbreitet auf, mit einer Prävalenz von 15 % - 95 % (Louis und Bennett, 2007). Im Allgemeinen werden MPZ als progressiv eingestuft und sind mit funktionellen Schwierigkeiten wie Sturzneigung, kognitiven Veränderungen und Demenz sowie erhöhter Mortalität assoziiert (Louis und Bennett, 2007; Zhou et al., 2010). Von normalen Alterserscheinungen lassen sich MPZ nur schwierig unterscheiden und es bleibt bisweilen ungeklärt, ob sie Zeichen einer nigrostriatalen Degeneration sind oder Folge einer anderen neurodegenerativen Erkrankung der Basalganglien (Louis und Bennett, 2007; Ross et al., 2004).



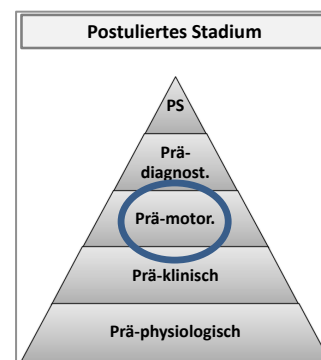
Veränderung der Handschrift

Veränderungen der Handschrift werden bei der klassischen Ausprägung der PS als Mikrografie bezeichnet. Dabei sind neben der zitterigen Linienführung das Abdriften aus der Zeile und vor allem das Kleinerwerden der Buchstaben zum Ende der Zeile hin charakteristisch. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kommt es häufig zur gänzlichen Unfähigkeit handschriftliche Notizen zu tätigen. Wie auch bei den klassischen Kardinalsymptomen, können subtile Veränderungen der Handschrift dem vollen Bild der Mikrografie vorangehen. Neben der Analyse des Schriftbildes, ist die Beurteilung von Archimedes-Spiralen eine relativ leicht anwendbare Methode zur Dokumentation der Stiftführung und stellt gleichzeitig ein Hilfsmittel zur Abschätzung der Tremorintensität dar (Bain et al., 1993). Neuerdings können solche Dokumentationen neben der blickdiagnostischen Beurteilung erfahrener Kliniker auch durch computergestützte Programme registriert und quantifiziert werden (Haubenberger et al., 2011).

1.2.2. Prä-motorische Phase:

Nicht-Motorische Symptome

Nicht-motorische Symptome (NMS) umfassen wie einleitend schon erwähnt eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Symptome, Syndrome oder anderweitig definierter Erkrankungen. Sie sind in den letzten Jahren zunehmend in das wissenschaftliche Interesse gerückt (Chaudhuri et al., 2006; Kasten et al., 2010). Dieser Bedeutungszuwachs ist zurückzuführen auf die Aussicht prodromale PS-Stadien möglicherweise künftig anhand NMS-Screenings zu detektieren (Postuma et al., 2012). Vielversprechende (potentielle) Risikomarker werden im Folgenden kurz beschrieben.



Kognitive Dysfunktion

Eine häufige Komorbidität der PS ist die Demenz. Ihre kumulative Prävalenz wird in einer achtjährigen Studie mit 78 % beziffert (Aarsland et al., 2003), ihre Prävalenz nach 20 Jahren Erkrankungsdauer mit 83 % (Hely et al., 2008). Lange ging man davon aus, dass Störungen der kognitiven Funktion erst im späteren Erkrankungsstadium manifest würden (Buter et al., 2008; Hely et al., 2008). Da bei über 25 % der nicht-dementen PS-Patienten mildere kognitive Einschränkungen schon früher auftreten, gewinnen sie als mögliche prodromale PS-Zeichen zunehmend an Bedeutung (Aarsland et al., 2010; Jellinger, 2012). Zur ausführlichen Darstellung dieses Themengebietes sei auf die Dissertation von Eva-Juliane Vollstedt hingewiesen.

Psychiatrische Störungen

– häufig eine Depression.

Neueren Erkenntnissen zufolge leiden PS-Patienten häufig an depressiven Symptomen (Postuma et al., 2012), wobei die Angaben zur Prävalenz abhängig von Definitionskriterien zwischen 13 % und 89 % liegen (Reijnders et al., 2008). Erklären lässt sich diese Spannweite unter anderem durch unterschiedliche Methoden und Diagnosekriterien. Die Definition erschwerend können sich PS-assoziierte Faktoren wie Hypomimie oder Bradykinese mit klassischen Attributen einer Depression, wie z. B. Ausdrucks- und Antriebsarmut, überschneiden. Bei 30 % der PS-Patienten gehen depressive Störungen den motorischen Symptomen voraus (Reijnders et al., 2008).

Denkbar ist die Depression jedoch auch als eine reaktive Folge auf die Bewegungserkrankung. Neueren Erkenntnissen zufolge könnte es eine Assoziation zwischen Depression und potentiellen Risikomarkern (z. B. positive Familienanamnese) für PS geben (Liepelt-Scarfone et al., 2011). Zur ausführlichen Darstellung dieses Themengebietes sei auf die Dissertation von Anne Lorwin hingewiesen.

Schlafstörungen

Schlafstörungen sind bei PS häufig und nehmen mit fortschreitender Erkrankung zu (Kumar et al., 2002; Schrempf et al., 2014). Neben Einschlafstörungen und nächtlichen Atemstörungen treten auch verkürzte Schlafzyklen auf (Comella, 2007). Es konnte gezeigt werden, dass *Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD)*, charakterisiert durch den Verlust der nächtlichen Ruhestellung der muskulären Aktivität, bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen bereits vor der Erkrankung auftritt und 25 – 50 % der PS-Patienten betrifft (Comella, 2007; Iranzo et al., 2006).

Störungen des autonomen Nervensystems

Besonders hervorzuheben ist hier die schon von James Parkinson beschriebene Obstipation, welche bereits in frühen Erkrankungsstadien zu finden ist (Postuma et al., 2012). Studien zeigten z. B., dass Personen mit weniger als einem Stuhlgang pro Tag gegenüber denen mit mehr als einem ein doppelt so hohes Risiko haben, an PS zu erkranken (Abbott et al., 2001). Auch diese Aspekte seien hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt und sollen im Folgenden nicht näher betrachtet werden. Als Beispiel eines „prä-motorischen Faktors“ der PS wird in dieser Arbeit das Geruchsvermögen analysiert.

Geruchsdiskrimination

– Das Geruchsvermögen ist vermindert.

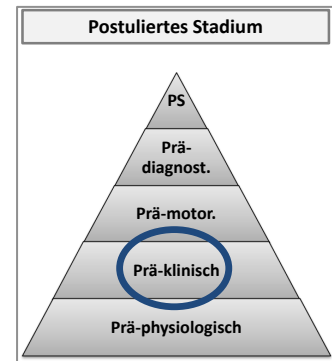
Olfaktorische Defizite wurden in verschiedenen Studien untersucht und äußern sich als Verminderung des Geruchssinns, der Identifizierung ebenso wie Diskrimination von Gerüchen (Doty et al., 1988; Hawkes und Shephard, 1993; Hawkes et al., 1997; Quinn et al., 1987). Es wird berichtet, dass über 75 % der PS-Patienten einen verminderten Geruchssinn besitzen (Doty et al., 1988), wobei die idiopathischen PS stärker betroffen sind als verschiedene Genmutationsträger (Kertelge et al., 2010). Nur 28 % der Patienten sind sich ihres Defizites bewusst (Doty et al., 1988). Die Hyposmie geht den motorischen Zeichen um weniger als sieben Jahre voraus (Marras et al., 2005; Ross et al., 2008). Obwohl der Geruchssinn mit zunehmendem Alter physiologischer Weise abnimmt, ist diese Abnahme nicht allein durch den Alterungsprozess zu erklären, da gesunde Probanden ihr 106. bis 160. Lebensjahr erreichen müssten, um den gleichen Grad der Hyposmie zu zeigen wie 60-jährige PS-Patienten (Hawkes, 2008). Das Defizit scheint durch Medikation unbeeinflusst, ist bilateral und korreliert klinisch nicht mit der Erkrankungsdauer oder -schwere (Doty et al., 1988). Allerdings konnte eine Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und der Abnahme der Neuronenzahl des vorderen olfaktorischen Kern nachgewiesen werden (Pearce et al., 1995). Ebenso ging ein defizitäres Geruchsempfinden mit der verminderten Dopamin-Aufnahme im Striatum einher (Siderowf et al., 2005). Die zu Grunde liegende Pathologie wird aber nicht der SN zugeschrieben, sondern vielmehr auf Lewy-Körperchen im Bulbus olfactorius und dem Nucleus olfactorius anterior zurückgeführt (Del Tredici und Braak, 2012), die dort schon ab dem ersten Braak-Stadium nachweisbar sind (Braak et al., 2002). Der Nachweis von Lewy-Körperchen im Bulbus olfactorius geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein weiterer Lewy-Körperchen im übrigen zentralen Nervensystem einher (Beach et al., 2009), sodass zur Folgerung verleitet werden könnte, die Pathogenese der PS nähme ihren Ursprung im Geruchssystem, würde vielleicht sogar durch exogene (virale) Erreger ausgelöst (Hawkes et al., 2007). Während diese Theorien noch spekulativ bleiben, gilt die Bedeutung des Geruchstests bei Vorhandensein weiterer NMS als vielversprechende Methode, Patienten in der prä-motorischen Phase zu detektieren (Ponsen et al., 2004; Postuma et al., 2012; Ross et al., 2008; Stephenson et al., 2009).

1.2.3. Prä-klinische Phase:

Neurobildgebung

– Das Gehirn in vivo.

Bildgebende Verfahren gehören zu den wesentlichen Instrumenten der Medizin und erlauben die Darstellung von Morphologie und Funktion des Gewebes, ohne die Anatomie des Menschen zu verletzen. CT und MRT dienen als Erste der Suche nach möglichen Ursachen eines PS (Hilker und Steinmetz, 2010). Mittels nuklearmedizinisch-basierter Techniken wie PET und SPECT gelang es Mitte der 1980er Jahre, den fortschreitenden Dopamin-Verlust am lebenden Menschen sichtbar zu machen (Calne et al., 1985). PET und SPECT bieten Möglichkeiten verschiedene Ebenen des dopaminergen Systems darzustellen, wie z. B. die striatale Dopamin-Aufnahme, den Dopamin-Transport an den präsynaptischen nigrostriatalen Terminalen und die postsynaptische Bindung an D2-Rezeptoren (Bruggemann et al., 2010). Doch sind diese Methoden aufwändig und kostspielig, sodass sie für die Diagnostik im klinischen Alltag wenig praktikabel sind. Eine einfachere und kostengünstigere Möglichkeit der Darstellung des Gehirngewebes bietet die TCS (Hagenah und Seidel, 2010). Als Beispielfaktor der prä-klinischen Phase wird sie in dieser Arbeit näher untersucht.



Transkranielle Sonografie

– SN stellt sich hyperechogen dar.

Erstmals beschrieben wurde die Nutzung der TCS zur Darstellung der Hyperechogenität in der SN von PS-Patienten Mitte der 1990er Jahre (Becker et al., 1995). Entgegenete man dieser Methode anfangs noch mit Skepsis, so konnte mit Hilfe neuerer Sonografiegeräte von zahlreichen Studien bestätigt werden, dass PS-Patienten eine vergrößerte Hyperechogenität in ihrer SN aufweisen (Bartova et al., 2010; Berg et al., 2001a; Huang et al., 2007; Kim et al., 2007; Walter et al., 2004). Hyperechogen bezeichnet die erhöhte Streuungs- oder Reflexionseigenschaft einer Struktur im Vergleich zum umliegenden Gewebe. Sie wird im Zusammenhang der SN-Beschreibung jedoch (unkorrekt Weise) häufig mit der vermehrten Flächenausdehnung der signalverstärkten SN synonym verwendet (Hagenah und Seidel, 2010). Einen allgemeingültigen Grenzwert für eine

pathologische hyperechogene Flächenausdehnung gibt es nicht, da Geräte- und insbesondere individuelle Auswertungsunterschiede der einzelnen Arbeitsgruppen zu einer gewissen Streuung führen. In der Mehrzahl der Untersuchungen wird aber eine pathologische Vergrößerung der hyperechogenen Fläche der SN ab einem Grenzwert von $\geq 0,25 \text{ cm}^2$ (SN+) akzeptiert, was bis zu 90 % der PS-Patienten und bis zu 15 % gesunder Kontrollen aufweisen (Vlaar et al., 2009; Walter et al., 2004). Studien zeigen, dass diese Vergrößerung auch schon in frühen Phasen der Erkrankung zu finden ist (Walter et al., 2004). Das für die Hyperechogenität ursächliche morphologische Korrelat ist noch nicht vollständig aufgedeckt. Denkbare Faktoren sind z. B. Kupfer, Kalzium und Eisen, wobei tierexperimentelle und post-mortem Untersuchungen bisher für das letztere sprechen (Berg et al., 2001a; Zecca et al., 2005).

1.3. Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden milde motorische Auffälligkeiten, vermindertes Geruchsvermögen und auffällige SN in der TCS als mögliche Frühzeichen von PS in der Lübecker Bevölkerung untersucht. Bislang fehlen systematische Daten zu den Häufigkeiten dieser Faktoren. Insbesondere ist unklar, ob und in welchem Maße sie mit PS zusammenhängen. Die hier vorgestellte Arbeit beruht auf der ersten Querschnittsuntersuchung einer mehrjährigen Studie, die Möglichkeiten der PS-Früherkennung untersucht und ein Konzept zunehmender Gruppenkontraste nutzt.

Der Fokus wird auf folgende Fragestellungen gerichtet:

a. Wie häufig sind ausgewählte PS-assoziierte Faktoren bei 50–79 Jährigen zu finden?

In dieser Arbeit werden Häufigkeiten PS-assoziiierter Faktoren, namentlich MPZ, vermindertes Geruchsvermögen und TCS-Auffälligkeiten, untersucht, welche als Grundlage dienen könnten, mögliche Frühformen der PS zu erkennen und in Nachuntersuchungen als solche zu verifizieren.

b. Treten bestimmte PS-assoziierte Faktoren besonders häufig in Kombination auf?

Angenommen PS-assoziierte Faktoren träten gehäuft in Kombination auf, so könnte dies eine Möglichkeit zur PS-Früherkennung bieten. In dieser Arbeit wird die Kombination aus MPZ, vermindertem Geruchsvermögen und TCS-Auffälligkeiten hinsichtlich ihres gemeinsamen Vorkommens untersucht und eine mögliche Risikogruppe für PS vorgestellt.

2. Studienteilnehmer, Material und Methoden

2.1. Die Studie und ihre Teilnehmer

Die vorliegende Arbeit entstand aus einer epidemiologischen Studie zu Parkinsonsyndromen. Diese Studie läuft unter dem Akronym „EPIPARK – Epidemiologie nicht-motorischer Symptome bei Parkinsonsyndromen: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf“ und wird gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (KA 3179/2-1). Die Studie ist von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt worden (Aktenzeichen 09-069; Genehmigungsschreiben siehe Anhang). Erfahrene Psychiater und Neurologen haben das Studienkonzept zusammengestellt und auf die repräsentative Erfassung neurologischer, psychiatrischer und kognitiver Aspekte bei PS und möglichen Frühstadien der PS ausgerichtet. Dabei wurden insgesamt sechs Personengruppen untersucht, die sich in ihren Beschwerden voneinander unterschieden. In einem solchen Studiendesign erstmalig, konnten somit nicht nur PS-assoziierte Faktoren zwischen beschwerdefreien Teilnehmern aus der Bevölkerungsbefragung mit Patienten eines diagnostizierten PS verglichen werden, sondern auch Unterschiede zu weiteren Kontrollgruppen, z. B. mit anderen Erkrankungen untersucht werden.

Rekrutierung der Studienteilnehmer

Durch das Einwohnermeldeamt der Hansestadt Lübeck wurde eine systematische Zufallsstichprobe von zehntausend deutschen Staatsangehörigen im Alter von 50 bis 79 Jahren aus dem Stadtgebiet Lübecks gezogen. Diese erhielten von der Studiengruppe ein Anschreiben und Fragebögen. Insgesamt haben 5838 Personen den Fragebogen ausgefüllt zurückgeschickt. Anhand der Daten aus dieser ersten postalischen Befragung wurden nach unten dargestellter Methode die Gruppeneinteilungen vorgenommen und gezielt Subgruppen von Personen telefonisch zur Untersuchung in die neurologische Poliklinik, UKSH, Campus Lübeck eingeladen. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung dieser Arbeit (Stand: August 2012) sind zusätzlich 61 PS-Patienten in die Studie eingeschlossen worden. Davon kamen 31 PS-Patienten aus der Sprechstunde der neurologischen Poliklinik des UKSH, Campus Lübeck, sowie 22 PS-Patienten aus der früheren „GENEPARK“-Studie (Kertelge et al., 2010), sieben PS-Patienten aus dem Geriatriezentrum

Deutsches Rotes Kreuz, Lübeck, und ein PS-Patient von der Neurologischen Station 41b UKSH, Campus Lübeck. Alle diese Patienten durchliefen dieselbe Testbatterie wie die Probanden aus der Bevölkerungsbefragung. Alle Studienteilnehmer wurden vollständig aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Zum Dank für die Mitarbeit erhielten sie nach jeder Untersuchung einen Marzipantaler mit dem Universitätssiegel, sowie eine Fahrtkostenpauschale von fünf Euro.

2.2. Untersucherkreis

Der Untersucherkreis bestand aus erfahrenen neurologischen und psychiatrischen Fachärzten mit Training in Bewegungsstörungen (PD Dr. med. Johann Hagenah, PD Dr. med. Norbert Brüggemann, Dr. med. Julia Graf, Prof. Dr. med. Meike Kasten), einem geschulten Team aus erfahrenen Assistenzärzten (Dr. med. Vera Tadic, Dr. med. Alexander Schmidt, PD Dr. med. Mohammed Al-Khaled, Simone Wolff), Doktorandinnen/wissenschaftlichen Hilfskräften (Eva-Juliane Vollstedt, Anne Lorwin, Jennie Hampf, Linda Piskol, Kerstin Lausen, Sinem Tunç-Küçükkaraca) und einer medizinischen Assistentin (Barbara Staemmler).

2.3. Studiendesign und Arbeitsablauf

Die Studie wird seit Juli 2010 fortlaufend durchgeführt und teilt sich in zeitlich gestaffelte, teils überlappende Phasen auf:

- **Screening-Phase: von Juli 2010 bis März 2011**
- **Erstuntersuchung (*Baseline*): von August 2010 bis Februar 2012**
- Ein-Jahres-Nachuntersuchungen: seit August 2011
- Zwei-Jahres-Nachuntersuchung: seit August 2012
- Drei-Jahres-Nachuntersuchung : seit August 2013
- Vier-Jahres-Nachuntersuchungen: ab August 2014 geplant

Die **fett** hervorgehobenen Phasen werden in dieser Arbeit berücksichtigt. Eine Übersicht des Studiendesigns ist der Abbildung 2 zu entnehmen. Weitere Nachuntersuchungen sind geplant, ebenso Zusatzuntersuchungen, die nicht Gegenstand dieser Arbeit sind, wofür hier aber die Grundlagen gelegt wurden.

Die organisatorische und rechnerische Planung geht auf Prof. Dr. med. M. Kasten, Prof. Dr. med. C. Klein und Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe zurück, die die Stichprobengröße anhand Fallzahlenschätzungen festlegten. Um zu überprüfen, ob die festgelegten Fallzahlen erlaubten, die gewünschten Beziehungen mit ausreichender Trennschärfe zu analysieren, erfolgte eine Powerkalkulation. Dafür wurden Ergebnisse der GENEPARK-Studie (Kertelge et al., 2010) als Berechnungsgrundlage genutzt.

Da die Prävalenz für PS bei den über 60-Jährigen in den meisten europäischen Ländern bei ca. 2% liegt (Hobson et al., 2005; Wirdefeldt et al., 2011), ist es statistisch unwahrscheinlich, durch die Bevölkerungsbefragung die gewünschten 200 PS-Patienten zu rekrutieren. Deshalb wurden zusätzlich zu den durch das *Screening* detektierten Patienten, PS Patienten in der Bewegungsstörungssprechstunde der neurologischen Poliklinik angesprochen und in die Studie aufgenommen. Dabei war es Ziel, möglichst jeweils 50 Patienten aus den Stadien 1-4 nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr, 1967) einzubestellen.

In einer Pilotuntersuchung mit 200 *Screening*-Bögen wurde das Studiendesign getestet. Da die erwarteten Fallzahlen erreicht werden konnten, folgte unmittelbar die *Screening*-Phase.

Diese Phase lief von Juli 2010 bis März 2011. Dabei sendeten wir gemäß der vom Einwohnermeldeamt bezogenen Adressenliste im ersten Durchlauf ein *Screeningset* (siehe Anhang) aus verschiedenen unten aufgeführten Fragebögen gemeinsam mit einem frankierten und an uns adressierten Rückumschlag, einem Kugelschreiber und einer 25g Packung Weingummi zu.

Wenn nach vier Wochen keine Antwort eingegangen war, wurde ein erstes Erinnerungsschreiben, dem wir die Fragebögen erneut beilegten, versendet, mit der Bitte, diese ausgefüllt zurück zu schicken. Sollte nach weiteren 6 Wochen keine Antwort erfolgt sein, wurde ein zweites und letztes Mal erinnert.

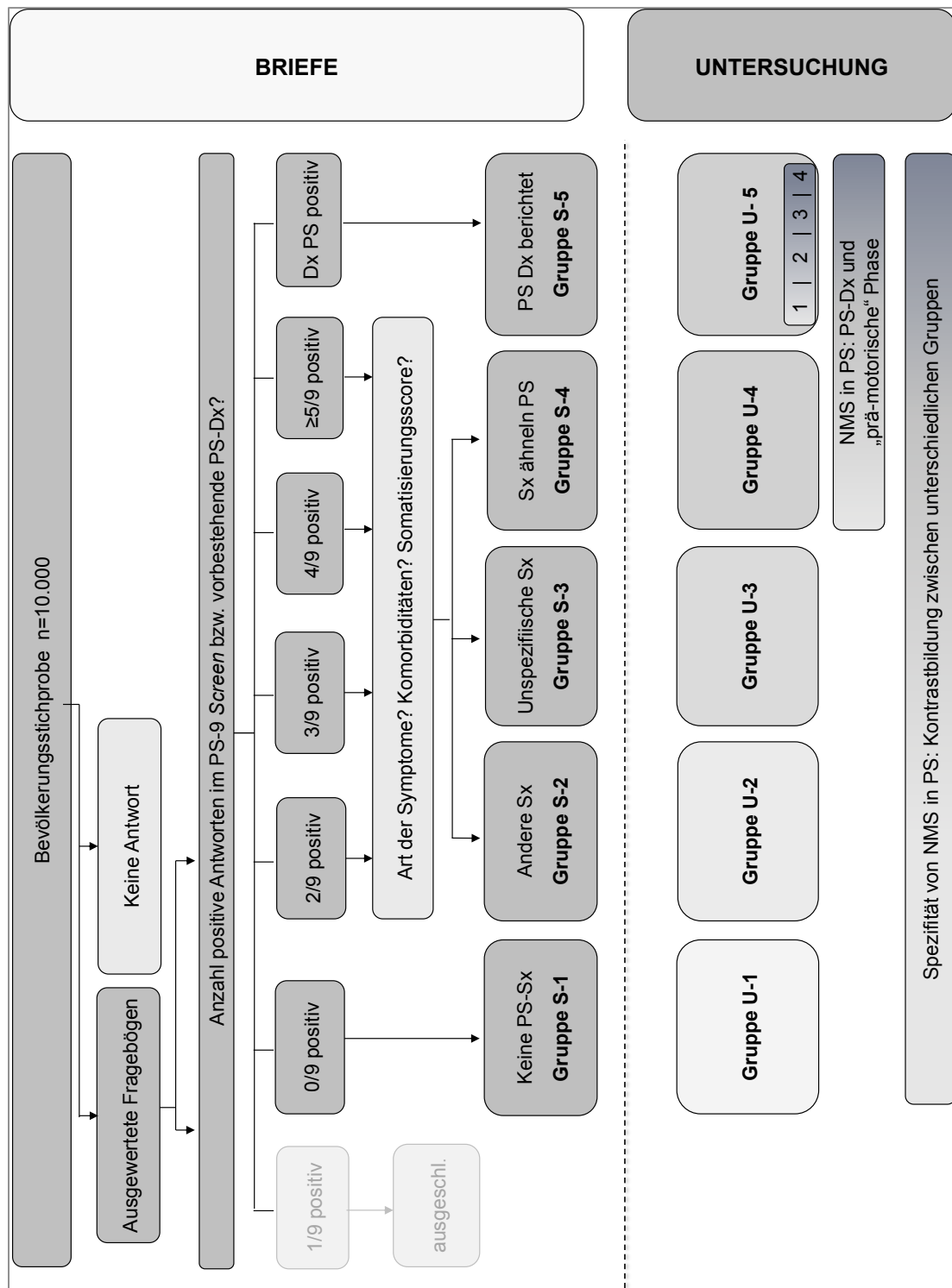


Abbildung 2: Studiendesign Das Flussdiagramm gibt einen Überblick über die geplanten Gruppeneinteilungen. *☞ Diese Abbildung ist modifiziert nach Kasten et al. (Kasten et al., 2013).*

2.3.1. Screening-Phase

Screening-Fragebögen

Das *Screeningset* setzte sich zusammen aus kurzen Fragebögen zu demographischen Basisdaten, Depressionen, Somatisierungstendenz (SCL-12) und einem in einer anderen Studie bereits validierten Parkinson-*Screening*-Fragebogen (Pramstaller et al., 1999). Dieser beinhaltet neun Fragen, die sich auf motorische Symptome eines PS beziehen. Eine maximale Spezifität und Sensitivität für die deutsche Übersetzung dieses Fragebogens wurde bei einem Cut-off von größer oder gleich 3/9 gefunden (Kis et al., 2002). Für die Erfassung nicht-motorischer Symptome gibt es bisher keine *Screening*-Methode. Darum haben wir in dieser Studie das validierte *Screening* verwendet, aber den „Verdacht auf Parkinson“ bereits durch einen *Cut-off* bei größer oder gleich 2/9 definiert und somit die Sensitivität auf Kosten der Spezifität erhöht.

Screening-Prozess

In der Tabelle 1 sind die zeitlichen Abläufe des *Screenings* aufgeführt.

Tabelle 1: *Screening-Prozess*

	Anzahl ver- sender Briefe	Datum des Anschreibens	Erste Erinnerung	Zweite Erinnerung
Pilotwelle	200	04. 03. 2010	25. 03. 2010	-----
Erste Welle	2000	08. 07. 2010	05. 08. 2010	16. 09. 2010
Zweite Welle	4000	17. 09. 2010	28. 10. 2010	02. 12. 2010
Dritte Welle	4000	20. 01. 2011	24. 02. 2011	24. 03. 2011

2.3.2. Nonresponse-Analyse

Für die *Nonresponse*-Befragung baten wir 200 zufällig ausgewählte *Non-Responder* postalisch, einen Kurzfragebogen auszufüllen. Er umfasste eine vorfrankierte Postkarte mit fünf Fragen zur Einschätzung des Gesundheitszustandes, der Parkinsondiagnose, des persönlichen Nutzens an der Studienteilnahme, zum Zeitaufwand sowie der grundsätzlichen Bereitschaft zur Teilnahme an Studien/Datenerhebungen. Aus dem

Einwohnermelderegister lagen uns die Daten zum Wohnort, Alter und Geschlecht bereits vor.

Auswahl zur Untersuchung

Die Auswahl zur Untersuchung erfolgte unter Berücksichtigung der angestrebten Fallzahlen und nach der Einteilung in *Screening*-Gruppen.

Einteilung der *Screening*-Gruppen

Im ersten Schritt wurde die Summe aus dem PS-Screen gebildet, wobei eine einzige fehlende (n.a.) Antwort als „nein“ gewertet wurde. Blieb mehr als eine Frage unbeantwortet, so wurde der Bogen ausgeschlossen. Die erste Einteilung ergab sich aus der berechneten Summe, wobei 0/9 Punkten der Kontrollgruppe „S-1) SYMPTOMFREI“ zugeordnet wurde (siehe Abbildung 3). Einer von neun Punkten im *Screening* führte zum Ausschluss aus der Studie. Alle *Screenings* mit $\geq 5/9$ Punkten wurden zu Gruppe „S-4) PS-VERDACHT (PSV)“ gewertet, sofern keine PS-Diagnose vorlag. Bei bekannter PS-Diagnose oder Einnahme von PS-Medikamenten wurden die Personen direkt in Gruppe „S-5) IDIOPATHISCHES-PS (IPS)“ eingeordnet. Die PS-Screenings mit 2/9, 3/9 oder 4/9 wurden weiter ausgewertet, wobei zunächst die Variablen der Komorbiditäten-Liste beurteilt wurden. Bei Angabe von Arthrose/Arthritis wurden für die Items „Stuhl aufstehen“, „Gehen unsicher“, „Füße kleben“, Knöpfe schwierig“ und „Schlurfen“ wieder Punkte abgezogen. Dabei wurden auch mehrere Punkte abgezogen, wenn die Beschwerden aus dem gleichen Bereich, d. h. beide Hände oder Füße stammten. Wenn also eines der angegebenen Symptome durch eine Komorbidität erklärt werden konnte, wurden die Personen in die Gruppe „S-2) ANDERE“ eingeordnet. Weitere Faktoren wie „Zittern“ oder „Stimme leiser“ konnten nicht durch angegebene Komorbiditäten erklärt werden und zählten somit als voller *Screening*-Punkt. Bei Vorliegen einer Depression wurde der Punkt für „Hypomimie“ wieder abgezogen. Als nächstes wurde die Summe des SCL-12 gebildet. Werte von 0-23 wurden als innerhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert (der zuvor ausgewerteten Pilotstichprobe) gewertet. Ab einer Summe größer oder gleich 24 haben wir eine Somatisierungstendenz als wahrscheinlich interpretiert, da dieser Wert mehr als eine Standardabweichung über dem Durchschnitt liegt. Die Auswertungen erfolgten in festgelegter Reihenfolge: Zunächst wurden alle Personen mit PS-Diagnose

zugeordnet, dann alle Kontrollpersonen, dann alle Personen mit $> 5/9$ Punkten alles gemäß *Screening*-Bogen. Bei den Auswertungen der verbleibenden Personen wurden zuerst die somatischen Komorbiditäten berücksichtigt. Dies hatte zur Folge, dass die Gruppe „S-3) *SOMATISIERUNG*“ von Personen ohne somatische Komorbidität und ohne Parkinson-Diagnose, aber mit hohem SCL-Wert gebildet wurde. Diese Hierarchisierung entspricht den aktuellen Vorgaben aus ICD und DSM, auch wenn sie nach modernen Konzepten zu Somatisierungsstörungen angezweifelt wird. Bei fehlenden Angaben konnte der Testbogen nicht ausgewertet werden.

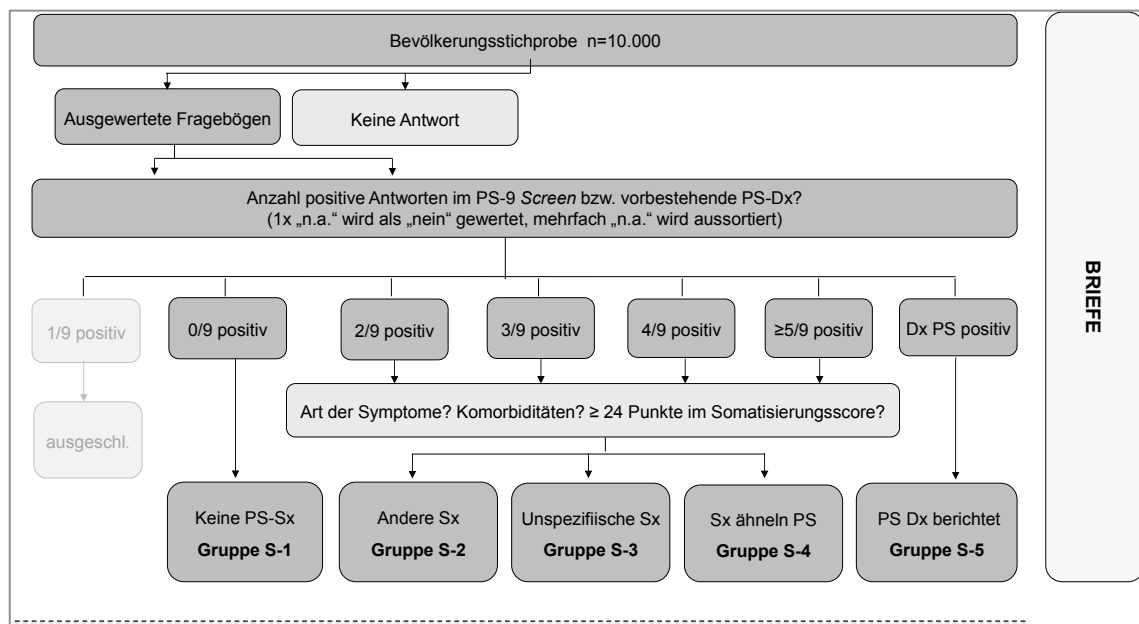


Abbildung 3: Einteilung in *Screening*-Gruppen Das PS-Screening und die möglicherweise vorbestehende PS-Diagnose (Dx) entscheiden über primäre Einteilung in *Screening*-Gruppen S-1) und S-5). Symptome (Sx), die durch andere Erkrankungen erklärt werden können, und Somatisierungstendenz führen zu Einteilung in S-2) bis S-4). ☞ Diese Abbildung ist modifiziert nach Kasten et. al. (Kasten et al., 2013).

2.3.3. Untersuchungsphase

Untersuchungsprotokoll

Nach der Aufklärung über den Untersuchungsablauf und Zustimmung zur neurologischen Untersuchung, zu neuropsychologischen Fragebögen, Geruchsidentifikationstest, TCS und ggf. zu der Blutentnahme, durchliefen alle Studienteilnehmer nach ihren Möglichkeiten die folgende Testbatterie.

Testbatterie

Die Studienteilnehmer vollführten abhängig von ihren motorischen, kognitiven und olfaktorischen Fähigkeiten verschiedene motorische (UPDRS II-IV, Archimedes-Spiralen, standardisierte Schriftprobe) und kognitive Untersuchungen (*Mini Mental State Examination*: MMSE; *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment*: PANDA; *Montreal Cognitive Assessment*: MOCA) sowie einen Geruchsidentifikationstest (*Brief Smell Identification Test*TM: B-SIT). Außerdem wurde nach personellen Möglichkeiten eine TCS durchgeführt (siehe Tabelle 2). Alle Studienteilnehmer erhielten des Weiteren ein Fragebogen-Set, bestehend aus Fragen zu Lebensgewohnheiten entsprechend vorbekannter Einflussfaktoren auf das PS-Risiko (Pflanzenschutzmittel, Rauchen, Kaffee und Tee), der Kurzversion des Fragebogens mit 26 Fragen zur Lebensqualität der Weltgesundheitsorganisation (WHO QoL), des *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI), des *Beck Depression Inventory* (BDI), der *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), dem Fragebogen mit 15 Fragen zu Schlafgewohnheiten *Parkinson disease sleep survey* (PDSS) und der neuen Version des UPDRSII- Patientenfragebogens zum *Selbstrating* mit nach Hause.

Die Dokumentations- und Fragebögen der gesamten Testbatterie sind dem Anhang zu entnehmen.

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über den standardisierten Untersuchungsablauf. In dieser Arbeit werden nur die **fett und mit Stern (*)** markierten Untersuchungen berücksichtigt. Für die ausführliche Methodik und die Ergebnisse der übrigen Untersuchungen sei auf die Dissertationen u.a. von Eva-Juliane Vollstedt und Anne Lorwin verwiesen.

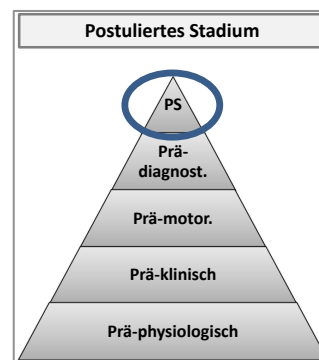
Tabelle 2: Standardisierter Untersuchungsablauf

Zeit	Untersucher	Untersuchungsteil
15 Minuten	Doktoranden	<u>Untersuchungsvorbereitung:</u> Untersuchungsbögen beschriften Blutentnahmesets, Quittungen und Fahrtkostenpauschale zusammenstellen Sonographie-Gerät einschalten und Probanden registrieren
45 - 60 Minuten	Doktoranden	Aufklärung MMSE MOCA PANDA Geruchsidentifikationstest* Schriftprobe* Archimedische Spirale* UPDRS I,IV* Blutentnahme*
20 Minuten	Arzt	UPDRS II-III* <i>Screening</i> zu Achse I Störungen (MDE und Sucht/Zwang etc. Frage 1-10) Modifizierte Schwab- und England-Skala* Modifizierte Hoehn- und Yahr-Stadien*
10 – 20 Minuten	TCS-geschulter Arzt	TCS*
10 Minuten	Doktorand	<u>Untersuchungsnachbereitung:</u> Auswertung olfaktorischer + kognitiver Tests Buchhaltung über die Fahrtkostenpauschale
Selbstrating wird zu Hause ausgefüllt	Proband oder Patient	Lebensgewohnheiten Lebensqualität (WHO-Kurzversion) STAI BDI ESS UPDRS II-neue Version
20 – 25 Minuten	Doktorand oder wissenschaftliche Hilfskraft	Digitalisierung* der Untersuchungs- ergebnisse und der Selbstratings in SPSS

Motorische Untersuchung

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) wird seit ihrer Publikation in den 1980-ern (Fahn et al., 1987; Goetz et al., 1995) international angewandt. Sie dient neben der Erfassung motorischer Leitsymptome (UPDRS III) auch der Beurteilung weiterer Beschwerden wie Demenz, Psychosen, Depressionen (UPDRS I), Fluktuationen und Komplikationen der Therapie und vegetative Störungen (UPDRS IV), sowie zu Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II). Sie wird in folgende Abschnitte untergliedert:



- I) Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung
- II) Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)
- III) Motorische Untersuchung
- IV) Komplikationen der Behandlung mit anamnestischen Angaben zu den Bereichen: Dyskinesien; klinischen Fluktuationen und anderweitigen Komplikationen

Eine überarbeitete Version wurde 2007 von Goetz et al. publiziert und um einen vom Patienten auszufüllenden Teil erweitert (Goetz et al., 2008). Diesen Teil der neuen Version erhielten die Studienteilnehmer zum selbstständigen Ausfüllen mit nach Hause. Für die weiteren Abschnitte musste die ursprüngliche Version verwendet werden, da noch keine validierte deutsche Übersetzung vorliegt.

Wir Doktoranden stellten die Fragen aus dem ersten und vierten Teil, wohingegen die restlichen Abschnitte während der Untersuchung vom Kliniker beurteilt wurden. Dabei wurde jedes *Item* auf einer Ordinalskala von 0 (= normal) bis 4 (= deutliche Beeinträchtigung) bewertet, wobei dies in einigen *Items* noch nach linker und rechter Körperseite oder nach einzelnen Körperabschnitten differenziert geschah. Die Gesamtpunktzahl wurde am Ende addiert und lag zwischen 0 und 199. Je höher der Punktwert ist, desto stärker wird die Beeinträchtigung des Betroffenen eingeschätzt. Für diese Studie verwendeten wir den UPDRS (wie in den Original-Testanweisungen empfohlen), um alle beobachteten motorischen Einschränkungen darzustellen,

unabhängig von ihrer vermuteten oder bekannten Ursache. Demnach konnten auch Kontrollpersonen mit Erkrankungen wie beispielsweise einer Fingerarthrose auffällige Werte im UPDRS III erhalten.

Modifizierte Schwab- und England-Skala

In der modifizierten Schwab- und England-Skala (siehe Anhang) wird die Aktivität des täglichen Lebens in Zehner-Prozentsätzen von 100 % (= völlig unabhängig, kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen) bis 0 % (= völlig abhängig, hilflos. Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- u. Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.) angegeben. Dieser Erfassungsbogen bezieht sich auf Einschränkungen durch eine Parkinsonerkrankung und wurde entsprechend nach der neurologischen Untersuchung durch den Kliniker ausgefüllt.

Modifizierte Hoehn- und Yahr-Stadien

Bei den an PS erkrankten Teilnehmern der Studie wurde das Krankheitsstadium mittels der Skala nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr, 1967) eingeteilt, wobei Abstufungen von null (= keine Anzeichen der Erkrankung) bis fünf (= ohne Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig) unterschieden werden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Hoehn- und Yahr-Stadien

Stadium	Beeinträchtigung
0	Keine Anzeichen der Erkrankung
1	Einseitige Symptomatik ohne oder allenfalls mit geringer Behinderung
1,5	Einseitige und axiale Beteiligung
2	Beidseitige Symptomatik, ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts
2,5	Leichte beidseitige Symptomatik mit erhaltenen Haltungsreflexen
3	Leicht bis mäßig stark ausgeprägte, beidseitige Krankheitssymptome, gewisse Standunsicherheit, körperlich nicht hilfsbedürftig
4	Schwere Behinderung, kann noch ohne Unterstützung gehen und stehen
5	Ist ohne Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

Veränderungen der Handschrift

Um das Schriftbild und etwaige Veränderungen zu dokumentieren, wurden die Probanden gebeten den Satz „Die Wellen schlagen hoch.“ dreimal untereinander aufzuschreiben. Die Beurteilung, ob eine Mikrografie oder ein fraglich auffälliges Schriftbild vorlag, wurde durch erfahrene Untersucher nach Abschluss der Erstuntersuchungen ohne Hinweis auf Ergebnisse der klinischen Untersuchung vorgenommen.

Archimedes-Spirale

Die Archimedes-Spiralen dienen dazu, bei den Probanden einen möglicherweise vorhandenen Tremor zu dokumentieren. Dies gelingt gegebenenfalls, indem die Probanden aufgefordert werden eine Spirale in eine vorgedruckte Maske hinein zu zeichnen, ohne dabei die vorhandenen Linien zu berühren. Dies muss freihändig geschehen, sodass weder Hand noch Ellenbogen aufgestützt werden und nur die Spitze des Stiftes das Papier berührt.

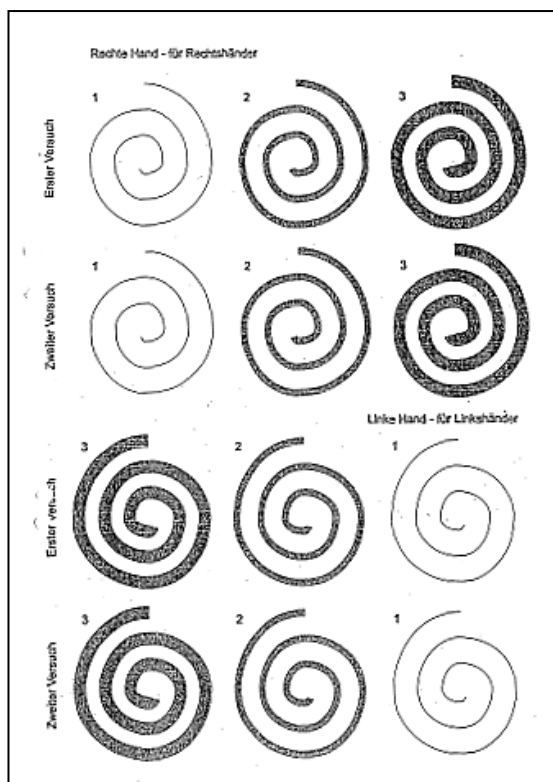


Abbildung 4 Archimedes-Spiralen

Der in der Testbatterie verwendete Vordruck wurde der *Tremor Rating Scale* entnommen und hat sich in der klinischen Anwendung der Neurologischen Poliklinik an der Universität zu Lübeck bereits etabliert. Der Testbogen umfasst zwei Teile – jeweils für eine der beiden dominanten Handseiten – mit je 3 Spiralen pro Zeile. Der „erste Versuch“ wird mit der dominanten Hand gezeichnet, der „zweite Versuch“ mit der nicht-dominanten Hand. Dabei nimmt der Schwierigkeitsgrad von links nach rechts, bzw. von rechts nach links, zu, da die Wanddicke der Spiralen zunehmend breiter wird (siehe Abbildung 4).

In der Regel zeichneten die Probanden drei im Schwierigkeitsgrad ansteigende Spiralen mit der dominanten Hand und wiederholten dies mit der jeweils nicht-dominanten Seite. Gaben sie allerdings im Vorfeld an, sie könnten beide Hände gleichwertig verwenden oder hätten im Kindesalter die nicht-dominante Hand zum Schreiben benutzen müssen, so wurden sie gebeten beide Teile des Testbogens zu absolvieren.

Die Auswertung der Spiralen erfolgte in Anlehnung an den Part B der „*Fahn-Tolosa-Marin-Tremor Rating Scale*“ (Stacy et al., 2007). Anders als die *Summenscores* aus den übrigen Tests wurden die Auswertungen dieser Aufgabe erst nachträglich und in einem Zuge durchgeführt und kurz vor den Berechnungen als Variable in SPSS aufgenommen.

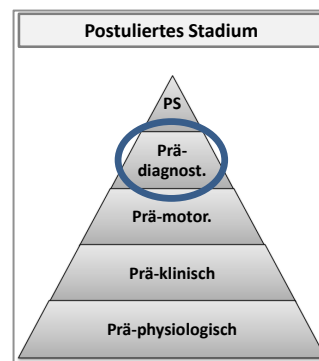
Die Vergabe der Punkte geschah nach in Tabelle 4 abgebildetem System, wobei jeweils die dominante und nicht-dominante Hand einzeln bewertet wurden. Für die Berechnungen in dieser Arbeit verwendeten wir die jeweils stärker betroffene Seite, wobei ab einem Score ≥ 2 Punkten der Tremor als „vorhanden“ gewertet wurde.

Tabelle 4: Bewertung der Archimedes-Spiralen

Punkte	Erklärung
0	Normal
1	Leichter Tremor: Die Linien werden gelegentlich gekreuzt.
2	Mittelgradiger Tremor: Die Linien werden häufig gekreuzt.
3	Die Aufgabe wird mit großen Schwierigkeiten bewältigt. Viele Fehler.
4	Die Aufgabe wird nicht bewältigt. Außer Stande die Zeichnung zu Ende zu führen.

Milde motorische PS-Zeichen

In dieser Arbeit wird der Begriff „MPZ“ ausschließlich im Zusammenhang mit motorischen Zeichen genutzt. Er dient hier als Ausdruck für milde Ausprägungen der für PS typischen Bewegungseinschränkungen. Da bisweilen in der Literatur keine einheitliche Definition zu finden ist (Bennett et al., 1996; Louis et al., 2006), wurden mit Hilfe der UPDRS-Skala verschiedene Definitionen für MPZ betrachtet:



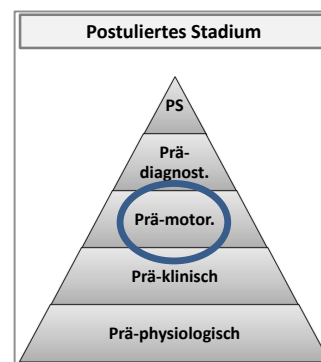
- (1) „**Liberale MPZ**“ umfassen alle Personen, die in der UPDRS-III-Summe ≥ 1 Punkt aufweisen;
- (2) „**Strenge MPZ**“ sind mit ≥ 2 Punkten in der UPDRS-III-Summe definiert;
- (3) „**Kardinale MPZ**“ bezeichnen ≥ 1 Punkt in mindestens einem der UPDRS-III *Items* 20 (Ruhetremor), 22 (Rigor), 30 (posturale Instabilität) oder 31 (Bradykinese) und
- (4) „**Klassische MPZ**“ sind mit ≥ 1 Punkt in mindestens einem der *Items* der klassischen Kardinalsymptome Ruhetremor, Rigor oder Bradykinese definiert.

Asymmetrie der Symptome

Asymmetrische Ausprägung der Symptome wurde mit Hilfe des UPDRS-III evaluiert. Die seitenspezifischen *Items* 20-26 wurden für jede Körperhälfte addiert und die Summe der rechten mit der linken Körperseite verglichen. Asymmetrie der Symptome war definiert ab einer *Score*-Differenz von ≥ 2 Punkten.

Brief Smell Identification Test

Der Geruchssinn wurde mit Hilfe des *Brief Smell Identification Tests*TM (B-SIT) gemessen (Doty, Sensonics, Inc.). Dieser Test ist eine Kurzversion des international weit verbreiteten *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) (Doty et al., 1984). Hierbei werden dem Probanden statt der ursprünglich 40 Duftstoffe, jeweils 12 verschiedene Gerüche

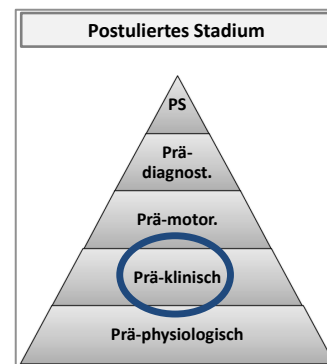


dargeboten. Trotz der geringeren Sensitivität des 12-Item-Tests, wurden keine signifikanten Unterschiede zu den analogen Duftstoffen der langen Version gefunden (Doty et al., 1996). Die Duftstoffe befinden sich dabei in 10-50µm großen aus Urea-Formaldehyd umhüllten polymeren Mikrokapseln und werden durch das Kratzen mit einem vom Hersteller mitgelieferten Bleistift freigesetzt. Da der Test nur in der englischen Originalversion erhältlich war, übersetzte der Untersucher nach dem Freikratzen des Geruchsfeldes die vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten, von denen eine den gesuchten Duft beschrieb, ins Deutsche. Dem Probanden wurde im Einzelnen nicht mitgeteilt, ob seine Antwort korrekt war, um ihn bei sich wiederholenden Antwortmöglichkeiten nicht zu beeinflussen. Lediglich am Ende des Geruchstests erfuhr er wie viele der zwölf Stoffe er korrekt gerochen hatte. Jedes Testheft wurde insgesamt drei Mal verwendet, d. h., dass der Untersucher pro Proband nur 1/3 des Geruchsfeldes freikratzte. Gaben Teilnehmer im Vorwege einen verminderten Geruchssinn an, so wurde dies in den Daten notiert.

Die Auswertung erfolgte mittels des vom Hersteller mitgelieferten Manuals. Aus den normativen Daten wurden die Testergebnisse nach Alter und Geschlecht in Perzentilen bestimmt (siehe Anhang). Der Geruchssinn wurde als defizitär eingestuft, wenn Probanden unterhalb der 15. Perzentile lagen.

Transkranielle Sonographie

Die TCS dient der Darstellung des Hirnparenchyms und ist – im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren – mit relativ geringem Aufwand durchführbar. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit PS häufiger Signalverstärkungen, sogenannte Hyperechogenitäten, im Bereich der Substantia nigra zeigen als gesunde Kontrollpersonen (Hagenah und Seidel, 2010). Die



Sonographie fand im Anschluss an die klinische Untersuchung in einem abgedunkelten Raum durch TCS-geschulte Ärzte statt. In 214 Fällen wurde die TCS durch PD Dr. med. Hagenah verifiziert. Da Letzterer keine der körperlichen Untersuchungen durchgeführt hat, sollte mit Hilfe dieser Daten untersucht werden, ob das Wissen aus körperlicher Untersuchung die Beurteilung über mögliche Hyperechogenität in der TCS beeinflusste. In dieser Studie kam das Gerät Siemens Acuson zum Einsatz. Zur Darstellung wurde eine *Phased-Array*-Sonde verwendet. Die Schallfrequenz lag zwischen 1,8 MHz und 2,5 MHz mit einer dynamischen Breite zwischen 45-75 dB. Die Eindringtiefe sollte möglichst im Bereich von 14-16 cm liegen. Die Probanden wurden hierfür in liegende oder halbsitzende Position gebracht. Die Ultraschallsonde wurde vor dem Ohr parallel zur orbitomeatalen Ebene positioniert, um die mesencephale Ebene darzustellen. Dabei wurden ipsilateral die SN und der Nucleus ruber auf Hyperechogenität, die Raphe hingegen auf Durchgängigkeit beurteilt. Bei vorhandenem hyperechogenem Signal im Bereich der SN wurde dieses in der Ebene seiner größten Flächenausdehnung gemessen. Gegebenenfalls musste hierfür näher an die Zielstruktur *gezoomt* und Helligkeit sowie Tiefenausdehnung manuell angepasst werden.

Des Weiteren interessierte die diencephale Ebene, in die man durch das Kippen der Sonde um 10° nach kranial gelangte. Hier wurden die signalstarke Glandula pinealis und der vor ihr gelegene dritte Ventrikel aufgesucht, um seine Weite auszumessen. Zum Abschluss wurden die kontralateralen Basalganglien (Thalamus, Nucleus Lentiformis, Caput caudatum), die sich normalerweise hypoechogen darstellen, auf mögliche hyperechogene Signale hin geprüft und ggf. dokumentiert.

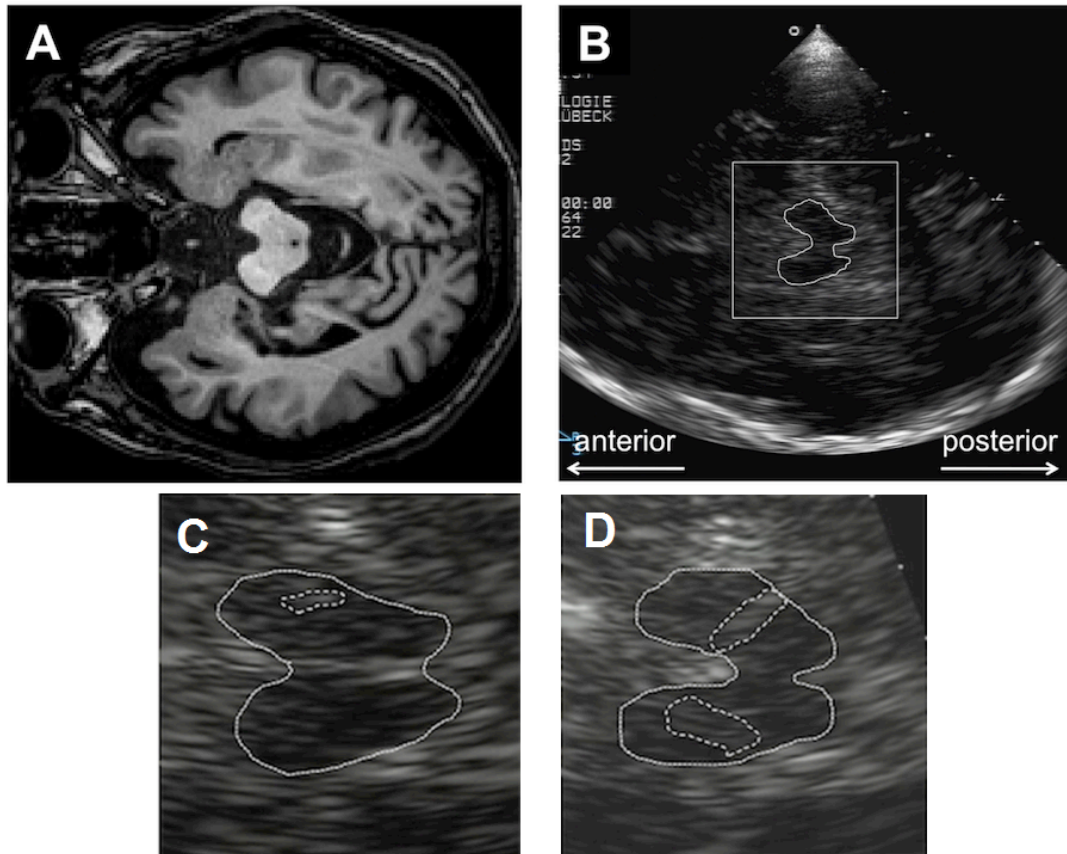


Abbildung 5 Mesencephale Ebene in der Bildgebung Die betrachtete Ebene wird in A) als MRT-Aufnahme und in B) in der TCS abgebildet. In C) ist die hyperechogene Fläche der SN eines gesunden Probanden gestrichelt umzeichnet. In D) ist diese zum Vergleich von einem IPS-Patienten zu sehen. 📌 Die Abbildungen sind modifiziert nach Brüggemann et al. (Brüggemann et al., 2011).

Ebenfalls wurde die Qualität des Knochenfensters beurteilt, wobei zwischen gut, mäßig und schlecht unterschieden werden konnte. Sämtliche Beurteilungsgrundlagen wurden als Bildmaterial sowohl im Leerformat als auch mit Messvorgang fotografiert und archiviert.

Blutentnahme

Im Rahmen der Untersuchungen wurden zwei EDTA-Röhrchen venöses Blut abgenommen, woraus im Labor des Instituts für Neurogenetik, DNA extrahiert und zunächst gelagert wurde. Nach Ende der Erstuntersuchungsphase werden diese Proben gesammelt auf die häufigsten monogenen Mutationen, die zu PS führen können, analysiert. An dieser Stelle sei an das Erklärungsmodell von Stephenson et al. erinnert

(Stephenson et al., 2009), wobei dieser Teil unserer Studie als Basis der Pyramide Untersuchungen zur „prä-physiologischen Phase“ der PS beinhaltet (siehe Seite 15, Abbildung 1). Für Ergebnisse aus diesen Analysen sei auf künftige Publikationen verwiesen.

Im Folgenden werden die Untersuchungen in der Reihenfolge der PS-Phasen abgehandelt, wobei mit dem manifesten PS, also der Pyramidenspitze begonnen wird.

Einteilung der Untersuchungsgruppen

Im Anschluss an die Untersuchung teilten die Ärzte die Studienteilnehmer erneut in die im *Screening* beschriebenen Subgruppen ein. Diesmal erfolgte die Einteilung anhand der neurologischen Untersuchung durch die geschulten Ärzte. Dafür verwendeten sie einen in der Arbeitsgruppe entwickelten, standardisierten Diagnosebogen, in dem sie sich für eine der in Checkliste 1 beschriebenen Möglichkeiten U-1) bis U-5) entschieden (siehe zusätzlich Originalbogen im Anhang).

Checkliste 1 Standard zur Einteilung in Diagnosegruppen U-1) bis U-5)

Diagnose-Gruppe	Beschreibung/Textfelder im Diagnosebogen
U-1) <i>SYMPTOMFREI</i>	UPDRS III 0-3 Punkte: gesunde Kontrolle
U-2) <i>ANDERE</i>	UPDRS III > 0 Punkte: andere Erkrankung erklärt Symptome mögliche Auswahl zwischen: - Gelenkerkrankung (Arthrose, Arthritis, Z. n. Trauma o. ä.) - Kontrakturen, Amputation o.ä. - Rückenprobleme - Periphere Neuropathien - Essenzieller Tremor - Cerebelläres Syndrom - Andere: _____
U-3) <i>SOMATISIERUNG</i>	UPDRS III > 0 Punkte: Symptome, V.a. Somatisierung Erklärung: _____
U-4) <i>PSV</i>	UPDRS III > 0 Punkte: Symptome vorhanden, V.a. Parkinson Kriterien zur Dokumentation: - Bradykinese - Rigor - Ruhetremor - Posturale Instabilität => mit jeweils der Möglichkeit „sicher“ oder „fraglich“ anzukreuzen
U-5) <i>IPS</i>	UPDRS III > 0 Parkinson-Diagnose Kriterien zur Dokumentation: - die gleichen wie bei V. a. Parkinson - zusätzliche Angaben wie „Diagnose vorbestehend/durch uns“ und „Medikation ja/nein“

2.3.4. Nachuntersuchungen

Alle Studienteilnehmer wurden 11 Monate nach ihrer Untersuchung auf dem Postweg kontaktiert und bei dieser Gelegenheit über erste Ergebnisse der Studie informiert. Die Probanden aus den Gruppen *SYMPTOMFREI*, *ANDERE*, *SOMATISIERUNG* und solche ohne bemerkenswerte Auffälligkeiten während der Erstuntersuchung wurden gebeten die mitgesendeten Fragebögen des Selbstratings erneut sowie eine zusätzliche Symptomcheckliste auszufüllen und zurückzuschicken. Diejenigen, die einen auffälligen Geruchstest und/oder eine vergrößerte hyperechogene SN-Fläche aufwiesen, sowie alle Personen aus den *PSV* und *IPS* wurden zur Nachuntersuchung eingeladen. Dafür wurde eine Woche nach dem Anschreiben telefonisch um einen Termin gebeten, wobei dieser möglichst im Abstand eines Kalenderjahres ± 4 Wochen zur Erstuntersuchung vergeben wurde. Bei der Nachuntersuchung haben wir die Testbatterie aus der Erstuntersuchung verwendet, jedoch auf MMSE, *Screening* zu Achse I Störungen und TCS verzichtet, da hier nach 12 Monaten keine Veränderungen zu erwarten waren. Der UPDRS III hingegen wurde in diesen Gruppen nach schriftlicher Einverständniserklärung durch den Probanden auf Video dokumentiert und durch die Doktoranden archiviert. Außerdem wurden im Anschluss an diese Untersuchung zusätzliche Blutentnahmen getätigt. Dafür entnahmen die Doktoranden neben den zwei EDTA-, noch zwei Serum- und zwei PAX Gene Blutröhrchen. Aus den PAX Gene® Blutröhrchen wurde im Labor des Instituts für Neurogenetik RNA extrahiert und in einer Biobank für spätere Analysen gelagert.

2.4. Datenverwaltung

Aufbau der Datenbank

Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten wurden in eine durch die Arbeitsgruppe neu erstellte Eingabemaske des Statistikprogramms *IBM SPSS Statistics* (SPSS) übertragen. Die Datenbank enthält 867 Variablen. Die Teilnehmerdaten wurden mittels Code-, z. B. 9999, und Labornummern (L-Nummer), wie z. B. L-9999, pseudonymisiert. Die Codes wurden entsprechend der Serienbriefnummern verteilt und umfassten die Nummern 100 - 10900. Patienten, die aus der Sprechstunde rekrutiert wurden, erhielten fortlaufende Codes ab 60000, um sie leichter identifizieren zu können. Codenummern ab 70000

kennzeichnen analog die aus dem Geriatriezentrum Rotes Kreuz, Lübeck, rekrutierten Patienten, Codenummern ab 80000 Patienten, die zuvor an der „GENEPARK“-Studie teilgenommen hatten und Codenummern ab 90000 Patienten, die zur stationären Behandlung in der Neurologischen Klinik waren. Die L-Nummern dienten der Kennzeichnung der Blutproben und wurden durch das Labor vergeben.

Alle ausgefüllten Daten des Studienskriptes, ausgenommen der archimedischen Spirale und der Schriftprobe, wurden von den Doktoranden und wissenschaftlichen Hilfskräften digitalisiert und in SPSS aufgenommen. Dabei wurden ursprünglich drei Datensets für „*Screening*“, „*Untersuchung*“ und „*Selbstrating*“ angelegt. Zu Beginn der Berechnungen wurden diese durch die Doktoranden zusammengeführt und um einige Variablen mit zusätzlichen Informationen und Kommentaren zu den Untersuchungen erweitert. Die Eingaben erfolgten größtenteils in Zahlenform. Dabei signalisiert die „9“ bei allen Variablen, in denen sie nicht als Wert enthalten ist, „nicht vorhandene Daten“. Die einzelnen Eingabeabschnitte wurden jeweils und nach Bedarf auch in Subkategorien als „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ codiert. *Summenscores* wurden anhand der Fragebögen bereits vor der Eingabe berechnet und nach der Eingabe überprüft.

Organisation Datenverwaltung

Die Papierdaten wurden im Institut für Neurogenetik, Maria-Göppert-Str. 1, 23562 Lübeck, gelagert. Die *Screening*-, *Selbstrating*- und Nachuntersuchungsfragebögen gingen per Post im MFC ein und wurden dort nach Eingangsdatum sortiert. Die Unterlagen aus den Untersuchungen wurden zunächst in der Neurologischen Poliklinik, UKSH, Campus Lübeck, gelagert und nach der dortigen Eingabe in SPSS nach Codes sortiert abgeheftet. Die digitalen Daten aus der TCS wurden zunächst im Ultraschallgerät abgespeichert und später in Sicherungskopien verwaltet. Zusätzlich wurden die Untersuchungsergebnisse in einem standardisierten „Ultraschallbogen“ dokumentiert und mit den anderen Untersuchungsdaten in die SPSS Datei eingetragen.

Plausibilitätsprüfung und Datenqualitätssicherung

Die Doktoranden überprüften nach den in Checkliste 2 gezeigten Kriterien und unter Anleitung von Prof. Dr. med. M. Kasten die digitalisierten Daten in regelmäßigen Abständen. Unstimmigkeiten wurden anhand der Informationen aus den schriftlichen Originalen korrigiert. Nach Abschluss der Übertragung in SPSS wurden umfangreiche Plausibilitätsprüfungen durchgeführt. Zusätzlich überprüften wir Datenblätter aus jedem Aktenordner stichprobenartig auf korrekte Eingabe. Bei Vorfinden von Eingabefehlern wurden zudem die Probandenbögen vor und hinter den Fehlerhaften kontrolliert und gegebenenfalls Eingaben korrigiert.

Checkliste 2 Plausibilitätsprüfung

✓	Stimmen die Angaben in der Datenbank im Vergleich mit Stichproben der handschriftlichen Dokumente überein?
✓	Sind die redundant eingegebenen Informationen wie Geschlecht oder Alter identisch?
✓	Gibt es bei den Variablen ungültige Zahleneingaben?
✓	Sind die als „vorhanden“ und „nicht vorhanden“ angegebenen Werte schlüssig?
✓	Sind die Aussagen plausibel? Wurden beispielsweise Personen mit mehr als drei Punkten im UPDRS fälschlicherweise in Gruppe 1 eingeordnet?
✓	...

Hier ist ein Auszug der Fragen zur Plausibilitätsprüfung und Datenqualitätsprüfung gezeigt. Überprüfung der Datenbank geschah in regelmäßigen Abständen, zuletzt kurz vor der Berechnung der Ergebnisse.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS (SPSS Inc., Chicago, USA). Univariate Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests für kategoriale Variablen und T-Test oder ANOVA für kontinuierliche Variablen erstellt. Um gefundene Unterschiede auf statistische Signifikanz zu prüfen, legten wir das Signifikanzniveau zweiseitig auf alpha 0,05 (p-Wert) fest. Es wurden keine Korrekturen für multiples Testen vorgenommen. Der Spearman-Rho-Test (Rangkorrelationskoeffizient) diente zur Berechnung von potentiellen Zusammenhängen der näher betrachteten Faktoren. Korrelationskoeffizienten unter $r=0,3$ wurden vernachlässigt (Norman und Streiner, 2000).¹

Zusätzlich wurden Konfidenzintervalle mittels Quickcalcs bestimmt (<http://www.graphpad.com/quickcalcs>; Tag des letzten Zugriffs: 23.12.2013). Um Assoziationen bestimmter Faktoren miteinander zu vergleichen, wurden binär-logistische Regressionsmodelle berechnet und mögliche Einflussfaktoren als *Odds ratios* angegeben. Zur Abschätzung von Sensitivität und Spezifität der SN+ wurden *Receiver operating characteristics* (ROC)-Kurven erstellt. Der positive prädiktive Wert (PPV) wurde unter Verwendung der PS-Prävalenz von 950/100 000 (Hirtz et al., 2007) nach folgender Formel berechnet:

$$\text{PPV} = \frac{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz}}{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) \times (1 - \text{Prävalenz})}$$

¹ *Anmerkung:* Das hier zitierte Werk von Norman und Streiner, B.C. Decker Inc. 2000, gibt eine unterhaltsam geschriebene Einführung in die Statistik. Die Argumentation für den gesetzten Grenzwert wird dort anhand der „Figure 13-4“ auf Seite 123 eindrücklich visualisiert.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Studienteilnehmer

Es wurden 10.000 Personen gemäß oben dargestelltem Verfahren angeschrieben. Davon erhielten wir von 6.711 Personen eine Reaktion (siehe Abbildung 6). Insgesamt wurden 5916 (59,2 %) der Fragebögen zurück geschickt, von denen wir 5.838 auswerten konnten. Ihre Telefonnummer gaben 4.793 Teilnehmer an und erklärten sich damit einverstanden, ggf. für nachfolgende Untersuchungen zur Verfügung zu stehen. Von 3.289 Personen erfolgte selbst nach dreimaligem Anschreiben keine Reaktion, 492 lehnten schriftlich bzw. fernmündlich eine Teilnahme an der Studie ab. Zum Zeitpunkt des Schreibens waren 26 Personen verstorben, 46 waren zu krank bzw. körperlich zu stark eingeschränkt und 231 konnte der Fragebogen nicht zugestellt werden. Nach Subtraktion dieser neutralen Ausfälle (n= 303) erhielten wir die bereinigte Bruttostichprobe von n= 9.697. Damit lag die Ausschöpfungsquote, also die Anzahl auswertbarer Fragebögen in Relation zum Umfang der bereinigten Bruttostichprobe (multipliziert mit 100) bei 60,2 %.

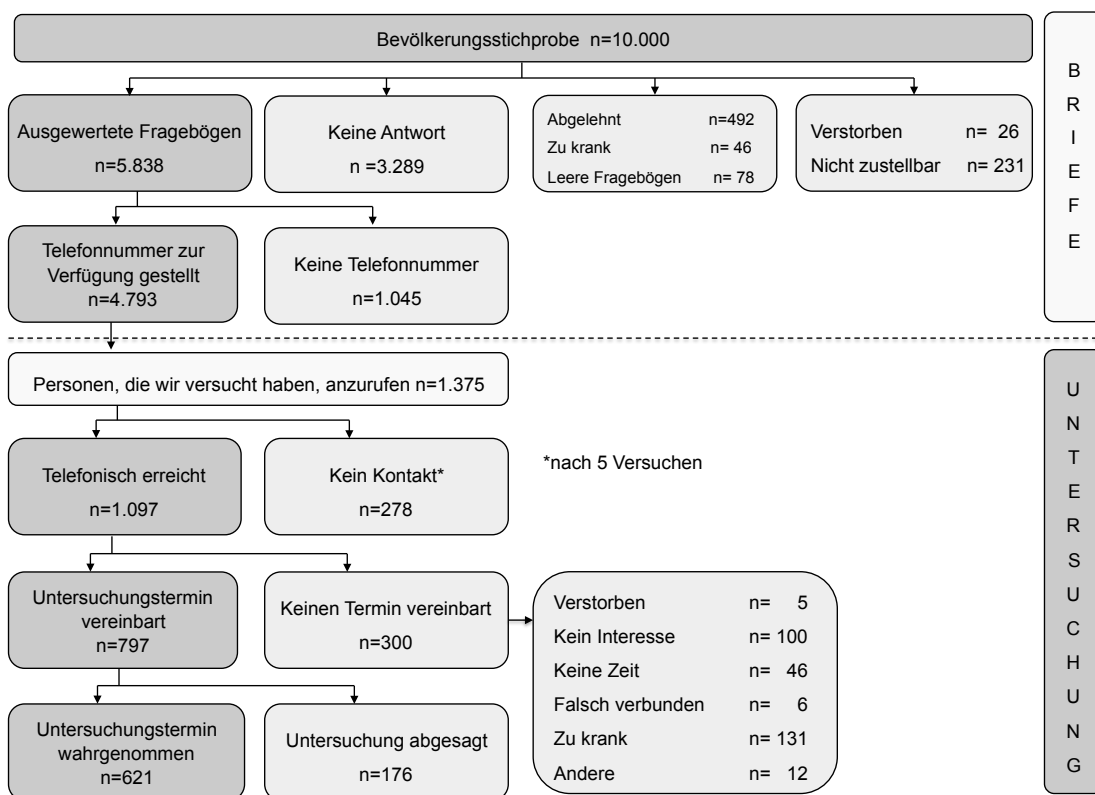


Abbildung 6: Rekrutierung der Studienteilnehmer Das Flussdiagramm zeigt die Anzahl (n) der Studienteilnehmer von der postalischen Befragung bis hin zur klinischen Untersuchung. *Diese Abbildung ist modifiziert nach Kasten et al. (Kasten et al., 2013).*

Nonresponse-Analyse

Von den 200 angeschriebenen Personen beteiligten sich 30,5 % an der *Nonresponse*-Befragung in einem Zeitraum von drei bis 85 Tagen. Nach vier Tagen hatten 42,6 % geantwortet, nach drei Wochen 93,4 %. Die Geschlechterverteilung der Teilnehmer der *Nonresponse*-Befragung war in etwa ausgeglichen (52,5 % Frauen). Gegen die Teilnahme an der Studie wurde aus folgenden Gründen entschieden: 23,2 % sahen an der Studienteilnahme keinen Nutzen, für 21,1 % war die Beantwortung zu zeitaufwändig und 75 % gaben an, sich grundsätzlich nicht an Befragungen zu beteiligen. Die gekürzte dreistufige Frage nach dem Gesundheitszustand wurde zu 72,7 % mit „gut“ beantwortet, zu 21,8 % mit „weniger gut“ und zu 5,5 % mit „sehr gut“. Keine Angabe zu dieser Frage machten 10 %. Eine PS-Diagnose gab niemand an.

3.2. Einteilung der *Screening*-Gruppen

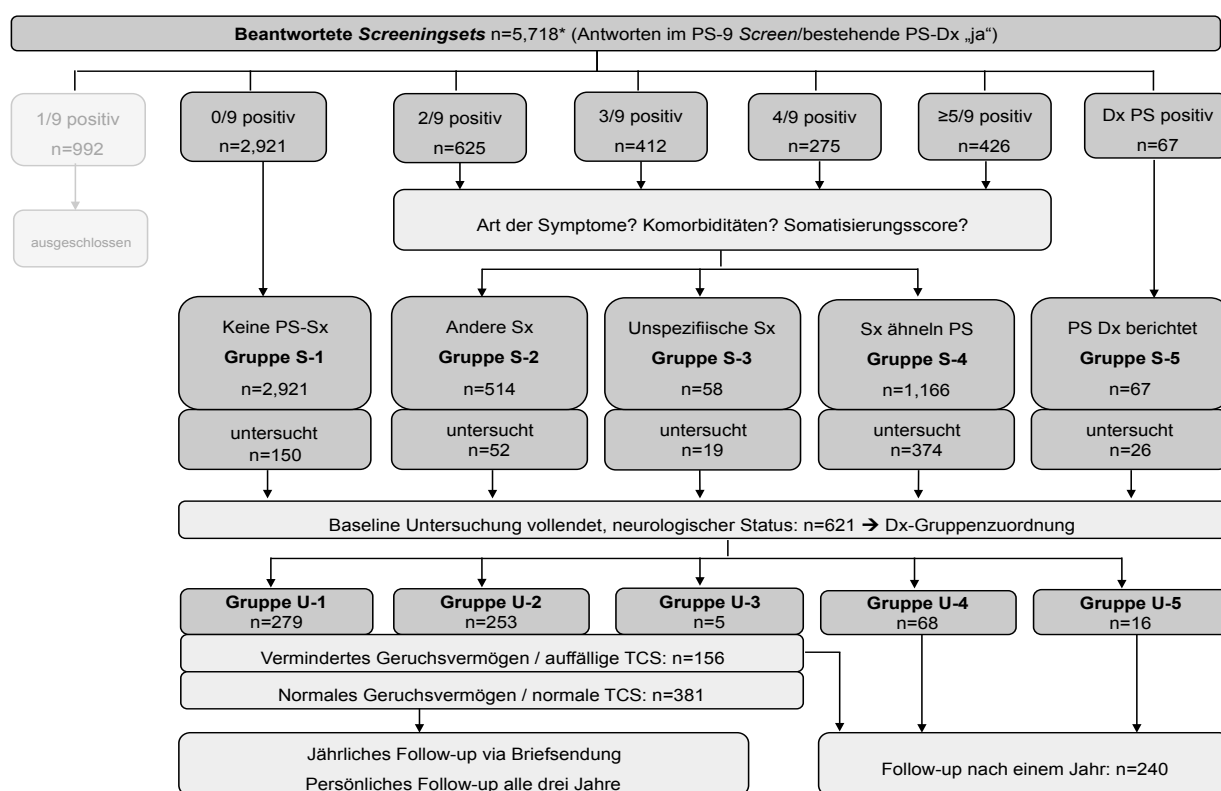
Für die Einteilung in die *Screening*-Gruppen konnten wir 5.718 Fragebögen berücksichtigen.

Zur Einteilung in die *Screening*-Gruppen war die Summe aus dem PS-Screen entscheidend (siehe Abbildung 7): 2.921 (50,1 %) Personen mit 0/9 Punkten wurden der Kontrollgruppe S-1) *SYMPTOMFREI* zugeordnet. 992 (19,0 %) Personen wurden mit einem von neun Punkten aus der Studie ausgeschlossen. Bei 1.166 (20,0 %) Personen mit $\geq 5/9$ Punkten lag keine PS-Diagnose vor, wodurch sie zur Gruppe S-4) *PSV* gewertet wurden. Die 67 (1,1 %) Personen mit $\geq 5/9$ Punkten, die eine vorbestehende PS-Diagnose oder Einnahme von PS-Medikamenten angaben, ordneten wir in Gruppe S-5) *IPS* ein.

Die PS-Screenings mit 2/9, 3/9 oder 4/9 wurden zunächst mit Fokus auf die Komorbiditäten-Liste weiter ausgewertet: positive Angaben in den *Items* „Stuhl aufstehen“, „Gehen unsicher“, „Füße kleben“, „Knöpfe schwierig“ und „Schlurfen“ konnten bei 867 (14,9 %) Personen auch durch eine Arthrose/Arthritis erklärt werden und wurden somit nicht als V. a. PS gewertet. Es gab 240 (4,1 %) Personen, die eine Hypomimie angaben und bei denen gleichzeitig ärztlich eine Depression festgestellt worden war, sodass ihnen der Punkt für „Hypomimie“ wieder abgezogen wurde. Im letzten Schritt wurde die Somatisierungstendenz anhand der Summe des SCL-12 beurteilt.

Werte von 0-23 wurden von 4.576 (78,3 %) Personen erreicht, eine Summe größer oder gleich 24 im SCL-12 und keine anderen körperlichen Beschwerden hatten 58 (1,0 %) Personen, sodass wir diese der S-3) *SOMATISIERUNG* zuordneten. Aus dieser Gruppe konnten 19 Personen untersucht werden, von denen bei 5 Probanden auch nach der Untersuchung noch ein Verdacht auf eine Somatisierungsstörung bestand (siehe Seite 55). Aufgrund der geringen Fallzahl wird diese Gruppe im Weiteren vernachlässigt.

In der *Screening*-Gruppe S-2) *ANDERE* befanden sich am Ende dieser Auswertung 514 (8,7 %) Personen (siehe Abbildung 7). Geplant war, zur Untersuchung alle aus den Gruppen S-4) *PSV* und S-5) *IPS*, jeweils 50 aus S-2) *ANDERE* und S-3) *SOMATISIERUNG* sowie 100 aus S-1) *SYMPTOMFREI* einzuladen. Nach der Gruppeneinteilung waren für die Untersuchung ursprünglich 1.225 Personen in die Telefondatenbank eingetragen. Da nicht alle vorgesehenen Personen erreicht werden konnten, füllten wir die Telefondatenbank nach und nach auf, wodurch diese am Ende 1.375 Einträge enthielt (siehe Abbildung 6).



* 120 Fälle mussten ausgeschlossen werden, da sie mehr als zwei fehlende Antworten im PS-Screen zeigten und keine PS-Dx berichteten

Abbildung 7: Einteilung und Fallzahlen der Screening-Gruppen und Untersuchungs-Gruppen Die Screening-Einteilung wurde nach persönlicher Untersuchung re-evaluiert.

Klinische und demographische Eigenschaften

Bei den Teilnehmern der Bevölkerungsbefragung waren beide Geschlechter in etwa gleich häufig vertreten (49,2 % Männer). Das Durchschnittsalter unterschied sich innerhalb der Gruppen ($p < 0,001$): S-1) *SYMPTOMFREI* (62 ± 7 Jahre), S-2) *ANDERE* (65 ± 8 Jahre), S-3) *SOMATISIERUNG* (63 ± 8 Jahre), S-4) *PSV* (64 ± 8 Jahre) und S-5) *IPS* (68 ± 8 Jahre).

Das PS-9-Screening in der Bevölkerungsbefragung

Die im PS-9-Screening abgefragten Symptome wurden von den Teilnehmern unterschiedlich häufig berichtet. Mit 28,6 % wurde „Gehen unsicher“ in allen Gruppen am Häufigsten genannt (siehe Tabelle 6). Insgesamt waren Probanden mit zunehmendem Alter häufiger betroffen.

Bei der Betrachtung der *Screening*-Antworten in der Gruppe der Teilnehmer, die auch zur Untersuchung erschienen sind, fällt auf, dass bei diesen Personen alle Symptome insgesamt häufiger vorkamen (Vgl. Tabelle 5 und Tabelle 6).

Das PS-9-Screening und PS-Patienten

Eine PS-Diagnose lag nach eigenen Angaben bei 67 Personen (63,2 % Männer) vor, was einer Prävalenz von 1,2 % entspricht. Bei den 50- bis 60-Jährigen lag diese Prävalenz bei 0,5 % (80 % Männer) und bei den über 60-Jährigen bei 1,6 % (60,3 % Männer). Von den betroffenen Teilnehmern berichteten 33 Personen zum Zeitpunkt der Befragung PS-Medikamente einzunehmen. Für unsere Untersuchung konnten wir 26 Personen aus dieser Gruppe gewinnen. Die Hälfte dieser Patienten gab an, bereits PS-Medikamente einzunehmen, wobei wir die PS-Diagnose bei 12 von ihnen anhand der *UK Brain Bank* Kriterien bestätigen konnten. Zwei Personen unter ihnen erfüllten diese Kriterien zwar nicht, präsentierten in der Untersuchung aber PS-ähnliche Symptome und wurden deshalb die U-4) *PSV* eingeordnet. Vier Probanden waren nach dem PS-9-Screening in S-4) eingeordnet, erfüllten in der Untersuchung jedoch die Diagnosekriterien für ein PS, sodass nach der Untersuchung insgesamt 16 Personen aus der Bevölkerungsstichprobe in U-5) *IPS* eingruppiert waren.

Tabelle 5 Tabelle zeigt Häufigkeiten der einzelnen PS-9-Symptome im Vergleich der Alterskategorien aller *Screening*-Teilnehmer.

	50-59 Jahre		60-69 Jahre		70-80 Jahre	
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	weiblich
Probleme, vom Stuhl aufzustehen	189/898 (21%)	221/996 (22%)	224/1071 (21%)	281/1110 (25%)	174/673 (26%)	240/724 (33%)
Handschrift kleiner	72/897 (8%)	56/996 (6%)	83/1076 (8%)	75/1109 (7%)	119/677 (18%)	91/721 (13%)
Stimme leiser	56/901 (6%)	41/999 (4%)	76/1072 (7%)	53/1110 (5%)	77/874 (9%)	62/729 (9%)
Gehen unsicher	180/899 (20%)	223/995 (22%)	278/1069 (26%)	316/1109 (29%)	241/675 (36%)	318/726 (44%)
Freezing	117/900 (13%)	105/996 (11%)	133/1073 (12%)	132/1106 (12%)	110/672 (16%)	106/726 (15%)
Hypomimie	89/899 (10%)	67/996 (7%)	87/1068 (8%)	79/1111 (7%)	55/670 (8%)	26/723 (4%)
Tremor Arme/Beine	102/896 (11%)	64/994 (6%)	104/1065 (10%)	85/1109 (8%)	93/668 (14%)	93/726 (13%)
Probleme Knöpfe	90/898 (9%)	101/999 (10%)	141/1075 (13%)	168/1111 (15%)	140/672 (21%)	144/733 (20%)
Schlurfen	132/897 (15%)	132/867 (15%)	208/1069 (20%)	156/1110 (14%)	194/671 (29%)	162/729 (22%)

Tabelle 6 zeigt Häufigkeiten der einzelnen PS-9-Symptome im Vergleich der Alterskategorien derjenigen *Screening*-Teilnehmer, die zur persönlichen Untersuchung erschienen.

50-59 Jahre			60-69 Jahre		70-80 Jahre	
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	weiblich
Probleme, vom Stuhl aufzustehen	39/68 (57%)	39/71 (55%)	53/129 (41%)	59/133 (44%)	49/112 (44%)	46/88 (52%)
Handschrift kleiner	14/68 (21%)	12/72 (17%)	19/130 (15%)	21/132 (16%)	39/111 (35%)	19/89 (21%)
Stimme leiser	13/68 (19%)	11/72 (15%)	25/129 (19%)	15/133 (11%)	24/112 (21%)	18/91 (20%)
Gehen unsicher	36/68 (53%)	49/72 (68%)	66/130 (51%)	73/132 (55%)	66/112 (59%)	56/90 (62%)
Freezing	22/68 (32%)	26/72 (36%)	36/130 (28%)	44/133 (33%)	36/112 (32%)	21/91 (23%)
Hypomimie	16/68 (24%)	13/71 (18%)	27/130 (21%)	24/133 (18%)	17/112 (15%)	10/91 (11%)
Tremor Arme/Beine	23/68 (34%)	17/72 (24%)	30/130 (23%)	30/132 (23%)	31/111 (28%)	17/88 (19%)
Probleme Knöpfe	24/68 (35%)	25/71 (35%)	31/130 (24%)	47/133 (35%)	39/111 (35%)	32/91 (35%)
Schlurfen	27/67 (40%)	31/72 (43%)	57/130 (44%)	43/133 (32%)	56/112 (50%)	33/91 (36%)

Unter den 13 Studienteilnehmern, die eine Diagnose eines PS berichteten, aber keine Medikamente dafür einnahmen, erfüllte lediglich ein Patient die *UK Brain Bank* Kriterien. Zwei Personen unter ihnen wurden in die U-4) *PSV* eingeteilt, zwei weitere Personen zeigten in der persönlichen Untersuchung keine Symptome und wurden entsprechend in die Gruppe U-1) *SYMPTOMFREI* einsortiert. Bei sieben Personen konnten die Symptome auf andere Erkrankungen, wie z.B. sekundäres PS nach zentral-vaskulären Läsionen, essentieller Tremor oder auch Gelenkerkrankungen zurückgeführt werden, wodurch sie in U-2) *ANDERE* eingruppiert wurden. Im *Screening* gaben insgesamt 46 Personen ohne PS-Diagnose an, PS-Medikamente einzunehmen, wovon die Mehrzahl gleichzeitig ein *Restless-Legs-Syndrom* berichtete. In der persönlichen Untersuchung zeigte keiner dieser Personen ein IPS.

Das PS-9-Screening und PS-Verdacht

Durch das *Screening* erhielten wir 1.166 Personen in der S-4) *PSV*, von denen wir 373 Personen untersuchen konnten. Die Gruppierung als „*PSV*“ konnte anhand der neurologischen Untersuchung bei 68 Personen verifiziert werden. Die Mehrzahl der Probanden war falsch positiv *gescreent* worden und wurde daher im Anschluss an die neurologische Untersuchung in die U-1) bis U-3) einsortiert. Andersherum betrachtet setzte sich die nach neurologischer Untersuchung als *PSV*-evaluierte Gruppe zu vergleichbaren Anteilen aller *Screening*-Gruppen zusammen (Kasten et al., 2013).

Die Umverteilung der Probanden aus den *Screening*-Gruppen in die Untersuchungsgruppen nach der neurologischen Untersuchung wird im Detail in der Abbildung 8 dargestellt.

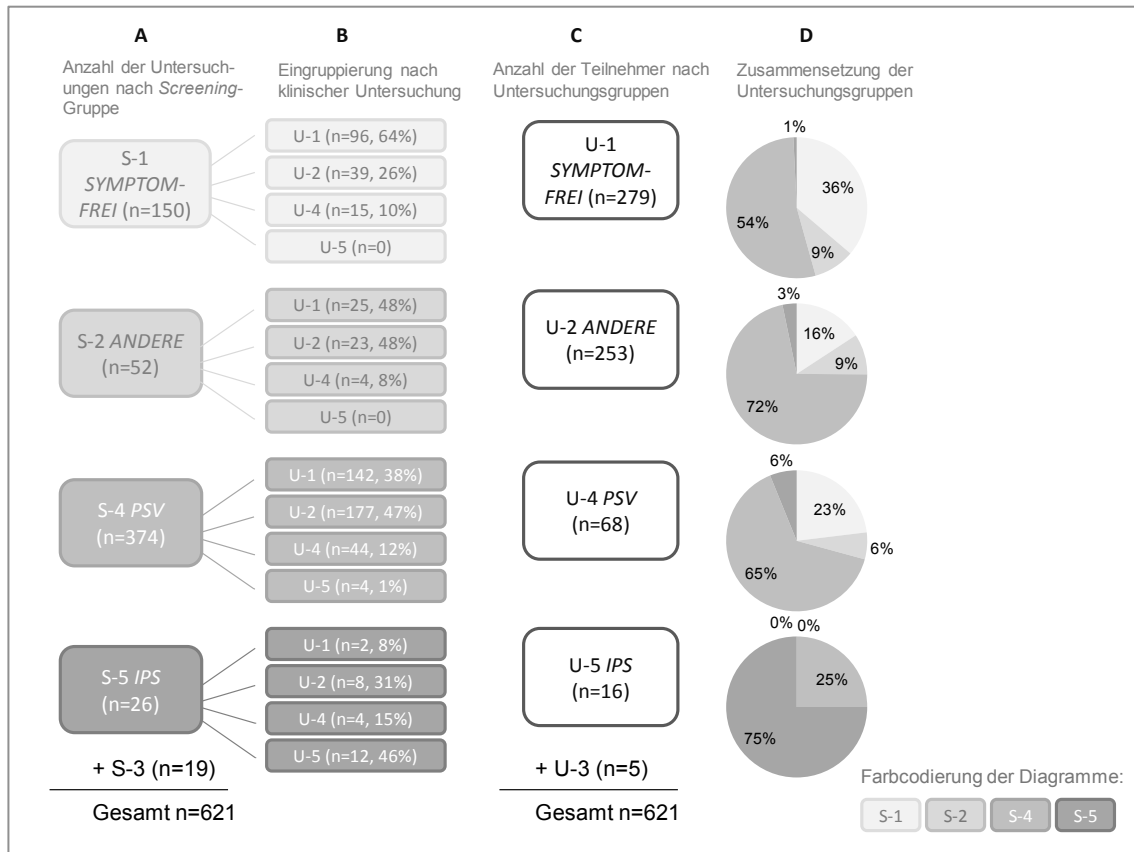


Abbildung 8 Einordnung der Probanden nach Screening und neurologischer Untersuchung. Die Spalten A und C enthalten die Anzahl der Probanden in den jeweiligen Screening-Gruppen S-1 bis S-5 bzw. der Untersuchungs-Gruppen U-1 bis U-5. Die Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen aus den Screening-Gruppen wird in B im Detail dargestellt. In D wird andersherum betrachtet die Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen aus den Screening-Gruppen in Kreisdiagrammen visualisiert. Die Gruppen S-3 und U-3 sind aufgrund der geringen Gruppengröße vernachlässigt. *Diese Abbildung ist modifiziert nach Kasten et al. (Kasten et al., 2013).*

Gesundheitsempfinden

Ihren Gesundheitszustand beschrieben 53,8 % aller Studienteilnehmer als „gut“ und 4,2 % als „schlecht“. Die Abbildung 9 zeigt die Angaben der S-5) IPS den übrigen Gruppen gegenübergestellt. Die Mehrheit (62,5 %) der Kontrollen S-1) bis S-4) schätzte ihren derzeitigen Gesundheitszustand gegenüber dem Vorjahr als „unverändert“ ein, 14,1 % als „besser“ und 23,4 % als „schlechter“, wohingegen bei den S-5) IPS 38,8 % keine Veränderung zum Vorjahr angaben, 46,2 % ginge es gesundheitlich schlechter und 14,9 % besser als im Vorjahr.

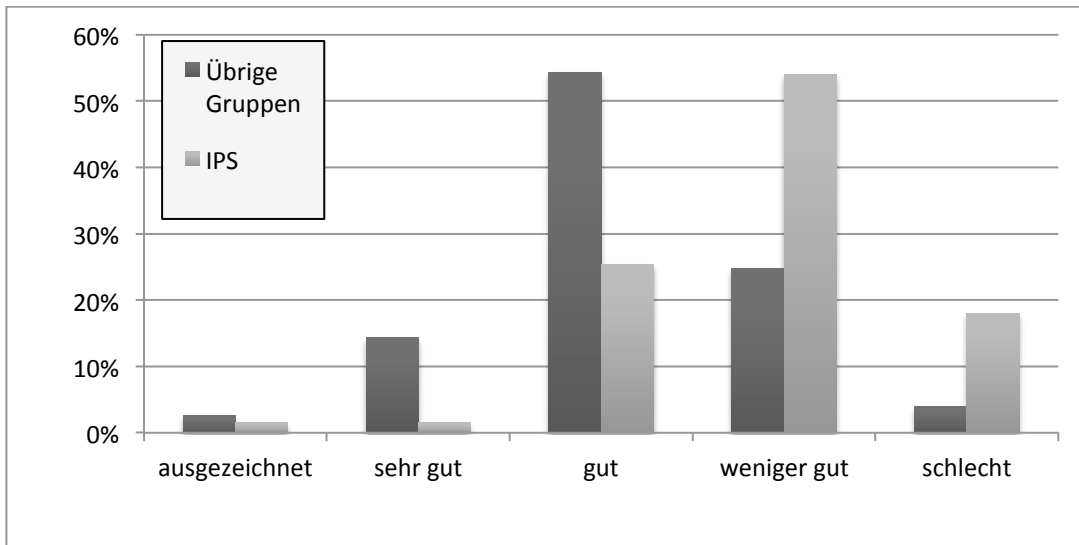


Abbildung 9 Gesundheitsempfinden Der Gesundheitszustand wird in der Gruppe S-5) *IPS* im Vergleich zu den übrigen Gruppen deutlich schlechter empfunden ($p < 0,001$).

3.3. Untersuchungsgruppen

Studienteilnehmer

Nach der *Screening*-Einteilung versuchten wir 1.375 Personen telefonisch zu kontaktieren, von denen wir 1.097 erreichten und 797 zu einem Termin einbestellen konnten. Durch die Bevölkerungsbefragung erhielten wir 621 Untersuchungsteilnehmer. Zwei Personen verließen das Untersuchungs-*Setting* vorzeitig, sodass uns Untersuchungen von 619 Personen vorliegen, davon 305 Frauen; $65,4 \pm 7,2$ Jahre und 314 Männer; $66,2 \pm 7,5$ Jahre alt.

Aus der neurologischen Sprechstunde für Bewegungsstörungen konnten wir 30 PS-Patienten für unsere Studie gewinnen, darunter 11 Frauen; $62,9 \pm 9,2$ Jahre und 19 Männer; $65,6 \pm 11,3$ Jahre alt.

Aus dem Geriatriezentrum Deutsches Rotes Kreuz nahmen 7 Patienten teil, davon 6 Frauen; $76,3 \pm 3,5$ Jahre und 1 Mann 79,6 Jahre alt.

Zusätzlich willigten 24 Patienten aus der GENEPARK-Studie ein, an einer Untersuchung teilzunehmen, darunter 6 Frauen; $65,4 \pm 8,5$ Jahre und 16 Männer; $69,5 \pm 7,2$ Jahre.

Die Einteilung in klinische Diagnosegruppen

Die Einteilung in die fünf klinischen Diagnosegruppen erfolgte entsprechend oben dargestelltem Diagnosebogen durch den untersuchenden Arzt.

Wenn nicht explizit darauf hingewiesen ist, beschreiben im Folgenden die Bezeichnungen der Gruppeneinteilungen (*SYMPTOMFREI* bis *IPS*) immer die Gruppierung U-1) bis U-5), die sich aus der neurologischen Untersuchung ergab.

Klinische und demographische Eigenschaften

279 Studienteilnehmer ($64,1 \pm 7,1$ Jahre) zeigten im UPDRS III < 3 Punkte sowie keinen klinischen Anhalt für V. a. PS und wurden somit als gesunde Kontrollen der Diagnose-Gruppe *SYMPTOMFREI* zugeordnet. In Diagnose-Gruppe *ANDERE* wurden 253 Personen ($67,3 \pm 7,1$ Jahre) und in *PSV* 69 Personen ($65,9 \pm 7,2$ Jahre) eingeordnet. Die Gruppe *IPS* umfasste 77 Personen ($68,5 \pm 9,3$ Jahre), wovon wir bei 3 Patienten erstmalig die Diagnose eines PS stellten. Wie erwartet, waren männliche Studienteilnehmer häufiger von PS betroffen als weibliche (siehe Tabelle 7). Das mittlere Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr betrug $2,6 \pm 1,9$. Patienten höheren Alters hatten tendenziell höhere Krankheitsstadien ($p=0.055$): So wiesen Patienten im Alter von 50-59 Jahren ein mittleres Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr von $1,4 \pm 1,1$; die 60-69-Jährigen von $2,8 \pm 1,9$ und die über 70-Jährigen von $3,1 \pm 2,0$ auf.

Da nach der klinischen Gruppeneinteilung *SOMATISIERUNG* lediglich 5 Personen ($63,1 \pm 9,0$ Jahre) umfasste, wird nachfolgend nicht mehr auf diese Gruppe eingegangen.

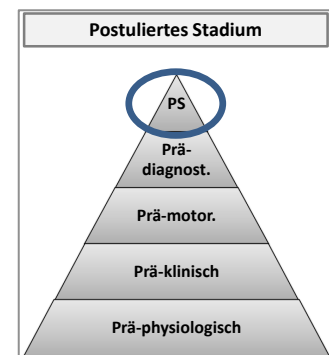
Angaben zu einer positiven Familienanamnese eines PS haben wir von 637 Personen, während 40 Probanden keine Angaben machten. Insgesamt besaßen hatten 61 Personen ein Familienmitglied ersten oder zweiten Grades, das an einem PS erkrankt war. Davon waren 18 Personen in *SYMPTOMFREI*, 20 in *ANDERE*, 6 in *PSV* und 17 in *IPS*.

Tabelle 7: Eigenschaften der Untersuchungsteilnehmer

	<i>SYMPTOM-FREI</i>	<i>ANDERE</i>	<i>SOMATI-SIERUNG</i>	<i>PSV</i>	<i>IPS</i>	Gesamt
Männlich (N=)	138	121	1	43	47	350
Alter ± SD	64,6 ± 6,9	67,4 ± 7,6	77,0 ± 0	66,2 ± 7,2	69,5 ± 9,5	66,4 ± 7,7
% von Gesamt	42,6 %	37,3 %	0,3 %	13,3 %	6,5 %	51,4 %
Weiblich (N=)	141	132	4	25	30	332
Alter ± SD	63,8 ± 7,4	67,2 ± 6,7	59,6 ± 5,1	65,4 ± 7,4	67,0 ± 9,0	65,5 ± 7,4
% von Gesamt	45,0 %	42,2 %	1,3 %	8,0 %	3,5 %	48,6 %
Gesamt	279	253	5	68	77	682

3.4. Diagnostische Phase:

Im Folgenden werden ausgewählte *Items* der UPDRS-Skala zwischen den Kontrollgruppen und den PS-Patienten verglichen.



UPDRS II: Aktivitäten des täglichen Lebens

Die Mehrzahl (86,4 %) der Studienteilnehmer bemerkte im Durchschnitt aller abgefragten *Items* keine Beeinträchtigung hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens. Am ehesten wurden leichte bis höhergradige Schwierigkeiten in der *IPS*-Gruppe bemerkt und betrafen die folgenden Aktivitäten:

➤ Sprache

In der Gruppe der *IPS* gaben 43,2 % leichte und 31,1 % mäßige bis starke Beeinträchtigungen der Sprache an, während 94,6 % der Teilnehmer der übrigen Gruppen keine Probleme berichten.

➤ Anziehen

Während 82,8 % aller Studienteilnehmer keine Probleme angaben, ist auffällig, dass 73,0 % der Gruppe *IPS* das Anziehen Schwierigkeiten bereite, wobei 48,6 % etwas langsamer sind; 20,3 % gelegentlich und 4,1 % sogar beträchtliche Hilfe benötigen. Aus der Gruppe *PSV* gaben 6,1 % an, sich etwas langsamer anzuziehen. Auch 13,5 % der Gruppe *ANDERE* gaben an, langsamer beim Ankleiden zu sein, wobei 4,5 % gelegentlich auch Hilfe benötigten.

➤ Laufen

Keine Schwierigkeiten beim Laufen hatten 72,5 % der Studienteilnehmer. Insgesamt gaben 19,2 % leichte, 6,5 % mäßige Schwierigkeiten und 1,5 % eine schwere Gehstörung an. Am häufigsten Probanden aus *IPS* (79,2 %) und *ANDERE* (35,1 %), gefolgt von jenen aus *PSV* (18,8 %).

Den Gruppenvergleich der Beschwerden zeigt Abbildung 10.

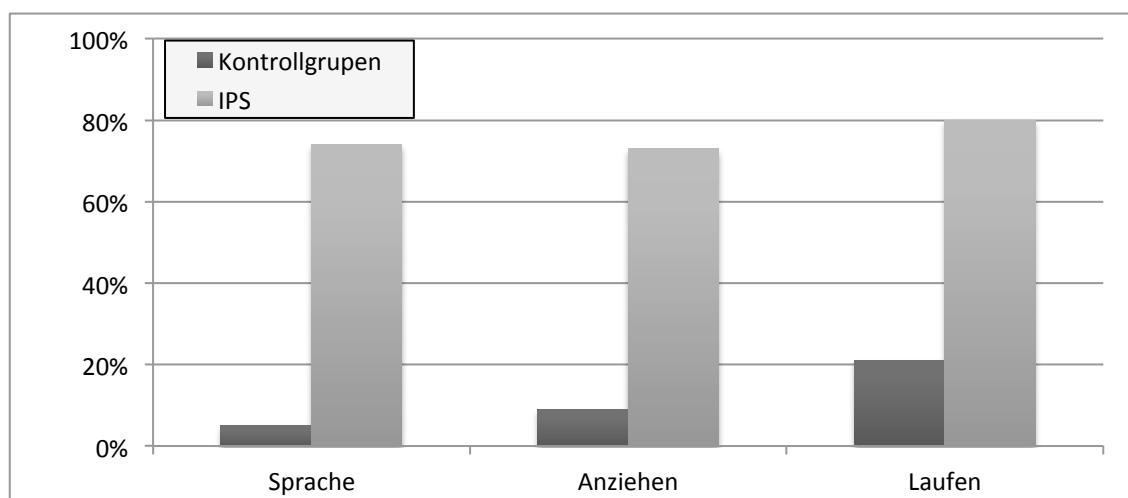


Abbildung 10 Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens. PS-Patienten sind häufiger betroffen.

UPDRS III: Motorische Untersuchung

Der UPDRS III liegt von 669 Studienteilnehmern vollständig vor. Die Häufigkeiten der Kardinalsymptome unterschieden sich zwischen den Diagnosegruppen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Kardinalsymptome im Gruppenvergleich

	<i>SYMPTOM-FREI</i>	<i>ANDERE</i>	<i>PSV</i>	<i>IPS</i>	Total	p-Wert (χ^2)
Ruhetremor	0 (0%)	16 (6,4%)	11 (16,2%)	42 (56,0%)	69 (10,2%)	<0,001
Rigor	3 (1,1%)	13 (5,4%)	19 (29,2%)	64 (83,1%)	99 (14,6%)	<0,001
Bradykinese	5 (1,8%)	53 (20,9%)	22 (32,4%)	66 (85,7%)	146 (21,5%)	<0,001
Posturale Instabilität	31 (11,1%)	113 (44,7%)	32 (46,4%)	59 (76,6%)	235 (34,6%)	<0,001

Einzelne Kardinalsymptome, insbesondere posturale Instabilität und Bradykinese, traten in unterschiedlicher Ausprägung auch bei Probanden ohne PS auf (siehe Abbildung 11). Differenzierter betrachtet waren die Symptome in den Kontrollgruppen meist schwach ausgeprägt und traten eher isoliert auf.

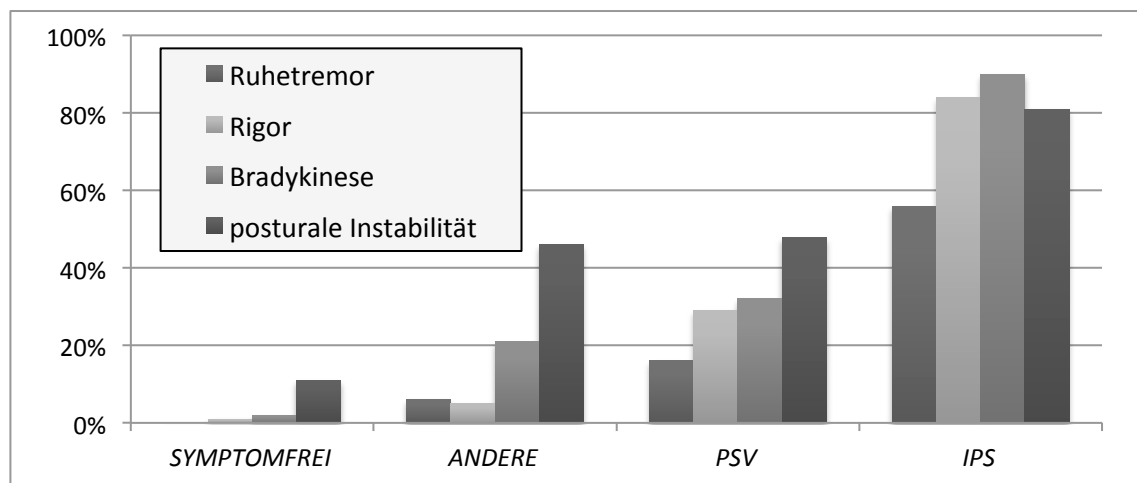


Abbildung 11 Kardinalsymptome im Gruppenvergleich

➤ **Posturale Instabilität:**

Insgesamt wiesen 235 Studienteilnehmer eine posturale Instabilität auf (siehe Tabelle 8). Darunter zeigten 177 (26,1 %) als Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern eine Retropulsion, konnten aber ohne Hilfe wieder ausgleichen. Unter denen, die die Retropulsion noch ausgleichen konnten, waren *IPS* (n=35; 47,9 %), *PSV* (n=31; 46,3 %) und *ANDERE* (n=79; 32,0 %) unterschiedlich häufig betroffen. Eine fehlende Haltungsreaktion war bei 50 (7,3 %) Studienteilnehmern festzustellen, wobei hier besonders die Gruppen *ANDERE* (n=27; 10,9 %) und *IPS* (n=21; 28,8 %) betroffen waren.

➤ **Bradykinese:**

Die Bradykinese war bei 146 Studienteilnehmern zu finden. Eine minimale Verlangsamung konnte bei 96 (14,3 %) Studienteilnehmern festgestellt werden, wobei am häufigsten Teilnehmer der *IPS* (n=29; 39,2 %), des *PSV* (n=19; 27,9 %) und der *ANDEREN* (n=43; 17,2 %) betroffen waren. Eine leichte Verlangsamung zeigten 37 (5,5 %) der Studienteilnehmer. Vorrangig betroffen waren *IPS* (n=26; 35,1 %) und *ANDERE* (n=8; 3,2 %). Höhergradige Bradykinese war selten: Lediglich 11 PS-Patienten (13,5 %) waren mäßig verlangsamt oder bewegungsarm.

➤ **Ruhetremor und Rigor:**

Die Kardinalsymptome Ruhetremor (n=69; 10,3 % der Teilnehmer) und Rigor (n=96; 14,3 % der Teilnehmer) waren tendenziell seltener zu finden und betrafen eher die *IPS*-Gruppe: So kommen Tremor bzw. Rigor bei 42 (54,5 %) bzw. 64 (83,1 %) der *IPS* und bei 11 (16,4 %) bzw. 19 (28,3 %) des *PSV* vor.

UPDRS IV: Komplikationen der Behandlung

Dieser Teil des UPDRS wurde nur für die PS-Erkrankten ausgefüllt und liegt für 40 Patienten vor. Als besonders häufige Komplikation der Therapie wurde von 24 Patienten (60 %) Schlafstörungen genannt. On/Off-Fluktuationen (n=10; 25 %) und Dyskinesien (n=9; 22,5 %) traten weniger häufig auf.

3.5. Prä-diagnostische Phase:

MPZ und weitere PS- Faktoren

Da es keine einheitliche Definition für MPZ gibt, werden im Folgenden verschiedene Definitionsansätze miteinander verglichen. „Liberale-MPZ“, definiert als UPDRS-III-Summe ≥ 1 Punkt, waren bei 84,5 % aller Studienteilnehmer und nach Ausschluss der *IPS* noch bei 72,3 % zu finden. „Strenge-MPZ“, definiert mit ≥ 2 Punkten in der UPDRS-III-Summe, wiesen 76,3 % (58,7 % ohne *IPS*) auf. „Kardinale MPZ“, definiert als ≥ 1 Punkt in mindestens einem der UPDRS-III *Items* 20 (Ruhetremor), 22 (Rigor), 30 (posturale Instabilität) oder 31 (Bradykinese), waren bei rund 2/3 der Studienteilnehmer (40,3 % ohne *IPS*) zu finden. Bei Betrachtung der „Klassischen MPZ“, definiert mit ≥ 1 Punkt in einem der klassischen Kardinalsymptome Ruhetremor, Rigor oder Bradykinese, wiesen 48,3 % der Teilnehmer (21,0 % ohne *IPS*) milde Symptome auf (vgl. Tabelle 9 und Abbildung 12).

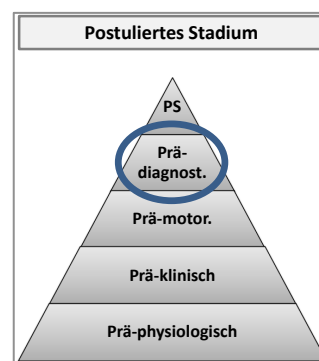


Tabelle 9 Verschiedene MPZ-Definitionen im Gruppenvergleich

	<i>SYMPTOMFREI</i>	<i>ANDERE</i>	<i>PSV</i>	Total	p-Wert (χ^2)
Liberale MPZ	125 (45,8%)	219 (98,6%)	57 (95%)	401 (72,3%)	<0.001
Strenge MPZ	74 (27,1%)	199 (89,6%)	53 (88,3%)	326 (58,7%)	<0.001
Kardinale MPZ	37 (13,5%)	147 (59,8%)	54 (78,2%)	238 (40,3%)	<0.001
Klassische MPZ	8 (2,9%)	75 (30,7%)	40 (59,7%)	123 (21,0%)	<0.001

Vergleicht man die verschiedenen Definitionsansätze innerhalb der Gruppen, so fällt auf, dass geringe motorische Symptome („liberale MPZ“) auch 125 (46 %) der Personen aus *SYMPTOMFREI* aufwiesen (siehe Tabelle 9). Interessanterweise hatten mit dieser Definition fast alle Teilnehmer aus der Gruppe *ANDERE* (n=219; 99 %) ebenfalls MPZ und lagen damit noch über dem Durchschnitt der *PSV* (n=57; 95 %, p=0,082). Bei „strengen MPZ“ wurde dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen geringer (90 % vs. 88 %;

$p=0,77$). Betrachtet man die Definitionen, die sich auf Kardinalsymptome der PS beschränken („kardinale MPZ“), so waren *PSV* (78 %) signifikant häufiger betroffen als *ANDERE* (60 %; $p=0,005$). Dieser Kontrast stellte sich in der noch engeren Definition „klassische MPZ“ noch stärker dar (*PSV* 60 % vs. *ANDERE* 31 %; $p<0,001$).

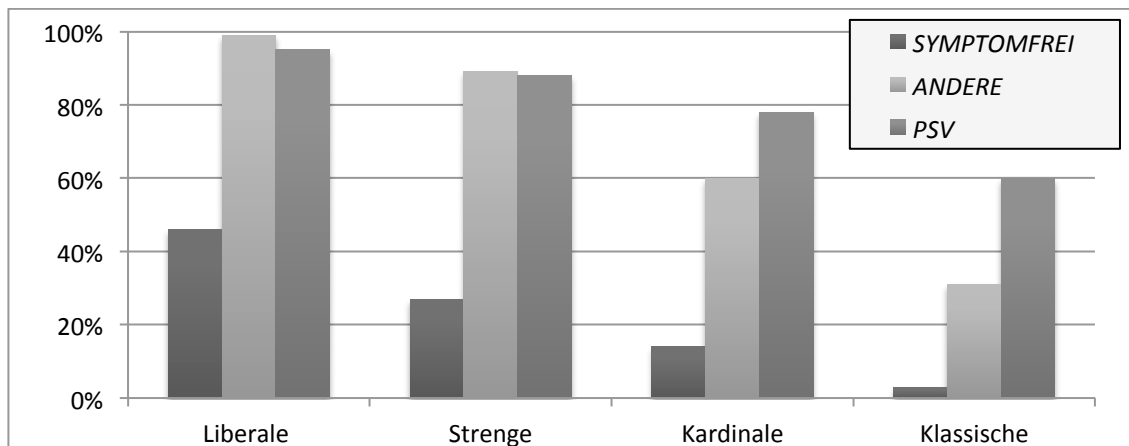


Abbildung 12 Unterschiedliche Definitionen der MPZ Die stärkste Kontrastierung zwischen *PSV* und den übrigen Kontrollgruppen wird durch die Definitionen „kardinale MPZ“ und „klassische MPZ“ erreicht.

Asymmetrie der Symptome

Die Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Symmetrie von Symptomen ($p<0,001$). Am ehesten war wie erwartet Gruppe *IPS* betroffen (75,7 %), gefolgt von Gruppe *PSV* (44,4 %). Auch in *ANDERE* zeigten rund 1/3 der Probanden noch einen Seitenunterschied von ≥ 2 Punkten. In *SYMPTOMFREI* war diese Anzahl auf 2,9 % der Teilnehmer beschränkt. Die Abbildung 19 (siehe Seite 69) visualisiert diese Ergebnisse im Gruppenvergleich mit denen der TCS und des B-SIT.

Tabelle 10 Asymmetrie der Symptome im Gruppenvergleich

	<i>SYMPTOM-FREI</i>	<i>ANDERE</i>	<i>PSV</i>	<i>IPS</i>	Gesamt
Asymmetrie, n (x %)	8 (2,9 %)	67 (28,8 %)	28 (44,4 %)	56 (75,7 %)	159 (24,7 %)
Konfidenzintervall (95 %)	1,3% - 5,8%	23,3% - 34,9%	32,8% - 56,7%	64,7% - 84,1%	21,5% - 28,2%
Gesamt, n	274	233	63	74	644

Veränderungen der Handschrift

Im UPDRS II beurteilten 83,7 % aller Studienteilnehmer ihre Handschrift als normal. Etwas langsamer schrieben nach Eigenaussage 10,9 % der Befragten; darunter 37,8 % aus *IPS*; 12,1 % aus *PSV* und 11,5 % aus *ANDERE*. Höhergradige Schriftveränderungen gaben 2,9 % aus *ANDERE* und 16,1 % aus *IPS* an. Diese Tendenz konnte bei den Auswertungen des Schriftbildes „Die Wellen schlagen hoch.“ nicht reproduziert werden:

Es wurden 644 Schriftproben dokumentiert und ausgewertet. Die meisten (94,9 %) Proben wurden dabei als unauffällig eingestuft. Mikrografie (siehe exemplarisch Abbildung 13) zeigte sich in 11 Schriftbildern (1,7 %), darunter waren zwei Probanden (0,7 %) aus *SYMPTOMFREI*, drei (1,2 %) aus *ANDERE*, einer (1,5 %) aus *PSV* und fünf (15,6 %) aus *IPS*. Ein fragliches Schriftbild zeigte sich bei 22 Studienteilnehmern (3,4 %), wovon die meisten (n=10) der Gruppe *ANDERE* zugeteilt waren, gefolgt von *SYMPTOMFREI* (n=7) und *IPS* (n=4).

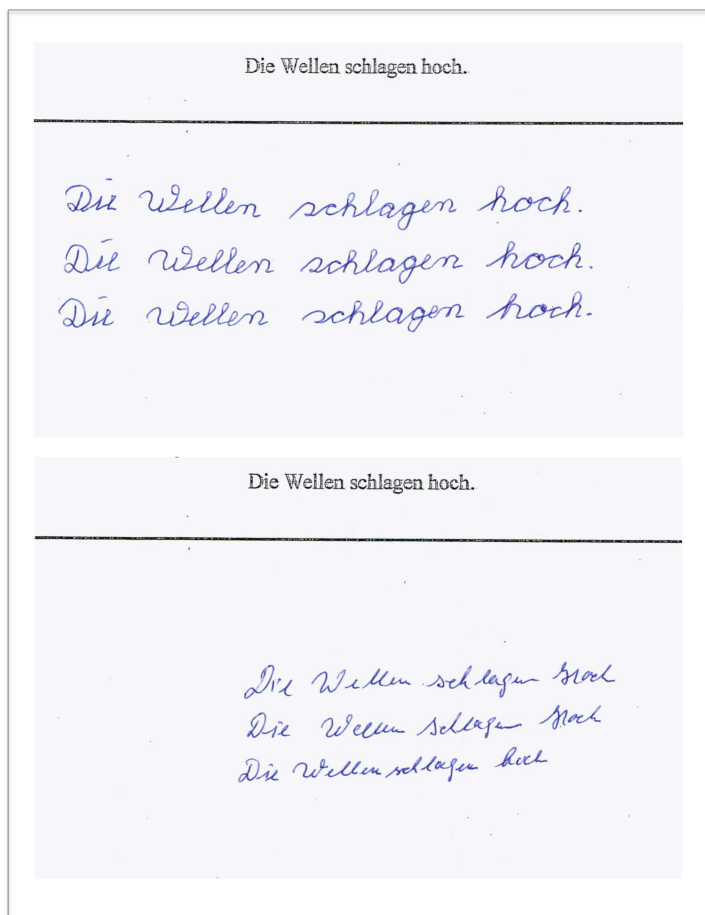


Abbildung 13: Schriftprobe „Die Wellen schlagen hoch.“
Hier ist exemplarisch ein normales Schriftbild (oben) der Mikrografie (unten) gegenübergestellt.

Archimedes-Spirale

Die Archimedes-Spiralen liegen von 612 (90,4 %) Studienteilnehmern vor, darunter 564 (92,2 %) Rechtshänder, 20 (3,3 %) auf rechts Umgelernte, 18 (2,9 %) Linkshänder und 8 (1,3 %) beidseits Trainierte. Bei den Bewertungen der Spiralen gab es zwischen den Untersuchern signifikante Unterschiede (χ^2 , $p < 0,001$), die sich in der Betrachtung der Mittelwerte nur gering widerspiegeln: Während die nicht-dominante Seite von den Untersuchern im Schnitt mit $1,11 \pm 1,31$ bzw. $1,11 \pm 1,28$ auf der *Rating*-Skala bewertet wurde, unterschied sich ihr Mittelwert bei der dominanten Seite: Hier bewertete der eine Untersucher die Archimedes-Spiralen mit $0,86 \pm 1,58$ Punkten, während sie vom zweiten mit $0,90 \pm 1,65$ bewertet wurden. Um eine möglichst hohe Sensitivität für eventuelle Veränderungen zu erreichen wurde für folgende Betrachtungen die jeweils schlechteste Bewertung verwendet.

Tremor war am häufigsten bei *IPS* zu finden (32,3 %) und trat ungefähr gleich häufig in *PSV* (23,3 %) und *ANDERE* (23,5 %) auf. Die Ergebnisse der Untersuchungsgruppen unterschieden sich signifikant voneinander ($p < 0,001$), ebenso die der dominanten versus nicht-dominanten Seite ($p < 0,001$). Dabei zeichneten die Teilnehmer mit der nicht-dominanten Hand eher zitterige Linien. Betrachtete man die dominante Hand, so wurde am häufigsten leichter Tremor festgestellt (46,2 %), seltener (4,9 %) wiesen die Probanden höhergradige Schwierigkeiten beim Zeichnen der Spiralen auf. Dabei waren besonders *IPS* (12,3 %) *ANDERE* (9,4 %) und *PSV* (6,4 %) betroffen. Bei der nicht-dominanten Hand zeigen nur 21,1 % der Teilnehmer keine Schwierigkeiten, wohingegen 59,9 % leichten, 14,7 % mittelgradigen und 1,7 % stärkeren Tremor aufweisen (siehe exemplarisch Abbildung 14). Schwierigkeiten im Maße der letztgenannten zeigten besonders *IPS* (32,3 %), wohingegen *ANDERE* (22,0 %) und *PSV* (20,7 %) ähnliche Ergebnisse erzielten.

Männer und Frauen unterschieden sich in ihren Fähigkeiten, die Spiralen zu zeichnen nur in *ANDERE* ($p = 0,024$) signifikant voneinander, wobei die Männer (20,8 %) stärkere Probleme beim Zeichnen aufwiesen als die Frauen (15,7 %).

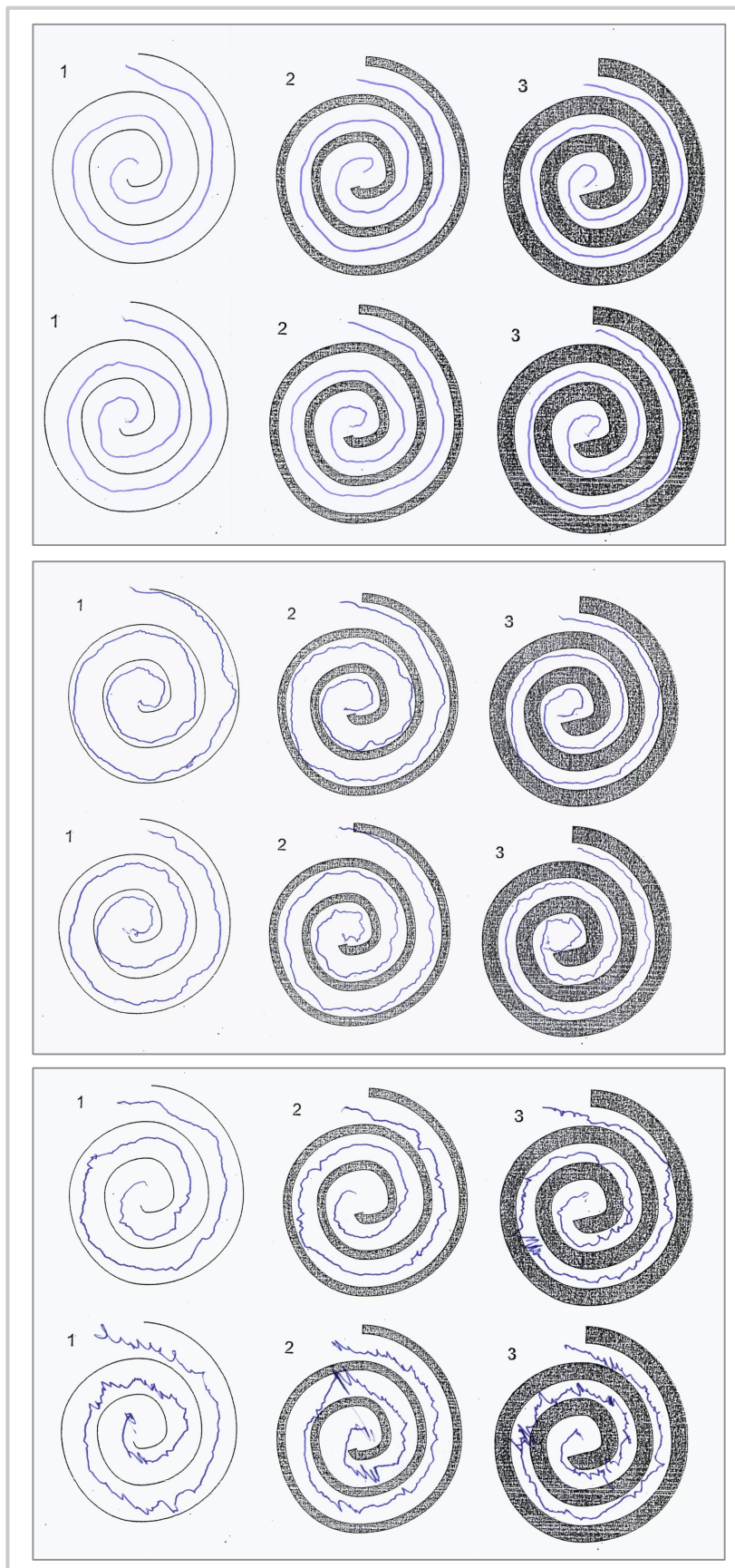


Abbildung 14:
Archimedes-Spiralen

Hier ist exemplarisch ein normales Ergebnis (oben), einem mittelgradigen Tremor (mitte) und einem stärker ausgeprägten Tremor (unten) gegenübergestellt. Die Probanden waren Rechtshänder. Die jeweils oberen drei Spiralen entsprechen der Nachzeichnung mit der dominanten Hand.

Tabelle 11 Ergebnisse der Archimedes-Spiralen nach Diagnosegruppen, Händigkeit und Geschlecht. ☞ Bitte zu beachten: * bezeichnet statistisch signifikanten Gruppenunterschied ($p < 0,05$).

	<i>SYMPTOM-FREI</i>	<i>ANDERE</i>	<i>PSV</i>	<i>IPS</i>	Gesamt
Dominante Seite:	154	89	19	8	270
Normal	(56,0 %)	(36,8 %)	(30,2 %)	(25,8 %)	(44,2 %)
Leichter Tremor	110	116	37	19	282
	(40,0 %)	(47,9 %)	(58,7 %)	(61,3 %)	(46,2 %)
Mittelgradiger Tremor	4	15	2	4	25
	(1,5 %)	(8,2 %)	(3,2 %)	(12,9 %)	(4,1 %)
Stärkerer Tremor	0	3	2	0	5
		(1,2 %)	(3,2 %)		(0,8 %)
Nicht-dominante Seite:	69	46	9	4	128
Normal	(25,1 %)	(19,4 %)	(14,3 %)	(12,9 %)	(21,1 %)
Leichter Tremor	177	130	39	17	363
	(64,4 %)	(54,9 %)	(61,9 %)	(54,8 %)	(59,9 %)
Mittelgradiger Tremor	24	45	13	7	89
	(8,7 %)	(19,0 %)	(20,6 %)	(22,6 %)	(14,7 %)
Stärkerer Tremor	0	7	0	3	10
		(3,0 %)		(9,7 %)	(1,7 %)
Tremor vorhanden	24	53	14	10	101
	(9,0 %)	(23,5 %)	(23,3 %)	(32,3 %)	(17,1 %)
Männlich	12	33	10	7	62
	(9,2 %)	(30,0 %)	(27,0 %)	(35,0 %)	(20,8 %)
Weiblich	12	20	4	3	39
	(8,8 %)	(17,2 %)	(17,0 %)	(27,3 %)	(15,7 %)
Signifikanz im Geschlechtervergleich, p-Wert	0,908	0,024*	0,391	0,660	< 0,001*

PS-assoziierte Faktoren in verschiedenen Alterskategorien

Werden die Häufigkeiten einzelner Faktoren nicht nach Diagnosegruppen sondern in verschiedenen Alterskategorien betrachtet, so fällt auf, dass mit zunehmendem Alter alle Faktoren häufiger auftraten (siehe Tabelle 12). Tendenziell unterschieden sich die Frauen nicht von den Männern (χ^2 , $p > 0,05$), waren aber in der 50-59 Jahre Altersgruppe seltener von liberalen MPZ ($p = 0,024$) und in der 70-80 Jahre Altersgruppe seltener von Rigor betroffen ($p = 0,05$) (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12 PS-assoziierte Faktoren nach Alter und Geschlecht 📌 Bitte zu beachten: Fallzahlen enthalten auch PS-Patienten. *bezeichnet statistisch signifikanten Gruppenunterschied ($p < 0,05$).

	50-59 Jahre		60-69 Jahre		70-80 Jahre	
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
Anzahl, n	63	76	149	140	127	106
Rigor	10 (16%)	5 (7%)	20 (13%)	12 (9%)	34 (27%)*	17 (16%)*
Ruhe-tremor	3 (5%)	6 (8%)	13 (9%)	6 (4%)	25 (20%)	15 (14%)
Brady-kinese	12 (19%)	11 (15%)	25 (17%)	22 (16%)	40 (32%)	30 (28%)
Posturale Instabilität	12 (19%)	13 (18%)	45 (30%)	43 (31%)	68 (54%)	48 (45%)
Gang	10 (16%)	12 (14%)	29 (19%)	27 (19%)	39 (31%)	35 (33%)
Liberaler MPZ	41 (65%)*	36 (47%)*	99 (66%)	94 (67%)	106 (84%)	87 (82%)
Strenge MPZ	32 (51%)	30 (40%)	82 (55%)	73 (52%)	94 (74%)	78 (74%)
Kardinale MPZ	24 (38%)	23 (30%)	62 (42%)	56 (40%)	80 (63%)	60 (57%)
Klassische MPZ	16 (25%)	15 (20%)	37 (25%)	28 (20%)	56 (44%)	40 (37%)
Asymmetrie der Symptome	13 (21%)	16 (21%)	34 (23%)	28 (20%)	33 (26%)	35 (33%)
Handschrift	7 (11%)	8 (11%)	17 (11%)	16 (11%)	32 (25%)	27 (26%)
[fragliche] Mikrografie	0 [1 (2%)]	0 [3 (4%)]	2 (1%) [0]	2 (1%) [0]	5 (4%) [6 (5%)]	2 (2%) [1 (0,9%)]
≥ mittelgradiger Tremor in Spirale	2 (3%)	1 (1%)	9 (6%)	8 (6%)	9 (7%)	3 (3%)

Bei der Betrachtung der Summe einzelner kardinaler MPZ nach Alterskategorien fällt auf, dass motorische PS- Faktoren mit zunehmendem Alter ansteigen (Tabelle 12). Dabei sind drei und mehr dieser Faktoren in der Altersgruppe der 50-59 Jährigen eher selten (6 %) und betreffen die über 70-Jährigen häufiger (19 %) (Abbildung 15).

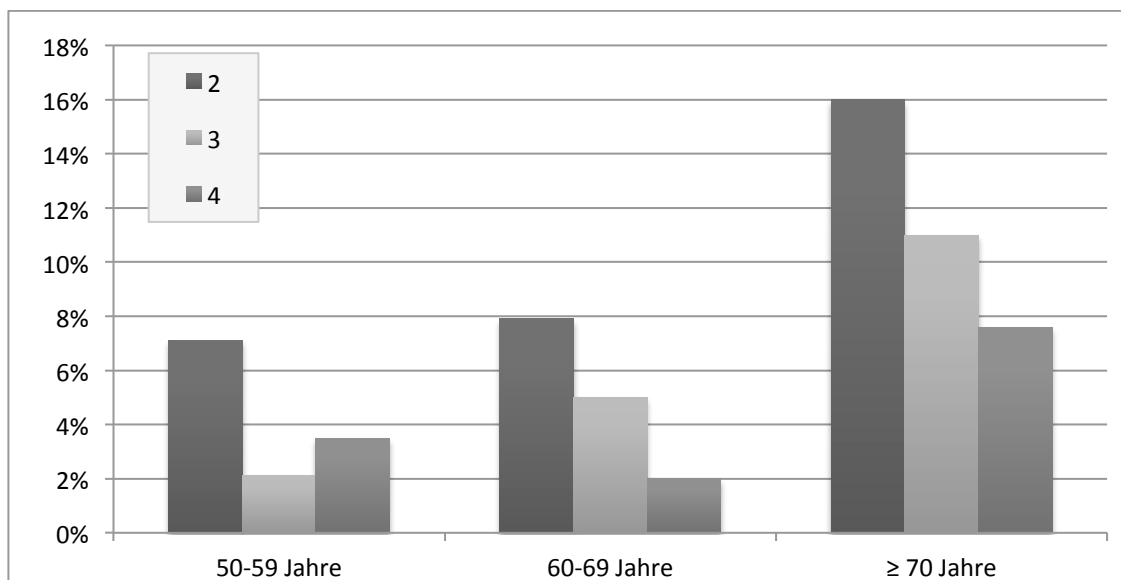
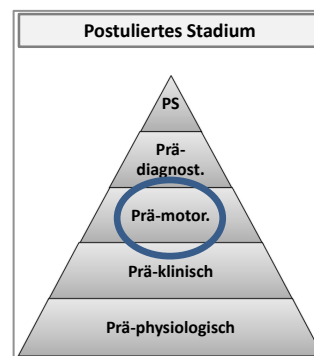


Abbildung 15 Summe der kardinalen MPZ nach Alterskategorien Die Anzahl der Faktoren steigt mit zunehmendem Alter. ☞ Bitte zu beachten: Fallzahlen enthalten auch PS-Patienten.

Insgesamt sind sowohl liberale als auch strenge MPZ in unserer Kohorte besonders im Alter häufig zu finden. Nach diesen Definitionen sind von motorischen Beeinträchtigungen am häufigsten Probanden aus *ANDERE* betroffen, überraschenderweise jedoch auch rund ein Drittel der Personen aus *SYMPTOMFREI*, obwohl diese nach ausführlicher neurologischer Untersuchung als motorisch „gesund“ eingestuft worden waren. *PSV* und *ANDERE* waren nach Beschränkung auf kardinale und klassische MPZ stärker voneinander zu trennen. Hier kristallisierte sich *PSV* anhand der fokussierten Definitionen als Gruppe heraus, die signifikant häufiger von den PS-spezifischen motorischen Zeichen betroffen war. Dies verdeutlicht, dass *ANDERE* zwar häufiger als *PSV* allgemeine motorische Einschränkungen hatten, doch Letztere bei der Beschränkung auf PS-Kardinalsymptome deutlicher von Ersteren abzugrenzen waren. Den größten Gruppenunterschied zwischen *PSV* und *ANDERE* erbrachte die Definition der klassischen MPZ.

3.6. Prä-motorische Phase: Geruchsidentifikationstest im Gruppenvergleich



Den B-SIT konnten wir mit 661 Studienteilnehmern durchführen. Bei 16 Personen war dies aus verschiedenen Gründen, wie z. B. „durch Operation verlorener Geruchssinn“ oder „starke Erkältung“, nicht oder nur unvollständig möglich. Aus den normativen Daten wurden die Testergebnisse des B-SIT nach Alter und Geschlecht in Perzentilen bestimmt. Frauen erreichten im Mittel bessere Werte als Männer ($p=0,012$), waren nach Perzentilen beurteilt jedoch häufiger von einem auffälligen Geruchssinn betroffen. Einen defizitären Geruchssinn, definiert anhand der ≤ 15 . Perzentile, zeigten eher die jüngeren Studienteilnehmer als die älteren ($p<0,001$), wohingegen die älteren geringere Summen-Scores erreichten ($p<0,001$). Insgesamt hatten 465 (70,4 %) Studienteilnehmer einen normalen Geruchssinn, wohingegen 196 (29,7 %) unter der 15. Perzentile lagen und somit einen auffälligen Geruchssinn aufwiesen (Tabelle 13).

Tabelle 13 Ergebnisse des B-SIT nach Alterskategorien; Anzahl (n), Standardabweichung (SD), Fortsetzung auf Seite 63.

	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-80 Jahre
Männlich; n	59	146	124
B-SIT-Score $\pm$ SD	9,08 $\pm$ 2,18	8,96 $\pm$ 2,07	7,74 $\pm$ 2,88
B-SIT Perzentile $\pm$ SD	31,5 $\pm$ 25,9	38,0 $\pm$ 24,5	42,1 $\pm$ 29,5
B-SIT auffällig; n (%)	22 (37,3 %)	35 (23,9 %)	24 (19,4 %)
Weiblich; n	77	140	104
B-SIT-Score $\pm$ SD	9,51 $\pm$ 2,03	9,35 $\pm$ 1,94	8,88 $\pm$ 2,24
B-SIT Perzentile $\pm$ SD	31,9 $\pm$ 28,0	34,5 $\pm$ 29,3	48,3 $\pm$ 29,3
B-SIT auffällig; n (%)	33 (42,9 %)	60 (42,9 %)	15 (14,4 %)

	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-80 Jahre
Gesamt; n	136	286	228
B-SIT-Score $\pm$ SD	9,32 $\pm$ 2,10	9,15 $\pm$ 2,01	8,26 $\pm$ 2,66
B-SIT Perzentile $\pm$ SD	31,7 $\pm$ 27,0	36,3 $\pm$ 27,0	44,9 $\pm$ 29,5
B-SIT auffällig; n (%)	55 (40,4 %)	95 (33,2 %)	39 (17,1 %)

Zwischen den einzelnen Diagnosegruppen war sowohl bei den *Score*-Summen ($p < 0,001$) als auch bei der Häufigkeit des verminderten Geruchsvermögens ($p < 0,001$) ein signifikanter Unterschied festzustellen (Tabelle 14). Allerdings zeigte der Vergleich zwischen den Kontrollgruppen *SYMPTOMFREI* und *ANDERE* gemeinsam gegen *PSV* getestet keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,272$).

Tabelle 14 Ergebnisse des B-SIT nach Diagnosegruppen; Anzahl (n), Standardabweichung (SD).

	<i>SYMPTOM- FREI</i>	<i>ANDERE</i>	<i>PSV</i>	<i>IPS</i>	Gesamt
Männlich; n	133	119	43	42	337
B-SIT-Score $\pm$ SD	9 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2	6 $\pm$ 3	9 $\pm$ 2
B-SIT Perzentile $\pm$ SD	45,0 $\pm$ 27,2	38,8 $\pm$ 26,7	36,8 $\pm$ 25,6	16,6 $\pm$ 16,6	38,2 $\pm$ 27,1
B-SIT auffällig; n (%)	22 (16,5 %)	26 (21,8 %)	12 (27,9 %)	25 (59,5 %)	85 (21,9 %)
Weiblich; n	140	130	25	29	324
B-SIT-Score $\pm$ SD	10 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2	9 $\pm$ 1	7 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2
B-SIT Perzentile $\pm$ SD	40,7 $\pm$ 30,6	41,6 $\pm$ 29,3	33,7 $\pm$ 25,5	13,3 $\pm$ 17,6	38,1 $\pm$ 29,8
B-SIT auffällig; n (%)	46 (32,9 %)	35 (26,9 %)	9 (36,0 %)	21 (72,4 %)	111 (34,3 %)
Gesamt; n (auffällig in %)	68/273 (24,9 %)	61/249 (24,5 %)	21/68 (30,9 %)	46/71 (64,8 %)	196/661 (29,7 %)
B-SIT-Score $\pm$ SD	10 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2	6 $\pm$ 3	9 $\pm$ 2
B-SIT Perzentile $\pm$ SD	42,8 $\pm$ 29,0	40,3 $\pm$ 28,1	35,7 $\pm$ 25,4	15,3 $\pm$ 17,0	38,0 $\pm$ 28,4

Anhand der Perzentil-Ergebnisse innerhalb der Gruppen ließ sich folgende Tendenz ermitteln: Die Studienteilnehmer aus Untersuchungsgruppe *SYMPTOMFREI* besaßen das beste Geruchsvermögen (43. Perzentile $\pm$ 29,0), gefolgt von *ANDERE* (40. Perzentile $\pm$ 28,1) und *PSV* (36. Perzentile $\pm$ 25,4). Größte Schwierigkeiten Gerüche zu identifizieren zeigten wie erwartet Probanden aus *IPS* (15. Perzentile $\pm$ 17,0). In Abbildung 16 werden die Ergebnisse für die verschiedenen Geschlechter getrennt aufgeführt.

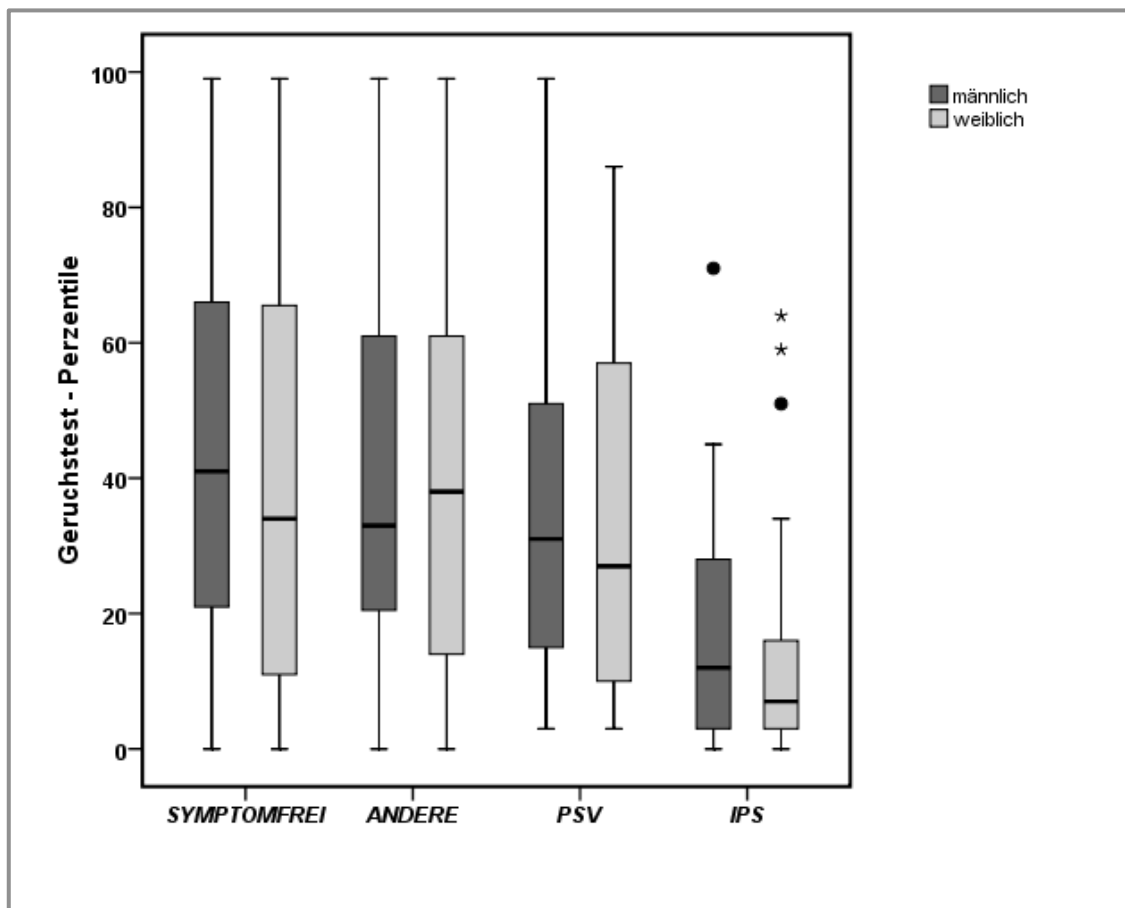
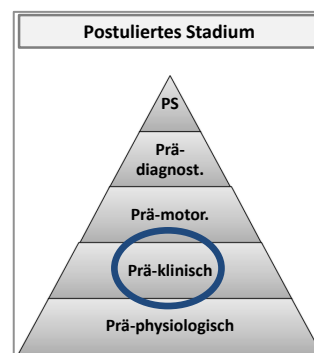


Abbildung 16 Boxplot der Geruchstest-Perzentile Die Box wird jeweils durch das obere und das untere Quartil begrenzt. Der durchgehende Strich innerhalb der Box kennzeichnet den Median. Die senkrechten Linien, die von der unteren und oberen Kastenkante abgehen (sog. *Whisker*), grenzen die größten und kleinsten Werte ein. Extremwerte und Ausreißer werden mit Punkten oder Sternen dargestellt. Das Geruchsvermögen der Gruppen nimmt von *SYMPTOMFREI* in Richtung *PSV* ab, wobei die Frauen innerhalb der Gruppen (mit Ausnahme von *ANDERE*) niedrigere Mediane aufweisen. Das Geruchsvermögen der *IPS* ist am stärksten eingeschränkt ($p < 0,001$).

3.7. Prä-klinische Phase:

Transkranielle Sonographie im Gruppenvergleich

Die TCS konnte bei 576 Studienteilnehmern durchgeführt werden, wovon 356 TCS durch geschulte Ärzte im Anschluss an die klinische Untersuchung durchgeführt und dokumentiert wurden. Die übrigen 220 Probanden sonografierte PD Dr. med. Hagenah, wobei 100 Untersuchungen allein durch ihn durchgeführt und weitere 120 von ihm verifiziert wurden. Aufgrund unzureichender Schallfenster oder unvollständiger Information wurden 65 Probanden aus der statistischen Analyse ausgeschlossen.



Die TCS-geschulten Untersucher unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Beurteilung einer auffälligen hyperechogenen Fläche der SN (SN+: ja/nein; χ^2 ; $p=0,161$). Auch konnte kein Unterschied zwischen den Messungen der TCS-geschulten Untersucher und der durch PD Dr. med. Hagenah durchgeführten Untersuchungen festgestellt werden (SN+: ja/nein; χ^2 ; $p=0,967$). Ähnliches wurde im Vergleich der gemessenen SN+ in cm^2 festgestellt: Die TCS-geschulten Ärzte maßen im Durchschnitt eine SN+ von $0,18 \text{ cm}^2 \pm 0,11 \text{ cm}^2$ im Vergleich zu PD Dr. med. Hagenah $0,16 \text{ cm}^2 \pm 0,09 \text{ cm}^2$ (ANOVA; $p=0,183$).

Tabelle 15 SN+ in der TCS nach Alterskategorien * bezeichnet signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen (χ^2 ; $p=0,012$).

	Alter < 60	Alter ≥ 60 und < 70	Alter ≥ 70
Männlich; n (auffällig in %)	8/58 (13,8 %)*	22/118 (18,6%)*	33/103 (32,0 %)*
SN+[cm^2] ± SD	0,17 ± 0,12	0,18 ± 0,09	0,21 ± 0,12
Weiblich; n (auffällig in %)	9/57 (15,5 %)	10/109 (9,2 %)	9/66 (13,6 %)
SN+[cm^2] ± SD	0,15 ± 0,08	0,14 ± 0,07	0,16 ± 0,08
Gesamt; n (auffällig in %)	17/115 (14,8 %)	32/227 (14,1 %)	42/169 (24,9 %)
SN+[cm^2] ± SD	0,16 ± 0,10	0,16 ± 0,08	0,19 ± 0,11

Die Geschlechterverteilung der Probanden mit TCS-Daten war mit 286 (49,5 %) Frauen weitgehend ausgeglichen, doch zeigten diese ein signifikant schlechteres Schallfenster ($p < 0,001$). Die Güte des Schallfensters war innerhalb der Untersuchungsgruppen ($p = 0,341$) ähnlich der Gesamtheit: 66,2 % der Probanden zeigten ein gutes, 22,5 % ein mäßiges und 11,3 % ein schlechtes Schallfenster. Das durchschnittliche Alter zwischen Teilnehmern mit gutem Schallfenster ($66 \pm 7,4$ Jahre) unterschied sich im Vergleich zu jenen mit schlechtem Schallfenster ($67 \pm 7,1$ Jahre) nicht ($p = 0,128$). Eine SN+ wurde bei 91 (17,8 %) der Studienteilnehmer gefunden, wobei sie bei männlichen Studienteilnehmern und mit zunehmendem Alter signifikant häufiger festzustellen war (Tabelle 15). Auch die Größe der Flächenausdehnung der SN+ nahm tendenziell mit höherem Alter zu (Tabelle 15).

Tabelle 16 SN+ in der TCS nach Diagnosegruppen

	<i>SYMPTOM-FREI</i>	<i>ANDERE</i>	<i>PSV</i>	<i>IPS</i>	Gesamt
Männlich; n (auffällig in %)	14/116 (12,1 %)	17/105 (16,2 %)	15/38 (39,5 %)	17/20 (85,0 %)	63/279 (22,6 %)
SN+ [cm ²] $\pm$ SD	0,17 $\pm$ 0,09	0,18 $\pm$ 0,10	0,22 $\pm$ 0,12	0,31 $\pm$ 0,09	0,19 $\pm$ 0,11
Konfidenzintervall von 95 %	0,15–0,19	0,16–0,20	0,18–0,26	0,26–0,36	0,18–0,20
Weiblich; n (auffällig in %)	6/109 (5,5 %)	9/90 (10,0 %)	4/18 (22,2 %)	9/15 (60,0 %)	28/232 (12,1 %)
SN+ [cm ²] $\pm$ SD	0,14 $\pm$ 0,06	0,15 $\pm$ 0,07	0,16 $\pm$ 0,10	0,24 $\pm$ 0,09	0,15 $\pm$ 0,08
Konfidenzintervall von 95 %	0,13–0,15	0,14–0,17	0,11–0,21	0,19–0,29	0,14–0,16
Gesamt; n (auffällig in %)	20/225 (8,9 %)	26/195 (13,3 %)	19/56 (33,9 %)	26/35 (74,3 %)	91/511 (17,8 %)
SN+ [cm ²] $\pm$ SD	0,15 $\pm$ 0,08	0,17 $\pm$ 0,10	0,20 $\pm$ 0,11	0,28 $\pm$ 0,10	0,17 $\pm$ 0,10
Konfidenzintervall von 95 %	0,14–0,16	0,16–0,18	0,17–0,23	0,25–0,31	0,15–0,19

Zwischen den Diagnosegruppen gab es signifikante Unterschiede ($p < 0,001$): Die Größe der hyperechogenen Fläche nahm von *SYMPTOMFREI* ($0,15 \pm 0,08 \text{ cm}^2$; 95%-KI: $0,14 - 0,16 \text{ cm}^2$) zu *IPS* ($0,28 \pm 0,06 \text{ cm}^2$; 95%-KI: $0,25 - 0,31 \text{ cm}^2$) zu. Auch prozentual betrachtet trat eine SN+ innerhalb der Gruppen von *SYMPTOMFREI* (8,9 %) nach *IPS* (74,3 %) zunehmend auf (Tabelle 16 und Abbildung 17).

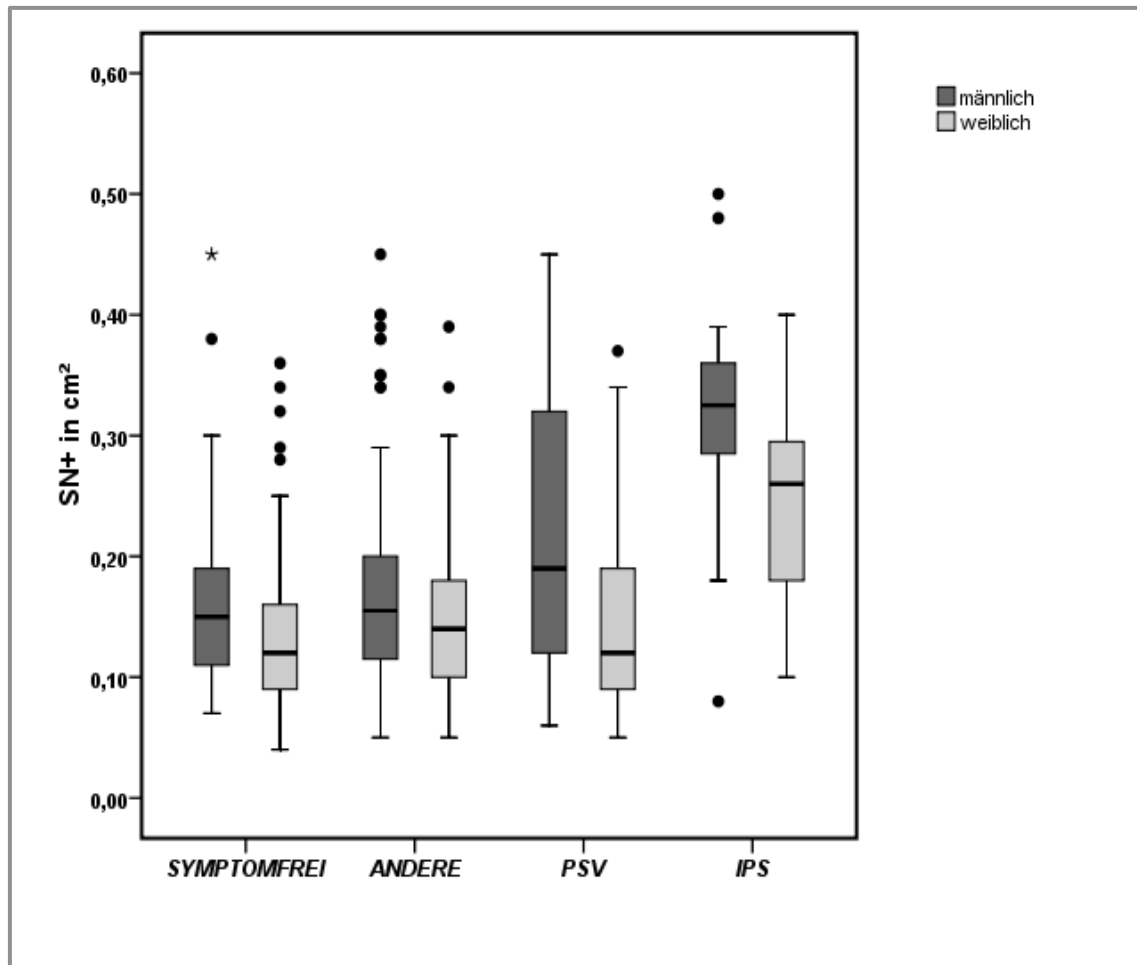


Abbildung 17 Boxplot der hyperechogenen Fläche der SN in der TCS Die Box wird jeweils durch das obere und das untere Quartil begrenzt. Der durchgehende Strich innerhalb der Box kennzeichnet den Median. Die senkrechten Linien, die von der unteren und oberen Kästchenkante abgehen (sog. *Whisker*), grenzen die größten und kleinsten Werte ein. Extremwerte und Ausreißer werden mit Punkten oder Sternen dargestellt. Hier ist die Fläche der SN+ in cm^2 gegen die Diagnosegruppen nach Geschlechtern getrennt aufgetragen. Männer haben tendenziell eine größere SN+, auch nimmt ihr Flächenausmaß von *SYMPTOMFREI* nach *IPS* zu.

3.8. B-SIT und TCS – wie spezifisch für *IPS*?

Um herauszufinden, ob B-SIT und TCS zur Detektion von *IPS* hinreichend sensitiv und spezifisch sind, wurde die ROC-Kurve berechnet. Für die Berechnung des PPV verwendeten wir die PS-Prävalenz von 950/100 000 (Hirtz et al., 2007). Dabei sprach eine SN+ in der TCS mit einer Spezifität von 86,4 %, einer Sensitivität von 77,4 % (ROC Analyse; AUC=0,82) und einem PPV von 5,2 % für die PS-Diagnose. Der B-SIT lag mit einer Spezifität von 74,7 %, einer Sensitivität von 61,8 % (ROC Analyse; AUC=0,68) und einem PPV von 2,3 % darunter.

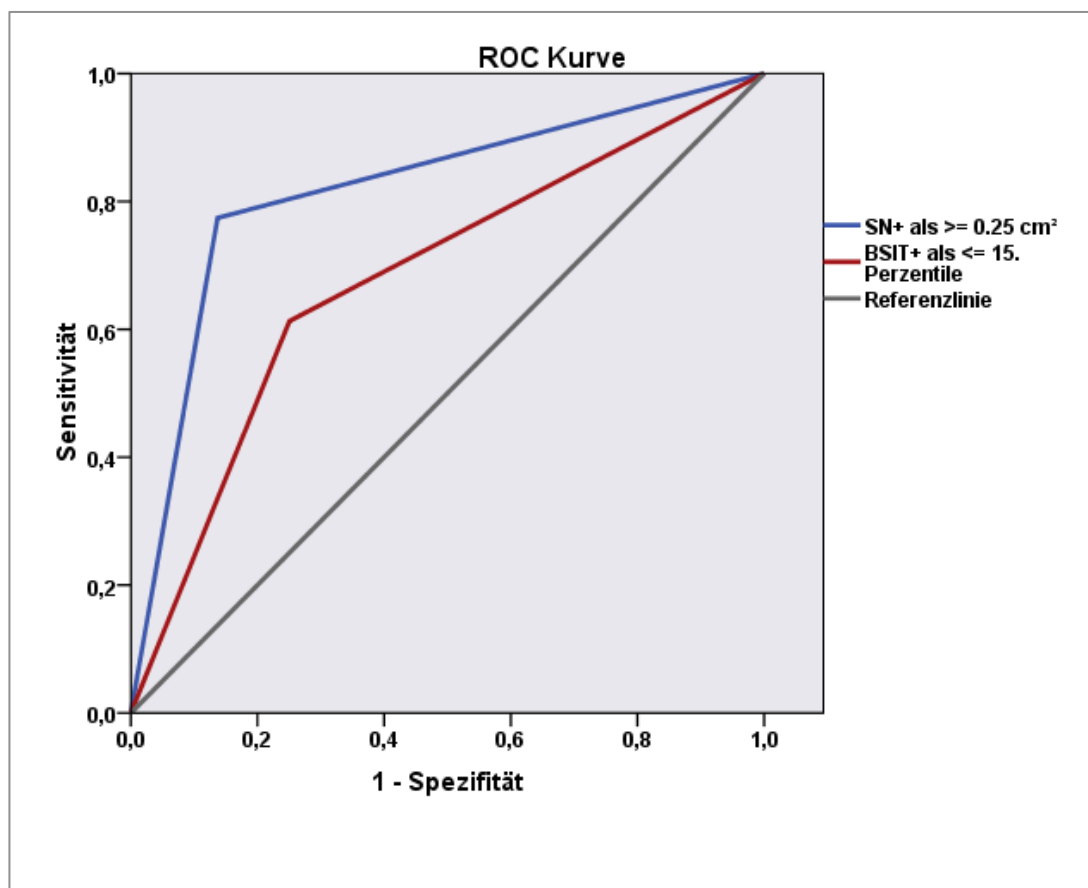


Abbildung 18 ROC Kurven zeigen Sensitivität und Spezifität einer PS-Diagnose mittels SN+ (77,4 % und 86,4 %) und des B-SIT (61,8 % und 74,7 %).

3.9. Kombinationen PS-assoziiierter Faktoren

Zunächst wurden die Häufigkeiten für Asymmetrie der Symptome, einer SN+ und defizitärem Geruchsvermögen im Gruppenvergleich dargestellt. Dies verdeutlicht die Zunahme der Faktoren von *SYMPTOMFREI* nach *IPS* (siehe Abbildung 19). Zu beachten ist, dass sich das Verteilungsmuster innerhalb der Gruppen unterschied. *PSV* und *IPS* zeigten ähnliche Verteilungen: Motorische Asymmetrie war am häufigsten, gefolgt von SN+ und defizitärem Geruchssinn. *SYMPTOMFREI* und *ANDERE* unterschieden sich vor allem in der Asymmetrie (3 % vs. 30 %), während sich die Häufigkeiten der übrigen Faktoren ähnelten. Mindestens eines der drei Faktoren war bei < 5 % der Probanden aus *SYMPTOMFREI*, bei < 15 % aus *ANDERE*, bei etwa 30 % aus *PSV* und bei > 60 % aus *IPS* zu finden.

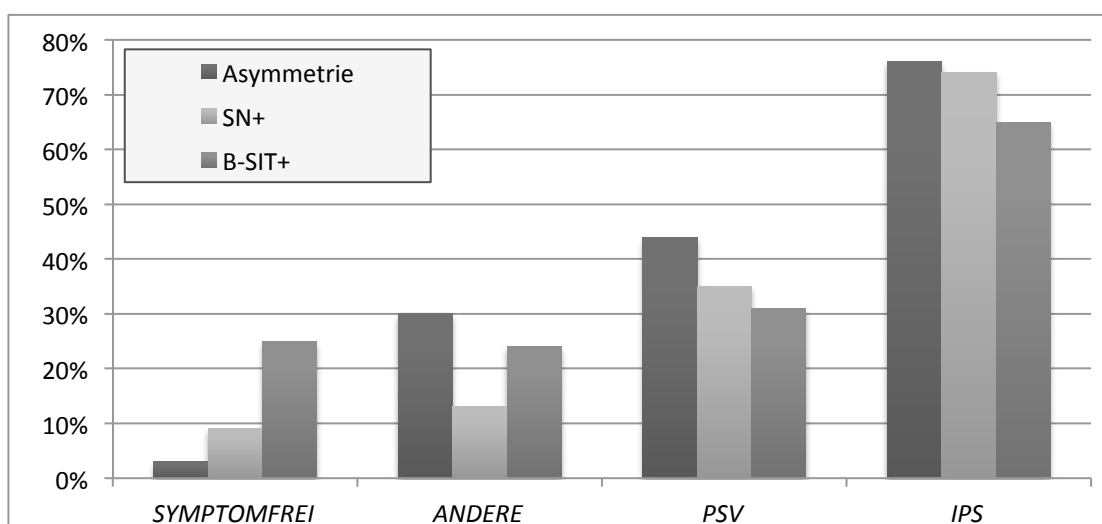


Abbildung 19 Gruppenvergleich PS-assoziiierter Faktoren Asymmetrische Symptomverteilung, auffällige TCS (SN+) und defizitärer Geruchssinn (B-SIT+) sind am Häufigsten in den Gruppen *PSV* und *IPS* zu finden.

Die Analyse der Kombination von defizitärem Geruchssinn und kardinalen MPZ ergab einen hoch-signifikanten Gruppenunterschied ($p < 0,001$). Ähnliches ergab die Analyse der Kombination von SN+ und kardinalen MPZ ($p = 0,002$). Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17 MPZ in Kombination mit PS-assoziierten Faktoren Nach Auswahl aller Probanden mit auffälligem B-SIT (B-SIT+) bzw. auffälliger SN (SN+) unterschieden sich die Gruppen in der Häufigkeit der kardinalen MPZ ($p < 0,001$).

Kardinale MPZ kombiniert mit	<i>SYMPTOM-FREI</i>	<i>ANDERE</i>	<i>PSV</i>	Gesamt
B-SIT+ (n)	10/67	39/59	18/21	67/147
in %	14,9 %	66,1 %	85,7 %	45,6 %
SN+ (n)	3/19	17/26	12/19	32/64
in %	15,8 %	65,4 %	63,2 %	50,0 %

Kombiniert man die PS-assoziierten Faktoren unter Vernachlässigung der Motorik, so fällt auf, dass mindestens eines der Faktoren in allen Gruppen zu finden ist. Andersherum betrachtet, sind auch in *IPS* nur 14 von 31 Teilnehmern gleichzeitig von SN+ und auffälligem Geruchssinn betroffen, zwei Personen dieser Gruppe weisen sogar weder SN+ noch auffälligen Geruchssinn auf (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18 Kombiniertes Vorkommen der nicht-motorischen PS- Faktoren Keines, genau eines oder beide Faktoren kamen im Gruppenvergleich unterschiedlich oft vor (p -Wert $< 0,001$).

	<i>SYMPTOM-FREI</i>	<i>ANDERE</i>	<i>PSV</i>	<i>IPS</i>	Gesamt
Keines (weder SN+ noch B-SIT+)	149 (67,4 %)	126 (66,0 %)	22 (40,0 %)	2 (6,5 %)	299 (60,0 %)
Genau Eines (SN+ oder B-SIT+)	69 (31,2 %)	61 (31,9 %)	29 (52,7 %)	15 (48,4 %)	174 (34,9 %)
Beides (SN+ und B-SIT+)	3 (1,4 %)	4 (2,1 %)	4 (7,3 %)	14 (45,2 %)	25 (5,0 %)
Gesamt	221	191	55	31	498

3.10. Wie korrelieren PS-Faktoren untereinander?

Unter Einbezug aller Studienteilnehmer wurden Korrelationen nach Spearman für einzelne PS-Faktoren berechnet. Hierbei ergaben sich statistisch zum Teil hochsignifikante Korrelationen, die aber aufgrund der kleinen Korrelationskoeffizienten (wir hatten hier eine Grenze von 0.3 veranschlagt) vernachlässigbar blieben. Der Vollständigkeit halber sollen sie hier dennoch kurz genannt werden:

Das **Alter** korrelierte sowohl positiv mit kardinalen MPZ ($r=0,22$; $p<0,001$) und klassischen MPZ ($r=0,17$; $p<0,001$), als auch negativ mit auffälligem Geruchsvermögen ($r=-0,22$; $p<0,001$).

Klassische MPZ korrelierten mit SN+ ($r=0,18$; $p<0,001$) und der Größe ihrer Flächenausbreitung ($r=0,22$; $p=0,001$).

Kardinale MPZ korrelierten mit SN+ ($r=0,23$; $p<0,001$) und ihrer Flächenausbreitung ($r=0,14$; $p=0,001$).

Beim **verminderten Geruchsvermögen** bestand keine Korrelation zum Geschlecht ($r=0,1$; $p=0,012$) oder zur SN+ ($p=0,80$). Jedoch korrelierten kardinale MPZ ($r=0,15$; $p<0,001$) und das Alter (s.o.) hiermit.

Die **Diagnosegruppen** korrelierten erwartungsgemäß mit den klassischen ($r=0,61$; $p<0,001$) und kardinalen MPZ ($r=0,57$; $p<0,001$). Interessanterweise auch mit SN+ ($r=0,28$; $p<0,001$) und ihrer Flächenausbreitung ($r=0,23$; $p<0,001$). Eine negative Korrelation zeigte sich mit der Geruchstest-Perzentile ($r=-0,18$; $p=0,001$).

3.11. Welche möglichen Risikofaktoren gibt es?

Um zu untersuchen, ob sich eine unabhängige Assoziation möglicher Risikofaktoren zeigen lässt, wurden verschiedene binär-logistische Regressionsmodelle erstellt.

Regressionsmodelle für SN-Auffälligkeit

Es wurde untersucht, welche Faktoren im Zusammenhang mit einer SN+ gehäuft vorkommen.

Dafür wurden im ersten Modell die Variablen Alter (in Jahren), Geschlecht (männlich/weiblich), positive Familienanamnese (ja/nein/unbekannt), defizitärer Geruchssinn (ja/nein) und die einzelnen Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Bradykinese und posturale Instabilität (jeweils ja/nein) als mögliche Einflussfaktoren eingeschlossen. In diesem Modell wurden von 449 eingeschlossenen Fällen, 82 als „SN+“ und 376 mit unauffälliger SN klassifiziert (81,7 %). Eine statistisch signifikante Assoziation mit SN+ hatten neben männlichem Geschlecht (OR=1,8; 95%-KI=1,05-2,99; $p=0,03$) posturale Instabilität (OR=1,8; 95%-KI=1,05-3,07; $p=0,03$), Ruhetremor (OR=2,6; 95%-KI=1,19-5,83; $p<0,02$) und Bradykinese (OR=2,8; 95%-KI=1,48-5,44; $p<0,01$). Demnach besäßen Individuen mit je einem dieser Attribute eine zwei- bis dreifache Wahrscheinlichkeit, in der TCS eine SN+ aufzuweisen. Im Gegensatz dazu erhöhten Rigor (OR=1,7; 95%-KI=0,79-3,80; $p=0,17$), eine positive Familienanamnese (OR=1,6; 95%-KI=0,70-3,47; $p=0,27$) und das Alter (OR=1,0; 95%-KI=0,98-1,05; $p=0,46$) diese Wahrscheinlichkeit nicht signifikant. Dieses Modell erreichte eine Klassifikationsgenauigkeit von 82,6 %.

In einem weiteren Modell wurde der Zusammenhang zwischen SN+ und unserer Gruppeneinteilung mit folgenden möglichen Einflussfaktoren untersucht (Abbildung 20): Alter (in Jahren), Geschlecht (männlich/weiblich), positive Familienanamnese (ja/nein/unbekannt) und defizitärer Geruchssinn (ja/nein). Von 470 eingeschlossenen Fällen wurden 386 korrekt klassifiziert (82,1 %). Einen statistisch signifikanten Einfluss hatten neben männlichem Geschlecht (OR= 2,0; $p = 0,01$) vor allem die Einteilung in die Diagnosegruppen ($p<0,001$). So wiesen Probanden aus *ANDERE* im Trendniveau eine höhere Wahrscheinlichkeit (OR=1,5; $p=0,22$) auf, auch eine SN+ zu besitzen. Interessanterweise stieg diese Wahrscheinlichkeit in Richtung *IPS* signifikant weiter an: So zeigten Probanden der Gruppe *PSV* eine vierfach höhere (OR=4,4; $p<0,001$) und *PS-*

Patienten sogar eine rund 35-fach ($OR=35,3$; $p<0,001$) höhere Assoziation mit SN+. Nicht signifikante Faktoren waren in diesem Modell das Alter bei der Untersuchung ($OR=1,0$; $p=0,11$), defizitärer Geruchssinn ($OR=1,5$; $p=0,2$) und die positive Familienanamnese ($OR=1,2$; $p=0,66$). Dieses Modell erreichte eine Klassifikationsgenauigkeit von 85,3 %. Die Konfidenzintervalle sind dem unteren Abschnitt der Abbildung 20 zu entnehmen.

Regressionsmodell für „PSV“

Für unsere mögliche Risikogruppe „PSV“ wurden in diesem Modell als Einflussfaktoren folgende Variablen untersucht: Alter (in Jahren), Geschlecht (männlich/weiblich), positive Familienanamnese (ja/nein/unbekannt), defizitärer Geruchssinn (ja/nein), SN+ in der TCS (ja/nein) und ein Interaktionsterm der beiden letztgenannten (siehe Abbildung 21). Von 443 eingeschlossenen Fällen, wurden 50 korrekt in PSV klassifiziert und 393 in die anderen Kontrollgruppen (89 %). Signifikanten Einfluss hatten nach diesem Modell das männliche Geschlecht ($OR=2,0$; $p=0,05$), SN+ ($OR=4,0$; $p<0,001$) und auffälliger B-SIT ($OR=2,4$; $p=0,01$). Der Interaktionsterm für SN-Auffälligkeit und defizitären Geruchssinn ergab für keine der Variablen einen signifikant größeren Einfluss ($OR=0,915$; $p=0,91$). Ebenso hatten das Alter ($OR=1,0$; $p=0,74$) und die positive Familienanamnese ($OR=1,9$; $p=0,22$) keinen signifikanten Einfluss. Dieses Modell erreichte eine Klassifikationsgenauigkeit von 88,7 %. Die Konfidenzintervalle sind dem unteren Abschnitt der Abbildung 21 zu entnehmen.

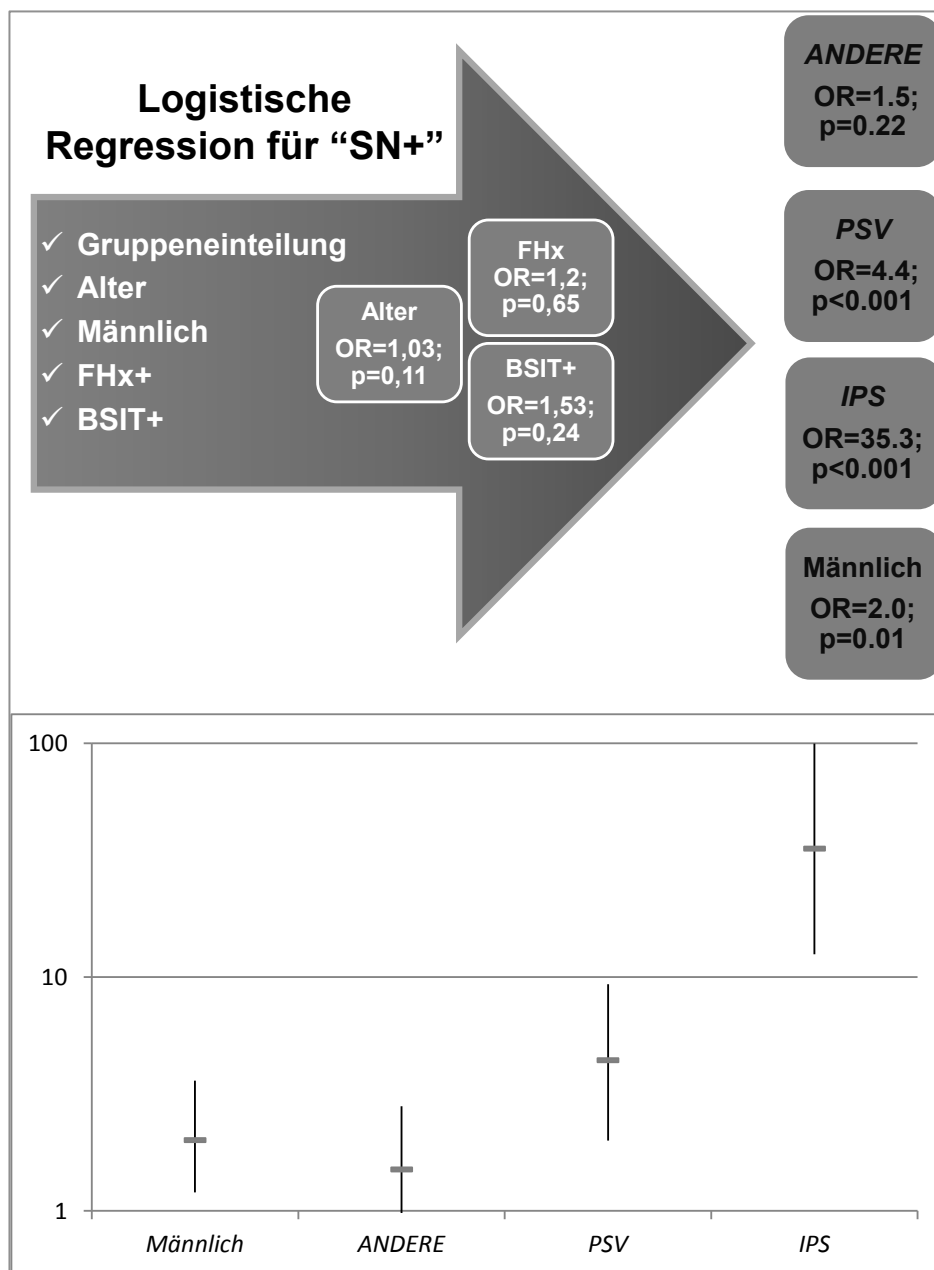


Abbildung 20 Logistische Regression für SN+

Auf dem Pfeil sind links alle Variablen aufgetragen, die in die Berechnung einfließen. SN+, B-SIT+ bezeichnen jeweils auffällige Ergebnisse aus der TCS bzw. aus dem Geruchstest. FHx+: positive Familienanamnese. Rechts außerhalb des Pfeiles sind die signifikanten Einflussfaktoren mit jeweiligen Odds ratios (OR) und Signifikanzniveaus (p-Wert) aufgetragen. Im unteren Diagramm sind die signifikanten Einflussfaktoren mit jeweiligem 95%-Konfidenzintervall aufgetragen. Zum Beispiel besitzen Probanden aus PSV eine zweifach höhere Wahrscheinlichkeit gleichzeitig eine SN+ zu haben. Das 95%-Konfidenzintervall beträgt 4,4-9,3; und $p < 0,001$. Für Probanden aus ANDERE ergibt sich mit $p = 0,22$ ein Trendniveau.

☞ Bitte zu beachten: Unterer Teil der Abbildung ist logarithmisch aufgetragen.

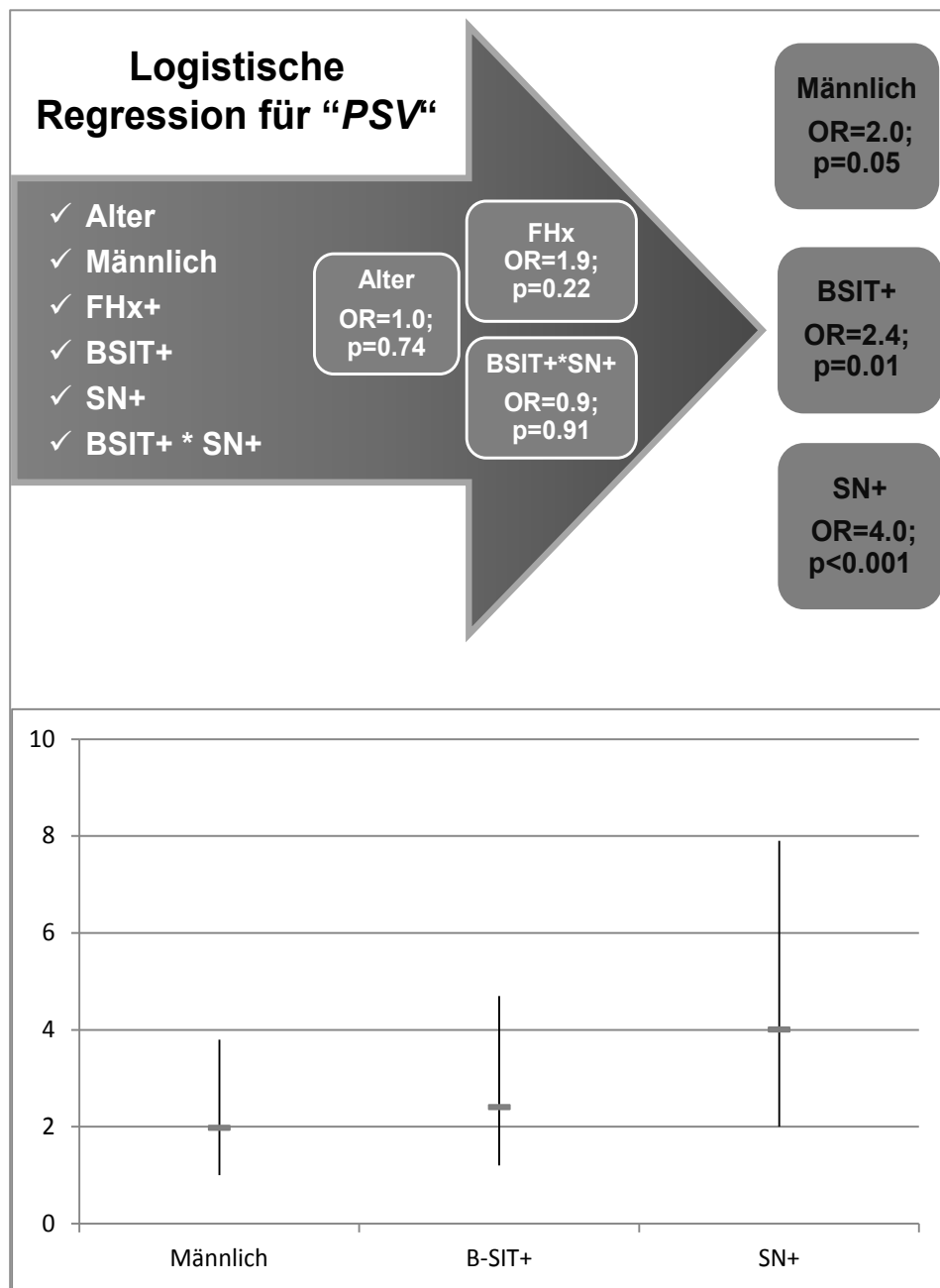


Abbildung 21 Logistische Regression für „PSV“

Auf dem Pfeil sind links alle Variablen aufgetragen, die in die Berechnung einfließen. SN+, B-SIT+ bezeichnen jeweils auffällige Ergebnisse aus der TCS bzw. aus dem Geruchstest. FHx: positive Familienanamnese. Rechts außerhalb des Pfeiles sind die signifikanten Einflussfaktoren mit jeweiligen Odds ratios (OR) und Signifikanzniveaus (p-Wert) aufgetragen. Im unteren Diagramm sind die signifikanten Einflussfaktoren mit jeweiligem 95-%-Konfidenzintervall aufgetragen. Probanden mit SN+ besitzen eine vierfach höhere Wahrscheinlichkeit bei einem 95-%-Konfidenzintervall von 2,0-7,9; und $p < 0,001$ in PSV eingeordnet zu werden.

3.12. *PSV* – die mögliche Risikogruppe?

In diesem Abschnitt wird auf die mögliche Risikogruppe fokussierend ein Überblick über gemeinsame Auftretshäufigkeiten der beiden PS-Faktoren „auffällige SN in der TCS“ und „vermindertes Geruchsvermögen“ gegeben.

Dafür wurden in erweiterten VENN-Diagrammen *PSV* im Vergleich zu *IPS* aufgetragen (Abbildung 22).

Bei näherer Betrachtung der Abbildung 22.I) fällt auf, dass von den 68 Personen der *PSV* 19 (34 %, siehe blauer Pfeil vom linken zum rechten Kreis) auch eine SN+ zeigten. Unter allen Teilnehmern der Studie haben wir 91 SN+ im Ultraschall darstellen können, von denen immerhin 19 (21 %, siehe roter Pfeil vom rechten zum linken Kreis) in der *PSV*-Gruppe waren. Einundzwanzig Probanden dieser Gruppe hatten des Weiteren ein vermindertes Geruchsvermögen (31 %, siehe roter Pfeil vom linken zum unteren Kreis), was gleichzeitig 11 % aller geruchsdefizitären Studienteilnehmer ausmachte (blauer Pfeil vom unteren zum linken Kreis). Unter allen Studienteilnehmern, die sowohl ein vermindertes Geruchsvermögen als auch eine SN+ vorwiesen (n=25), sind vier dieser Personen (16 %) gleichzeitig in *PSV* eingruppiert worden. Anders betrachtet haben von allen Probanden, die wir als *PSV* klassifizierten, rund 7 % eine SN+ und gleichzeitig ein defizitäres Geruchsvermögen.

Im Vergleich sind rund 40 % der *IPS* von beiden Faktoren betroffen (siehe Abbildung 22.II)). Einzeln betrachtet haben 74 % dieser Patienten eine SN+ (blauer Pfeil vom linken zum rechten Kreis) und machen damit knapp ein Drittel der von diesem Symptom betroffenen Studienteilnehmer aus (roter Pfeil vom rechten zum linken Kreis). Ein vermindertes Geruchsvermögen wiesen 65 % unserer Patienten auf (roter Pfeil vom linken zum unteren Kreis), was in etwa einem Viertel des geruchsverminderten Kollektivs entspricht (blauer Pfeil vom unteren zum linken Kreis).

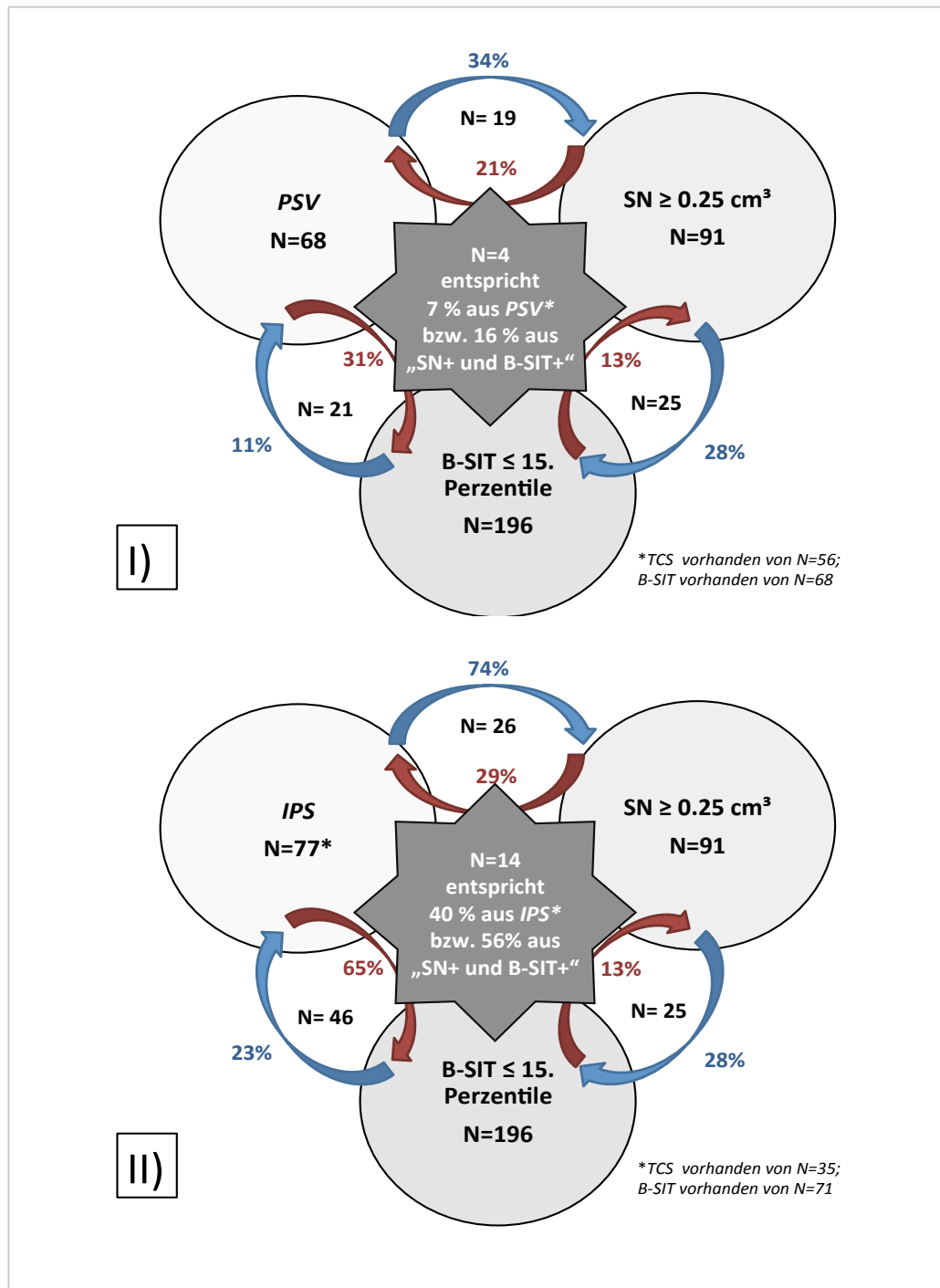


Abbildung 22 Modifizierte VENN-Diagramme zeigen das gemeinsame Vorkommen von möglichen Risikofaktoren bei Probanden aus PSV (I) und IPS (II). In I) bedeutet beispielsweise der blaue Pfeil vom linken zum rechten Kreis, dass 34 % der Personen aus der PSV-Gruppe gleichzeitig eine SN+ aufweisen. Andersherum gibt der rote Pfeil an, dass 21 % der Probanden mit einer SN+ in die Gruppe PSV eingeteilt wurden. Der Stern in der Mitte der Abbildung gibt das gemeinsame Vorkommen aller 3 betrachteten Faktoren wieder. Hier sind 4 Personen aus der Gruppe PSV gleichzeitig von SN+ und defizitärem Geruchsvermögen betroffen. Die Prozentzahlen im Stern ergeben sich unter Beachtung der Tatsache, dass eine TCS nicht bei allen Studienteilnehmern durchgeführt werden konnte. Nähere Erläuterungen sind dem Text aus Abschnitt 3.12 zu entnehmen.

4. Diskussion

In diesem Teil der Arbeit werden die präsentierten Ergebnisse diskutiert. Dabei geht es zunächst um die Häufigkeitsverteilung der PS-assoziierten Faktoren in unserer Kohorte. Die betrachteten Faktoren werden zuerst einzeln und im Anschluss in Kombination betrachtet. Darauf folgen neben Interpretationen weiterer Ergebnisse der Studie auch Überlegungen zur Repräsentativität. Abschließend werden die Fragen aus der Zielsetzung beantwortet.

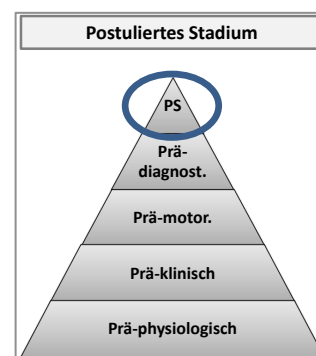
4.1. Wie häufig sind milde motorische Zeichen, vermindertes Geruchsvermögen und TCS-Auffälligkeiten bei 50- bis 79-Jährigen zu finden?

Diagnostische Phase: Motorische

Untersuchung

– auch die Kontrollgruppen sind betroffen.

In unserer Studie waren milde Ausprägungen einzelner als PS-Kardinalsymptome geltender Faktoren auch bei Probanden zu finden, bei denen der klinische Untersucher ein PS ausgeschlossen hatte. So konnten wir zeigen, dass posturale Instabilität und Bradykinese in milden Ausprägungen auch in den Kontrollgruppen zu finden waren, während Ruhetremor und Rigor insgesamt seltener vorkamen, aber spezifischer auf PS hinzuweisen schienen. In einer anderen Studie (Wickremaratchi et al., 2011) wurde untersucht, wie der Zusammenhang von motorischen Symptomen bei PS und dem Alter bei Krankheitsbeginn ist. Dabei wurde festgestellt, dass Ruhetremor in der Altersgruppe der über 64-jährigen Patienten mehr als doppelt so häufig vorkommt wie bei denen, die PS bereits vor ihrem 45. Lebensjahr entwickeln. Interessanterweise zeigte sich eine ähnliche Tendenz in unserer Kohorte auch unter Einschluss nicht erkrankter Studienteilnehmer. Hier hatten in der neurologischen Untersuchung rund 7 % der Unter-60-Jährigen im Vergleich zu rund 17 % der Über-70-Jährigen einen Ruhetremor.

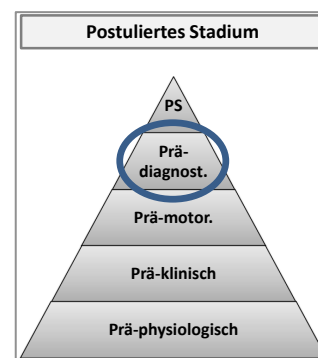


Alleinstehend ist keines der Symptome hinreichend für eine PS-Diagnose, doch gewinnt die Kenntnis über ihr (mildes) Vorkommen im Zusammenhang mit der Untersuchung von MPZ an Bedeutung.

Prä-diagnostische Phase: MPZ

– Gruppenunterschiede nachweisbar.

Als aktueller klinischer Goldstandard für die PD-Diagnose gilt die neurologische Untersuchung (Berg et al., 2014). In unserer Studie ließen sich anhand der klinischen Einschätzung des Neurologen verschiedene Personengruppen mit motorischen Einschränkungen definieren (*ANDERE* und *PSV*), die sich auch in ihrer Symptomkonstellation, mit unterschiedlichen Definitionsvorschlägen für MPZ, signifikant voneinander unterscheiden. Es sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass strengere Definitionen zwar die Spezifität erhöhen aber auch die Sensitivität senken. Für jegliche Fragestellungen ist es daher notwendig zu entscheiden, ob man die stärkere Trennung der Gruppen (wie bei klassischen MPZ, definiert als Rigor, Tremor und Bradykinese) gegenüber einem sensitiveren Einschluss von Personen (wie bei kardinalen MPZ, definiert wie klassische MPZ mit zusätzlichem Einschluss posturaler Instabilität) bevorzugt. In unserer Studie wären sogar unter Verwendung der zweitstrengsten Definition mehr als 20 % der klinisch als *PSV* evaluierten Personen nicht von kardinalen MPZ betroffen. Andersherum betrachtet, waren insgesamt 40 % aller Studienteilnehmer ohne PS von kardinalen MPZ betroffen, womit ihre Häufigkeit weit über der PS-Prävalenz lag. Interessanterweise fanden sich MPZ auch bei Probanden aus *SYMPTOMFREI*, obwohl diese nach ausführlicher, neurologischer Untersuchung als motorisch „gesund“ eingestuft worden waren. Dies ist dadurch zu erklären, dass einzelne „Zeichen“, wie zum Beispiel die posturale Instabilität durch den entsprechenden Test im UPDRS auffällt, diese Probanden im Alltag jedoch keine erhöhte Sturzneigung berichten. Auch langsame Fingerbewegungen oder ein verminderter Armschwung wird dem Kliniker durchaus auffallen, jedoch für den Studienteilnehmer kein „Symptom“ darstellen und somit keine Krankheitsrelevanz haben müssen. Bei diesen Zeichen waren die Ärzte der Studie



angehalten, nach ihrer klinischen Einschätzung zu urteilen und die Probanden gegebenenfalls als *PSV* einzustufen. In einer kleineren Fall-Kontroll-Studie wurden Patienten im frühen PS-Stadium hinsichtlich ihrer motorischen Auffälligkeiten mit Dystonie-Patienten und gesunden Kontrollen verglichen (Schneider et al., 2012). Dafür verwendeten Schneider et al. ein neu entwickeltes *Rating* und schlussfolgerten, dass bei der Unterscheidung der genannten Gruppen die Beurteilung insbesondere die *Items* „reduzierter Armschwung“ und „Tremor einzelner Finger“ hilfreich waren.

In unserer Studie waren insgesamt ältere Personengruppen – unabhängig der verschiedenen dafür dargebotenen Definitionen – häufiger von MPZ betroffen. Unter allen Studienteilnehmern war die posturale Instabilität der häufigste Faktor. Ähnliche Ergebnisse berichteten auch Louis et al. (Louis et al., 2006), bei denen Personen mit MPZ, dort definiert als Ruhetremor, Rigor oder Bradykinese, auch häufiger über Balanceschwierigkeiten klagten und Gehhilfen benötigten als solche ohne diese Zeichen. In einer longitudinalen Studie wurde gezeigt, dass PS-Zeichen auch mit progressiven Aktivitätseinschränkungen und einem beschleunigten Alterungsprozess assoziiert waren (Murray et al., 2004). Des Weiteren scheinen sie im Alter gehäuft aufzutreten und besonders im Zusammenhang mit Gangunsicherheit und Sturzneigung das Mortalitätsrisiko zu erhöhen (Bennett et al., 1996; Bennett et al., 1998; Wilson et al., 2002). Auch wurde von einer Assoziation zwischen MPZ und erhöhtem Risiko einer demenziellen Entwicklung berichtet (Louis et al., 2010). Buchman et al. untersuchten in einer longitudinalen Studie über 2500 Personen auf MPZ, von denen bei 744 Personen postmortem eine Autopsie des Gehirnes mit neuropathologischer Untersuchung durchgeführt wurde. Darin wiesen knapp 40 % der Probanden einen milden bis höhergradigen nigralen Zellverlust oder Lewy Körperchen bzw. beides auf, wobei dort gleichzeitig eine Assoziation sowohl zu „Parkinsonismus“ als auch zu den einzelnen Kardinalsymptomen gefunden wurde (Buchman et al., 2012). Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass nigrale Auffälligkeiten in der älteren Bevölkerung nicht nur relativ häufig sind, sondern auch mit bisher als „normale Alterserscheinung“ geltenden motorischen Auffälligkeiten gemeinsam vorkommen. Ob MPZ also eine altersbedingte Abnahme der nigrostriatalen Dopaminaktivität widerspiegeln oder Vorboten anderer degenerativer Prozesse sind, bleibt in weiteren Untersuchungen künftig zu prüfen.

Veränderungen der Handschrift und Archimedes-Spiralen

– Spiralenzeichnen als differentialdiagnostisches Hilfsmittel.

Die bei PS beschriebene Mikrografie war in unserer Kohorte sehr selten zu finden. So wiesen sogar die meisten PS-Patienten ein unauffälliges Schriftbild auf. Insgesamt scheint die Beurteilung des Schriftbildes anhand unseres Satzes „Die Wellen schlagen hoch.“ nur ungenau zu gelingen, da die Länge des Satzes nicht hinreichend scheint, um die Mikrografie auszulösen. Auch könnte der Punkt am Ende des Satzes vor Beginn der zweiten Zeile eine mögliche Hilfe für den Patienten darstellen, die neue Zeile wieder größer zu beginnen. Viele Patienten und Probanden berichteten, sie schrieben nur noch selten mit der Hand und verwendeten eher Computer, um Briefe zu verfassen. Diese soziokulturelle Entwicklung auch in Zukunft zu beachten ist wichtig, da durch den Umgang mit elektronischen Medien zum einen das Benutzen von Stift und Papier weniger alltäglich wird, gesunde Probanden dementsprechend durchaus langsam und ungeübt schreiben könnten, zum anderen aber auch das wissenschaftliche Interesse für die Mikrografie obsolet werden könnte. In Zeiten, wo auch Signaturen elektronisch via Personalausweis getätigt und lange Fließtexte oftmals computergestützt verfasst werden können, wird das Interesse für das Schriftbild vielleicht historisch.

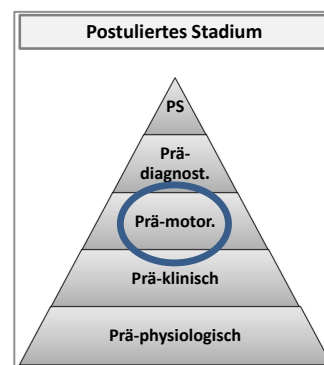
Die in unserer Studie angewandten Archimedes-Spiralen sind im klinischen Alltag dennoch praktisch, da sie eine schnelle Beurteilung und Dokumentation von Tremor erlauben. Allerdings ist ihre Beurteilung abhängig vom Untersucher. Die Tremorintensität wurde *geblindet* für die neurologische Untersuchung anhand der *gescannten* Testbögen beurteilt, wodurch die Schnelligkeit und der Druck nicht in die Beurteilung miteinfließen konnten. Wir entschieden uns die jeweils schlechteste Bewertung für den Tremor zu verwenden, um somit höchste Sensitivität für eine mögliche Veränderung in der Zeichnung zu erhalten. Eine zitterige Strichführung war am häufigsten bei *IPS* festzustellen, gefolgt von annähernd gleichen Häufigkeiten bei *PSV* und *ANDERE*. Da Probanden mit essentiell Tremor in letztere eingruppiert wurden, ist das Ergebnis wenig überraschend. Dies verdeutlicht erneut die Schwierigkeit, einzelne „Zeichen“, wie in diesem Fall die zitterige Strichführung, losgelöst von klinischen Angaben zu betrachten.

Mittlerweile sind digitale Programme verfügbar, die neben den zittrigen Linien auch die Schreibschnelligkeit, den Schreibfluss und die Zitterfrequenz detektieren können. So wurde interessanterweise in einer Studie gezeigt, dass Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, sowohl bei der betroffenen als auch bei der vom PS unbetroffenen Körperseite, Schwierigkeiten beim Spiralenzeichnen aufwiesen (Stanley et al., 2010). Durch diese Erkenntnis erlangt die Anwendung elektronischer Messungen als zusätzliches Hilfsmittel bei der Detektion potenzieller Risikofaktoren für PS in Folgeuntersuchungen einen neuen Stellenwert. In einer anderen Studie wurde eine Korrelation der mittleren Geschwindigkeit bei der Zeichnung der Spiralen mit Rigor, Bradykinese und Aktionstremor, nicht aber mit Ruhetremor gefunden (Saunders-Pullman et al., 2008). Diese Kenntnis könnte genutzt werden, um die Spiralenzeichnung stärker als differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Unterscheidung zwischen essentiellm Tremor und PS zu nutzen. Für künftige Untersuchungen wäre daher die Verwendung solcher Programme sicher sinnvoll.

Prä-motorische Phase: Geruchsvermögen

- bei PS vermindert.

In unserer Untersuchung zeigte die Mehrzahl der PS-Patienten ein Geruchsdefizit, *ANDERE* und *SYMPTOMFREI* unterschieden sich nicht voneinander. *PSV* lag mit ihrem Ergebnis zwischen der *IPS* und den übrigen Kontrollgruppen (siehe „*PSV – mögliche Risikogruppe?*“).



Entgegen der Erwartung erreichten in unserer Kohorte ältere Probanden bessere Positionen auf den Perzentilenkurven als jüngere, während nach *Summenscores* beurteilt Probanden mit zunehmendem Alter insgesamt schlechtere Ergebnisse erzielten. Letzteres spiegelt die Tatsache wider, dass der Geruchssinn mit zunehmendem Alter physiologischer Weise abnimmt (Doty et al., 1995). Unstimmigkeiten fanden sich auch in der Geschlechterverteilung des Defizites: In unserer Kohorte schienen Männer durch Erreichen höherer Perzentilen ein besseres Geruchsvermögen aufzuweisen, obwohl die Frauen nach *Scores* beurteilt erfolgreicher abschnitten. Dies könnte damit zusammenhängen, dass wir den für die US-amerikanische Bevölkerung evaluierten Test

anwandten, da bisweilen keine deutschen Referenzwerte vorhanden waren. Die Perzentileinteilungen sollen für bekannte Unterschiede im Geruchsvermögen nach Alter und Geschlecht korrigieren. Eventuell war der Unterschied zwischen den Geschlechtern in der für die Erstellung der Perzentilen gewählten Stichprobe größer als in unserer Stichprobe.

Vermindertes Geruchsvermögen bei PS-Patienten wird seit vielen Jahren untersucht (Doty et al., 1988) und gilt mittlerweile als gesichert. In einer Multicenter-Studie mit 400 PS-Patienten wurde nach Alterskorrektur bei 74,5 %, ein signifikant vermindertes Geruchsvermögen beschrieben (Haehner et al., 2009). In unserer Studie ist diese Zahl mit 65 % der *IPS* etwas geringer, was am ehesten auf den unterschiedlichen Studienaufbau zurückzuführen ist. Einfluss auf Häufigkeiten haben neben unterschiedlichen Fallzahlen auch Ein- und Ausschlusskriterien zur Gruppeneinteilung und die Verwendung unterschiedlicher Materialien. Im Vergleich unterschiedlicher Studien ist es daher wichtig zu beachten, dass nicht immer exakt die gleichen Methoden angewandt werden. So benutzten wir zur Geruchsidentifizierung den B-SIT, die schneller anwendbare Kurzversion des UPSIT. Allerdings sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass der B-SIT aus den Daten des UPSIT validiert wurde (Doty et al., 1996) und sich Sensitivität und Spezifität womöglich nicht hundertprozentig übertragen lassen. Nichtsdestotrotz scheint der B-SIT derzeit die beste erhältliche Alternative zu sein. So schuf er unter anderem auch die Basis der olfaktorischen Testung im Rahmen einer Initiative zur Standardisierung biomedizinischer Testverfahren (*Assessment of Neurological and Behavioral Function: „NIH Toolbox“*) (Dalton et al., 2013). In anderen Studien wird weiterhin die lange Version bevorzugt oder alternativ mit sogenannten „*Sniffin' Sticks*“ gearbeitet. Die Literaturrecherche zu Vergleichen zwischen diesen Methoden erbrachte nur wenige aussagekräftige Ergebnisse. So wurde beispielsweise in einer deutschen Studie der B-SIT direkt mit den „*Sniffin' Sticks*“ verglichen, wobei die Fallzahlen mit 146 Studienteilnehmern, darunter 9 PS-Patienten, eher gering waren (Kobal et al., 1996). Wichtig ist außerdem zu beachten, in welchem Sprach- und Kulturraum die Geruchstests entwickelt wurden, da sich geografische Unterschiede auch in bekannten und eher unbekannten Gerüchen widerspiegeln. Insgesamt sollte beachtet werden, dass der B-SIT als Geruchsidentifikationstest nicht alle Aspekte des Riechens erfasst. Seine Ergebnisse

für die Identifikation sind im Vergleich zu anderen Methoden allerdings erstrebenswert: So erreichten wir in unserer Studie eine Sensitivität für die PS-Diagnose von 61,8 % bei einer Spezifität von 74,7 %. In einer anderen Studie (Lotsch et al., 2008) wurden mit Hilfe anderer Testverfahren neben Identifikation auch Diskrimination und Reizschwellen für Gerüche untersucht, wobei Einzelsensitivitäten für die Identifikation mit 47 %, Diskrimination mit 56 % und Reizschwellenmessung mit 64 % bei einer Spezifität von 92 % angegeben werden. Durch Kombinationen der verschiedenen Aspekte konnte dort eine Sensitivität von über 84 % erreicht werden. Eine weitere Methode wurde durch Hawkes et al. vorgestellt (Hawkes et al., 1999). Sie kombinierten den UPSIT mit der Messung olfaktorisch evozierter Potenziale und konnten somit zeigen, dass mehr als 90 % der PS-Patienten ein Geruchsdefizit aufwiesen. Demnach hatten PS-Patienten häufiger Probleme mit dem Geruchssinn als dass sie einen Tremor aufwiesen. Somit ist die Bezeichnung des Geruchsdefizites als weiteres Kardinalsymptom für PS womöglich nicht unberechtigt (Herting et al., 2008).

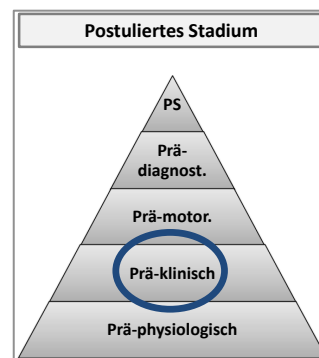
In unserer Studie war vermindertes Geruchsvermögen bei *SYMPTOMFREI* und *ANDERE* insgesamt seltener und innerhalb dieser Gruppen in seiner Häufigkeit vergleichbar. Ähnliches zeigte eine Studie, die den Geruchssinn zwischen primären und sekundären PS-Patienten verglich (Katzenschlager et al., 2004). Darin wiesen Patienten mit vaskulärem Parkinsonismus in ihrem Geruchsvermögen keinen Unterschied zu gesunden Kontrollpersonen auf und schnitten gleichzeitig signifikant besser als PS-Patienten ab.

Die Ursache des geringeren Geruchsvermögens bei PS ist nicht geklärt. Es scheint mit neuronalem Verlust im Locus coeruleus, der Raphe und dem Nucleus basalis Meynert zu korrelieren und mit konsekutivem Defizit im cholinergen, noradrenergen und serotoninergen System einherzugehen (Doty, 2012). Einzelne Arbeiten konnten eine Korrelation zwischen erhöhter Dopamin-Transporter-Dichte im Striatum und dem Geruchsvermögen demonstrieren (Ponsen et al., 2004; Siderowf et al., 2005). In diesem Zusammenhang sei auch auf die Dissertationen von Janna Heeren und Linus Rauch hingewiesen, die sich mit weiterführender Bildgebung bei Probanden mit SN+ und auffälligem Geruchssinn beschäftigten. Es bleibt also spannend, zu prüfen, wie sich die Probanden unserer Kohorte in den Nachuntersuchungen entwickeln und vor allem ob und welche unter jenen mit olfaktorischem Defizit künftig an PS erkranken.

Prä-klinische Phase: TCS

– SN+ bei PS häufig.

In unserer Studie war eine SN+ in der TCS bei 9 % der Probanden aus *SYMPTOMFREI* und 75 % der *IPS* zu finden, wodurch wir Ergebnisse anderer Studien belegen konnten (Hagenah und Seidel, 2010). Interessanterweise hatten 35 % unserer Probanden aus *PSV* eine SN+ und lagen somit wieder zwischen *IPS* und den übrigen Kontrollgruppen, wobei *SYMPTOMFREI* und *ANDERE* vergleichbare mittlere Flächenausdehnungen der SN hatten.



In der Literatur wird eine SN+ bei PS im Vergleich zu gesunden Probanden seit über zwei Dekaden untersucht (Becker et al., 1995), wobei der diagnostische Wert zur Differenzierung zwischen typischen und atypischen PS und Gesunden hoch angesehen wird (Bouwman et al., 2010; Vlaar et al., 2009). In unserer Studie gelang es, eine PS-Diagnose mittels TCS mit einer Sensitivität von 77,4 %, einer Spezifität von 86,4 % und einem PPV von 5,2 % zu stellen, was im Einklang mit anderen Publikationen steht (van de Loo et al., 2010). Im Gegensatz dazu ergab eine prospektive Studie, dass die TCS bei Patienten mit PS-verdächtigen Symptomen in Nachuntersuchungen mit einer Sensitivität von lediglich 40 % und einer Spezifität von 61 % zumindest für die frühere Diagnosestellung keinen Nutzen erbrachte (Bouwman et al., 2013).

Während sich im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien hervorragende positive prädiktive Werte von bis zu 88% für die SN+ ermitteln ließen (Busse et al., 2012), ist in unserer Studie unter Anwendung von Bevölkerungsprävalenzen der PPV mit 5,2% erheblich geringer. Da der PPV unmittelbar von der Prävalenz abhängig ist, gilt dies insbesondere bei der Untersuchung relativ seltener Erkrankungen zu beachten.

In diesem Kontext machte Montgomery darauf aufmerksam, dass trotz hoher Sensitivität und Spezifität der TCS, durch diese Methode insgesamt mehr falsch-positive als richtig-positive eingeschlossen werden (Montgomery, 2013). Er gibt zu bedenken, dass ein nicht vorhandenes Ergebnis, wie in diesem Fall z. B. aufgrund eines mangelnden Schallfensters, statistisch als negativer Wert betrachtet werden müsste. Bezogen auf unsere Daten hätten dann nicht 91/511 (=17,8 %) der Probanden, sondern 91/677 (=13,4 %) eine

auffällige SN. Derartige Überlegungen sind bei Planungen zur klinischen Verwendung als *Screening*-Methode durchaus zu beachten, da falsch-positiv getestete Probanden nicht nur einen strukturellen (Mehr-) Aufwand bei der Koordination, sondern auch finanzielle Mehrausgaben bedeuten (Siderowf und Lang, 2012). Denkbar ist des Weiteren, dass ein positiver Testausfall – auch wenn er sich nicht als richtig bewahrheitet – mit psychischer Belastung für die Betroffenen und deren Umfeld einhergeht.

Zudem sollte für die Anwendung als *Screening*-Methode neben der Differenzierung zu gesunden Probanden auch die Unterscheidung zu anderen Erkrankungen beachtet werden. In unserer Kohorte unterschieden sich *ANDERE* in der TCS deutlich von *IPS*. Andere Arbeitsgruppen berichten, dass die TCS hilfreich ist bei der Unterscheidung zwischen atypischen (Bouwman et al., 2010) versus idiopathischen ebenso wie zwischen vaskulären (Venegas-Francke, 2010) versus idiopathischen PS, wobei bei letzteren häufiger eine SN+ festzustellen war. Keinen Unterschied erbrachte der Vergleich zwischen gesunden Kontrollen und Dystonie-Patienten (Hagenah et al., 2011).

Bisher unklar blieb das Diskriminationspotenzial einer auffälligen SN in der TCS zwischen Vorstufen der PS und Gesunden (Walter, 2011), wobei sie zunehmende Aufmerksamkeit als möglicher Risikofaktor für PS erhielt (Berg, 2011; Berg et al., 2013). Wir konnten (Bevölkerungs-basiert) erstmalig nicht nur Unterschiede zwischen Gesunden und PS-Patienten, sondern auch zwischen *PSV* und anderweitig motorisch betroffenen Patienten hervorheben, indem wir hier einen signifikanten Unterschied der SN+ feststellten (siehe „*PSV* – mögliche Risikogruppe?“).

Die Definition einer SN+ mit $\geq 0,25 \text{ cm}^2$ entspricht internationalen Konventionen (Vlaar et al., 2009). In unserer Studie waren Männer und Frauen unterschiedlich häufig von SN+ betroffen, wobei besonders bei Männern mit zunehmendem Alter auch die Flächenausdehnung der SN+ zunahm. In der Literatur wird ein inadäquates Schallfenster als häufiges Problem der TCS beschrieben (Wijnhoud et al., 2008), wovon vermehrt Frauen betroffen seien (Okawa et al., 2007). Daher könnte ferner untersucht werden, ob geschlechterabhängige Referenzbereiche von Vorteil wären. Da das Gehirnvolumen der Frauen anatomisch betrachtet geringer ist als das der Männer, müsste eine Hyperechogenität geringerer Größe bei Frauen vielleicht bereits als auffällig beurteilt

werden. So könnte es sein, dass deren Risiko für SN+ unterschätzt wird. Allerdings scheint derzeit unter der Annahme, dass die SN+ ein erhöhtes PS-Risiko widerspiegelt, wahrscheinlicher, dass Männer, die ebenfalls ein höheres PS-Erkrankungsrisiko besitzen, häufiger eine Auffälligkeit in der TCS aufweisen.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Frage nach der Größenzunahme der SN mit fortschreitendem Alter. Während einige Forscher davon ausgehen, dass kein Zusammenhang zwischen Alter und SN-Größe besteht (Berg et al., 2001b) und auch unsere Ergebnisse keine eindeutige Korrelation ergaben, hatten die älteren männlichen Studienteilnehmer dennoch eine größere Fläche der Hyperechogenität der SN. Dies würde Ergebnisse einer anderen Studie unterstützen, in der ein solcher Zusammenhang demonstriert wurde (Hagenah et al., 2010). Dort wurde außerdem der Ansatz vorgestellt, sich nicht nur auf die absolute Flächenausdehnung der Hyperechogenität zu fokussieren, sondern diese in Relation mit der mesencephalen Fläche zu setzen. Damit wären folgende mögliche Fehlerquellen minimiert: Wenn das Gehirnvolumen nicht nur geschlechter-, sondern auch altersabhängig wäre, würde durch einen Quotienten die Querschnittsgröße des Mesencephalons berücksichtigt werden. Andererseits könnten untersucherabhängige Messdifferenzen durch Bildung des Quotienten minimiert werden. Solch ein Ansatz mag für Folgeuntersuchungen durchaus erwägungswert sein. Außerdem wäre für Folgeuntersuchungen wünschenswert, den TCS-ausführenden Untersucher für die klinischen Angaben der Patienten zu *blinden*. Als potenzieller Störfaktor ist in unserem *Setting* zu beachten, dass die meisten TCS-Untersuchungen nicht unter Verblindung der motorischen Evaluation durchgeführt wurden.

Um eine SN+ als Risikofaktor für PS verifizieren zu können, bleibt es in prospektiven Folgeuntersuchungen zu prüfen, ob, welche und zu welchem Zeitpunkt Probanden mit SN+ tatsächlich ein PS entwickeln.

4.2. Treten bestimmte Symptome besonders häufig in Kombination auf?

Kombinationen PS-assoziiierter Faktoren

- Signifikanter Einfluss möglicher Risikofaktoren.

Das gemeinsame Vorkommen verschiedener PS-assoziiierter Faktoren ergab in unserer Studie signifikante Unterschiede innerhalb der betrachteten Gruppen. Auch in logistischen Regressionsmodellen konnten wir unabhängige Assoziationen verschiedener PS-Faktoren miteinander belegen. So konnten wir beispielsweise demonstrieren, dass Individuen, die nach motorischer Symptomatik klassifiziert wurden, unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten für das Vorhandensein einer SN+ aufwiesen.

Risikofaktoren für eine SN+ waren nach unseren Modellen neben dem männlichen Geschlecht auch unsere Gruppenzuordnung. Demnach besaßen Individuen aus *ANDERE* ein doppelt so hohes, diejenigen aus *PSV* ein vierfach und *IPS*-Patienten ein rund fünfundsiebzigfaches Risiko gleichzeitig eine SN+ vorzuweisen. Keinen signifikanten Einfluss ergaben Alter und positive Familienanamnese.

Besonders Letzteres war überraschend, da die positive Familienanamnese als einer der stärksten Risikofaktoren für PS gilt (Noyce et al., 2012). Wollte man nun eine SN+ einer künftigen PS-Diagnose gleichsetzen, so wäre die logische Schlussfolgerung, dass beide identische Risikofaktoren besitzen müssten. Wenn aber Personen mit einer positiven Familienanamnese nicht häufiger eine SN+ besaßen, wäre diese Annahme falsch. Da in unserer Studie nur Personen aus der postalischen Befragung mit zufällig positiver Familienanamnese inkludiert waren, könnte es jedoch sein, dass unsere Fallzahl von betroffenen Familienmitgliedern zu gering gewesen ist, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erbringen. Auch wurde in der anamnestischen Erhebung dieser Angabe nicht zwischen primären und sekundären PS unterschieden, sodass hier eine weitere Fehlerquelle besteht. Zudem ist es denkbar, dass Probanden sich der Diagnose ihrer Verwandten nicht sicher waren. So ist die Unterscheidung zwischen essentiell Tremor und Parkinson nicht immer eindeutig.

Um zusätzliche Einflussfaktoren zu ermitteln, führten wir ein weiteres logistisches Regressionsmodell durch. Dadurch konnten wir belegen, dass Probanden, die aufgrund von (milden) motorischen Zeichen der *PSV* zugeordnet wurden, auch eine höhere Wahrscheinlichkeit besaßen, eine *SN+* oder einen auffälligen Geruchstest vorzuweisen. Auch wenn der Interaktionsterm aus beiden Faktoren nicht signifikant war, so ist diese Tendenz eine wichtige Erkenntnis und steht im Einklang mit kürzlich publizierten Ergebnissen der prospektiv longitudinalen Bevölkerungsstudie „*PRIPS*“ (Berg et al., 2012a). Dort wurden *PS*-assoziierte Faktoren zu mehreren Zeitpunkten untersucht: Von 1.352 Probanden entwickelten dort nach 3 Jahren *Follow-up* 11 Personen ein *PS*. Wichtige Risikofaktoren für diese Entwicklung scheinen demnach mehr als ein Symptom im *UPDRS* III, *Hyposmie* und *SN+* zu sein, welche bei gemeinsamem Vorkommen das Risiko an *PS* zu erkranken noch stärker hoben. In einer anderen Studie (Siderowf et al., 2012) zeigten 25 % der Probanden ohne vorbeschriebene neurologische Erkrankung, aber mit zwei oder mehr motorischen Symptomen, ein Geruchsdefizit. Im Vergleich dazu besaßen in unserer Kohorte 45 % der Studienteilnehmer (ohne *IPS*) mit kardinalen *MPZ* gleichzeitig ein defizitäres Geruchsvermögen.

In der Literatur wird beschrieben, dass das defizitäre Geruchsvermögen bereits in frühen Stadien der *PS* sein Maximum zu erreichen scheint, während die Schwere der motorischen Symptome erst mit zunehmender Krankheitsdauer ansteigt (Siderowf et al., 2005). Hierdurch ließe sich die in unseren Ergebnissen fehlende Korrelation erklären.

In unserer Studie ergab die Kombination der Asymmetrie, *SN+* und des *B-SIT+*, dass diese Faktoren in ihrer Häufigkeit von *SYMPTOMFREI* nach *IPS* insgesamt zunahmen. Besonders auffällig war das ähnliche Verteilungsmuster der Faktoren in *IPS* und *PSV*, wodurch dazu verleitet wird, in Letzterer eine Vorstufe der *PS* zu suchen.

In einer anderen Studie wurde die Kombination dieser drei Faktoren hinsichtlich der Differenzierung zwischen frühem *PS* und *PS*-ähnlichen Erkrankungen wie essentieller Tremor, vaskulärer *PS* und atypische *PS*, untersucht (Busse et al., 2012). Dort werden das gemeinsame Vorkommen zweier Faktoren mit einer Sensitivität von 91 % und einer Spezifität von 77 % und das gemeinsame Vorkommen aller drei Faktoren mit einer Sensitivität von 49 % und einer Spezifität von 98 % für ein *PS* beschrieben.

Interessant bleibt zu prüfen, ob wir diese Zahlen mit unserer Kohorte bestätigen können. Einen wichtigen Beitrag hierzu werden die Nachuntersuchungen unserer Studie erlauben. Dafür sei an dieser Stelle auf die Dissertation von Jennie Hampf hingewiesen.

PSV – die mögliche Risikogruppe?

Wie bereits in den oberen Abschnitten beschrieben, lag die *PSV*-Gruppe eindrucksvoller Weise mit ihren Ergebnissen in allen Untersuchungen der Einzelfaktoren zwischen den Kontrollgruppen und der *IPS*. Bei der Betrachtung einzelner motorischer Symptome mag dies wenig überraschen, da die Definition dieser Gruppe über die Motorik erfolgte. Doch interessanter Weise erhielten wir analoge Ergebnisse auch in den nicht-motorischen Untersuchungen. So zeigten Probanden, die wir anhand ihrer Bewegungen in *PSV* gruppierten, eine vierfach höhere Assoziation mit SN+. Ähnliches wird in anderen Studien berichtet, wonach SN+ mit dem Vorkommen von milden motorischen Zeichen assoziiert zu sein scheint (Berg et al., 2001b; Berg, 2011). Auch in neuesten Veröffentlichungen aus der „TREND“-Studie von Berg et al. wird über Assoziationen zwischen möglichen Risikofaktoren für PS (wie Depression, RBD und Hyposmie) und milden motorischen Zeichen in der klinischen Untersuchung berichtet (Gaenslen et al., 2014; Lerche et al., 2014).

In unseren Untersuchungen war das Geruchsdefizit der *PSV*-Probanden interessanterweise geringer als das der PS-Patienten, jedoch waren sie stärker beeinträchtigt als die übrigen Kontrollen. Somit wird die Hypothese unterstützt, es könnte sich bei einigen der hierunter eingeordneten Probanden um Risikokandidaten eines künftigen PS handeln. Da in der Literatur angenommen wird, dass die Hyposmie den motorischen Zeichen der PS um mindestens vier Jahre (Ross et al., 2008), aber vermutlich nicht mehr als sieben Jahre vorausgeht (Marras et al., 2005), wird sie zunehmend als möglicher Frühindikator für PS untersucht (Berg et al., 2012b; Siderowf et al., 2012). Beispielsweise wurden in einer prospektiven Studie asymptomatische Verwandte von PS-Patienten anhand ihres Geruchsvermögens in „Hyposmie“ und „Normosmie“ unterteilt und einer SPECT unterzogen (Ponsen et al., 2004). Nach zwei Jahren wurde re-evaluiert, wodurch gezeigt werden konnte, dass 10 % derjenigen Personen mit Hyposmie, die in der ersten SPECT-Untersuchung verminderte Dopamintransporter-Aktivität besaßen, in der Folgeuntersuchung ein PS entwickelten. Ähnliches wird in einer anderen Studie berichtet

(Sommer et al., 2004), in der 30 Patienten mit idiopathischem Geruchsdefizit einer neurologischen Untersuchung, einer TCS und einem SPECT unterzogen wurden. Dabei zeigten elf eine SN+ in der TCS, wovon fünf auch im SPECT nachweisbare Dopamintransporter-Verluste hatten. Dort präsentierten drei Patienten im UPDRS III motorische Symptome, von denen nur einer sowohl in der TCS als auch in der SPECT auffällig gewesen war.

Wird das Vorkommen von SN+ und auffälligem Geruchssinn in unserer Kohorte für *PSV* und *IPS* betrachtet, so fällt auf, dass 60 % der *PSV*-Probanden im Vergleich zu 93 % der *IPS*-Patienten von mindestens einem der Faktoren betroffen sind. Bei der Betrachtung der Kombination beider Faktoren, waren etwa 7 % der *PSV* im Vergleich zu 45 % der *IPS* gleichzeitig von einem defizitären Geruchssinn und einer SN+ betroffen. Eine zu einem späteren Zeitpunkt unter Hinzunahme zusätzlicher PS-Patienten durchgeführte Analyse zeigte überraschender Weise, dass immer noch fast die Hälfte der PS-Patienten nicht als solche detektiert würden, wenn das kombinierte Vorkommen dieser Faktoren ein Diagnosekriterium wäre (Tunc et al., 2014, im Druck). Dies sollte bei der Überlegung neuer Diagnosekriterien berücksichtigt werden (Berg et al., 2014).

Insgesamt bleibt in Folgeuntersuchungen zu prüfen, welche Probanden unserer Kohorte – mit und ohne Risikofaktoren – ein PS entwickeln und wie sich die PS-Patienten mit kombiniertem Vorkommen von defizitärem Geruchsvermögen und auffälliger SN von denjenigen unterscheiden, die von keinem oder nur einem dieser Faktoren betroffen waren.

4.3. Interpretation weiterer Ergebnisse

Bevölkerungsstudie in Lübeck

– der Gesundheitszustand wird unterschiedlich eingeschätzt.

Die Hälfte aller Studienteilnehmer aus der postalischen Befragung schätzte ihren allgemeinen Gesundheitszustand gegenüber dem Vorjahr als unverändert ein, während ein Viertel unter ihnen eine Verschlechterung bemerkt hatte. Obwohl der Vergleich der im PS-9 abgefragten *Items* zwischen allen Teilnehmern der postalischen Befragung und den Teilnehmern der neurologischen Untersuchung ergab, dass Personen mit Problemen in den abgefragten *Items* auch eher bereit zu sein schienen, an einer persönlichen Untersuchung teilzunehmen, wäre diese Annahme ein Trugschluss. Hier gilt zu beachten, dass das Studienkonzept vorsah, überwiegend Personen mit Beschwerden einzuladen.

Insgesamt empfanden Personen der *IPS* im Vergleich zu den übrigen Gruppen ihren Gesundheitszustand als deutlich schlechter. Daraus lässt sich folgern, dass die PS als chronische Erkrankungen das subjektive Gesundheitsempfinden deutlich verändern. Wichtig für unsere Betrachtungen sind jene motorischen Symptome, die womöglich dezente Vorboten für PS sein könnten. In der Literatur wurde berichtet, dass bei über 65-Jährigen aufgrund sinkender Mobilität die Angst zu stürzen zunehme und Schwierigkeiten mit der Balance in der älteren Bevölkerung häufig vorkämen (Lach, 2005; Louis et al., 2006). Dieses konnten wir durch unsere *Screening*-Befragung bestätigen (siehe unten). Denn unter den im *PS-Screen* abgefragten *Items* wurden am häufigsten folgende Schwierigkeiten genannt: „Gehen unsicher“, „Probleme vom Stuhl aufzustehen“ und „Schlurfen“. Diese subjektive Einschätzung konnte in der anschließenden körperlichen Untersuchung auch klinisch verifiziert werden (siehe motorische Untersuchung).

Screening-Fragebogen: PS-9

– PS-sensitiv, *PSV* ungeeignet.

Der PS-9 wurde als *Screening* entwickelt, um PS-Patienten, die die Diagnosekriterien erfüllen, zu detektieren (Pramstaller et al., 1999). Bisher war unklar, inwieweit sich dieses *Screening* auch auf mögliche Vorstufen der PS übertragen lässt. Durch unsere Studie konnten wir das PS-9 zur Erfassung von PS-Patienten bestätigen (Kasten et al., eingereicht). Da lediglich zwei PS-Patienten durch das *Screening* nicht als solche

klassifiziert, sondern in die S-4) *PSV* eingruppiert worden waren, scheint diese Methode weitgehend alle PS-Patienten einzuschließen. Die Frage nach dem *Restless-Legs-Syndrom* erwies sich als nützliche Information zur Erklärung einer PS-Medikation ohne entsprechende Diagnose. Der Fragebogen war auf motorische Einschränkungen fokussiert und ließ keine Unterscheidung der Ursachen für die Symptome zu. Durch die neurologische Untersuchung wurde bei der Hälfte der positiv *gescreenten* Personen die PS-Diagnose verifiziert, wobei bei der anderen Hälfte die Symptome größtenteils auf sekundäre PS zurückzuführen waren. Angewandt auf mögliche Vorstufen des PS zeigte sich das PS-9 als wenig aussagekräftig: So umfasste unsere *PSV*-Gruppe nach neurologischer Untersuchung nahezu gleiche Anteile aus allen *Screening*-Gruppen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist in der Art der Fragen zu suchen: Es werden Alltagssituationen abgefragt, in denen Parkinsonpatienten zwar typischerweise Schwierigkeiten zeigten, doch auch andere Probanden der untersuchten Alterskategorie subjektiv Einschränkungen verspürten. Dies kann mit physiologischem Nachlassen der Handfertigkeiten im Alter zusammenhängen. Da die *PSV* in unserer Studie durch milde motorische Symptome während der neurologischen Untersuchung definiert wurde, ist durchaus vorstellbar, dass dezente Veränderungen der Motorik, wie etwa ein verminderter Armschwung, zwar bereits dem geschulten Auge auffallen, die Probanden im Alltag aber nicht einschränken und somit dem *Screening* entgingen. Wichtig in diesem Zusammenhang gilt auch zu beachten, dass dieser *Screening*-Fragebogen ausschließlich motorische Faktoren erfasst und somit nicht zugänglich für prä-motorische Phasen ist.

Aktivitäten des täglichen Lebens

– PS-Patienten sind eingeschränkt.

Die Mehrzahl aller Studienteilnehmer bemerkte keine Beeinträchtigung beim Verrichten alltäglicher Aktivitäten. Lediglich bei der Sprache, beim Anziehen und beim Laufen wurden leichte bis höhergradige Probleme beschrieben und betrafen dann vor allem die *IPS*-Gruppe. Dabei ist überraschend, dass Studienteilnehmer aus *ANDERE* trotz motorischer Beschwerden deutlich seltener Schwierigkeiten beim Verrichten alltäglicher Arbeiten zeigten. Eine mögliche Schlussfolgerung wäre, dass PS das Leben stärker beeinträchtigen als andere motorische Erkrankungen. Doch sei in diesem Zusammenhang auf die Dissertation von Linda Piskol hingewiesen (siehe Poster im Anhang). Sie konnte

zeigen, dass PS-Patienten trotz ihrer körperlichen Beeinträchtigungen eine bessere Lebensqualität besaßen als beispielsweise Probanden mit chronischen Rückenschmerzen.

4.4. Repräsentativität der Studie

In diesem Abschnitt wird auf die Repräsentativität der Studie im Allgemeinen eingegangen. Vor- und Nachteile der angewandten Methoden wurden bereits in den entsprechenden Abschnitten diskutiert.

Bevölkerungsstudie aus Lübeck

– Einschluss nicht-diagnostizierter Krankheitsfälle erwünscht.

Diese Studie wurde im Einzugsgebiet der Stadt Lübeck durchgeführt. Durch die systematische Zufallsstichprobe zehntausend deutschsprachiger Personen über 50 Jahren wurde eine hohe Repräsentativität erreicht. Epidemiologische Studien sind im Allgemeinen darauf ausgelegt, eigene Ergebnisse auch auf Personen außerhalb des untersuchten Kollektivs übertragbar zu machen. Diese Übertragbarkeit wird maßgeblich durch die gewählte Methodik beeinflusst. Hierbei wird zwischen bevölkerungsbezogenen und Klinik-basierten Studien unterschieden. Während Erstere auch bisher nicht diagnostizierte Krankheitsfälle miteinschließen können, werden durch Letztere häufig größere Datenmengen guter Qualität erreicht. Unsere Studie profitierte aus beiden Ansätzen: So lagen wir mit einer Ausschöpfungsquote von 60,2 % innerhalb des erwarteten Rücklaufs für postalische Befragungen (Baruch, 1999). Durch den Fokus auf die Alterskategorie der 50-79-Jährigen, beschränkten wir uns auf die Altersgruppe mit der höchsten Prävalenz für PS. Dadurch sollten auch Personen, die bisher keine Erkrankung diagnostiziert bekommen hatten, eingeschlossen werden. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu beachten, dass Personen mit Problemen in den abgefragten *Screening-Items* auch eher zur persönlichen Untersuchung eingeladen wurden. Dies könnte Häufigkeitsverteilungen womöglich fälschlich beeinflussen, sodass Symptome insgesamt häufiger eingeschätzt würden als in der Realität vorhanden. Einen weiteren Aspekt stellt die Rekrutierung der PS-Patienten dar: Durch unsere postalische Befragung ermittelten wir 67 Personen, die eine PS-Diagnose angaben, was in etwa der erwarteten Prävalenz entsprechen würde. Entgegen unserer Erwartung waren nur 27 Personen dieser Gruppe bereit, an einer persönlichen Untersuchung teilzunehmen, von denen nach der

neurologischen Untersuchung lediglich 12 Personen ein PS hatten. Da für statistische Analysen diese Fallzahl nicht hinreichend war, wurden (der klinik-basierten Methode entsprechend) Patienten aus der neurologischen Sprechstunde, aus der stationären Behandlung und aus dem DRK-Krankenhaus hinzugezogen. Dadurch gelang es uns statistisch verwertbare Analysen durchzuführen. Das Besondere unserer Studie ist, dass Kontrollgruppen nicht nur „Krankheit“ und „Gesundheit“ voneinander trennen, sondern auch Zwischengruppen kontrastiert wurden. Entgegen unserer Planung ließ sich die Gruppe „*SOMATISIERUNG*“ nicht näher analysieren, da hier die Fallzahl sehr gering blieb. Eine mögliche Erklärung hierfür lässt sich in der Definition der Somatisierungsstörungen finden (Ghanizadeh und Firoozabadi, 2012). Da sie eine Ausschlussdiagnose darstellen, waren sie beim einmaligen Untersuchungs-*Setting* nicht sicher zu stellen. Besser gelang die Einschätzung, ob in der Untersuchung präsentierte Symptome auch durch andere erwähnte Erkrankungen zu erklären waren oder nicht. Dies war von besonderem Interesse, da Probanden aus *ANDERE* zwar die Motorik betreffende Symptome aufwiesen, sich aber doch von den Personen aus *PSV* unterschieden. Nach wie vor scheint der Goldstandard für die Diagnosestellung die klinische Expertise zu sein.

Unsere Betrachtungen lassen deutlich werden: Neben der Zunahme der Prävalenz der PS mit steigendem Alter sind auch allgemeine motorische und sensorische Beeinträchtigungen mit zunehmendem Alter häufig. Die Unterscheidung zwischen Vorstufen der PS und altersbedingter Abnahme der Funktionen bleibt eine Herausforderung, die weiterhin der persönlichen Expertise des klinisch praktizierenden Neurologen unterliegt. Doch angesichts der weltweiten Alterung der Bevölkerung bleibt die Entwicklung eines neuen Goldstandards zur früheren Diagnosestellung wünschenswert.

Ob die in dieser Dissertation dargelegten Methoden zu einer solchen Entwicklung werden beitragen können, ist aktuell Gegenstand prospektiver Nachuntersuchungen.

5. Zusammenfassung

Parkinsonsyndrome betreffen verschiedene Körpersysteme und lassen sich in motorische und nicht-motorische Symptome untergliedern. Neuere Forschungsansätze unterscheiden des Weiteren chronologisch zwischen „PS-Diagnose“, „prä-diagnostische“ PS, „prä-motorische“ PS, „prä-klinische“ PS und „prä-physiologische“ PS, wobei jeder dieser Stufen bestimmte PS-assoziierte Faktoren zugeordnet werden können. In der hier vorgestellten Bevölkerungsstudie wurden verschiedene PS-assoziierte Faktoren betrachtet, wobei nicht nur PS-Patienten und gesunde Probanden, sondern erstmalig auch Kontrollgruppen anderer Erkrankungen im Fokus des Interesses lagen. Somit konnten folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

a. Wie häufig sind milde motorische Zeichen, vermindertes Geruchsvermögen und TCS-Auffälligkeiten bei 50–79 Jährigen zu finden?

Milde Anzeichen PS-assoziiierter Faktoren wurden in der Mehrzahl der klinischen Untersuchung unserer Studienteilnehmer beobachtet.

Insgesamt war die **Motorik** bei allen Studienteilnehmern mit zunehmendem Alter häufiger eingeschränkt und bereitete folglich häufiger Probleme. In dieser Studie konnte demonstriert werden, dass sich anhand des als Goldstandard geltenden klinischen Eindrucks des Untersuchers, Gruppen unterschiedlicher Kontraste einteilen lassen. Demnach gelang es verschiedene Personengruppen mit motorischen Einschränkungen (*ANDERE* und *PSV*) klinisch zu definieren und signifikante Unterschiede innerhalb dieser Gruppen bezüglich der betrachteten Systeme nachzuweisen. Unter den vorgestellten Definitionsmöglichkeiten gelang die Trennung zwischen PS-Verdacht und andere Erkrankungen am besten mit Hilfe der „klassischen PS-Zeichen“.

Die Mehrzahl der PS-Patienten wies ein **Geruchsdefizit** auf. Zwischen der gesunden Kontrollgruppe und derjenigen mit anderen Erkrankungen gab es keinen Unterschied im Geruchsvermögen. Interessanterweise lagen Probanden mit PS-Verdacht mit ihren Ergebnissen zwischen den Patienten und den übrigen Kontrollgruppen.

Diese Tendenz wurde auch in der TCS abgebildet: Auffälligkeiten der SN fanden sich erwarteter Weise am häufigsten bei PS-Patienten. Ergebnisse der Probanden mit PS-

Verdacht lagen zwischen den PS-Patienten und den übrigen Kontrollgruppen, wobei die Letzteren untereinander vergleichbare mittlere Flächenausdehnungen der SN hatten.

b. Treten bestimmte Symptome besonders häufig in Kombination auf?

In dieser Arbeit wurden verschiedene Faktoren-Kombinationen hinsichtlich ihres gemeinsamen Vorkommens untersucht und eine mögliche Risikogruppe für PS vorgestellt.

Assoziationen der verschiedenen PS-Faktoren konnten beschrieben und unter Anwendung logistischer Regressionsmodelle belegt werden. Unter den Risikofaktoren für eine SN+ war beispielsweise neben dem männlichen Geschlecht auch die klinische Gruppenzuordnung. Es wurde demonstriert, dass Individuen mit PS-Verdacht eine mehr als vierfach höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, auch Auffälligkeiten in der SN zu zeigen. Obwohl die betrachteten PS-assoziierten Faktoren im Einzelnen in der möglichen Risikogruppe häufiger als in den Kontrollgruppen auftraten, erbrachte die Kombination aus B-SIT und TCS in keinem unserer Modelle eine signifikante Verbesserung in der Anzahl der korrekt zugeordneten Personen. Interessanter Weise ergab die Faktoren-Kombination auch bei PS-Patienten, dass nicht alle Faktoren bei allen Patienten vorkommen.

Abschließend ist festzustellen, dass ausgewählte PS-assoziierte Faktoren in der betrachteten Bevölkerungsgruppe unterschiedlich häufig vorkommen. Obwohl die Prävalenz mit steigendem Alter zuzunehmen scheint, gelang es uns, eine mögliche Risikogruppe zu definieren und das kombinierte Vorkommen potenzieller Risikofaktoren für diese aufzuzeigen.

6. Ausblick

Um Risikofaktoren adäquat evaluieren zu können, sind Ergebnisse aus Langzeituntersuchungen nötig. Daher wird sich auf Grundlage der hier dargestellten Aspekte die EPIPARK-Studie weiterhin neben nicht-motorischen Symptomen der PS auch der gezielten Analyse potenzieller Risikofaktoren widmen. Unter Berücksichtigung der postulierten polykausalen Genese der PS werden die prospektiven Untersuchungen interdisziplinäre Ansätze mit klinischer Untersuchung, genetischer Analyse und epidemiologischer Methodik anwenden und ausbauen.

Ein wichtiges Ziel wird die Untersuchung der Spezifität der hier dargelegten Risikofaktoren auch in Kombination mit anderen Faktoren darstellen. Es bleibt zu prüfen, worin die Ursache für unterschiedliche Faktoren-Kombinationen der PS-Patienten liegt und welche Personen der hier vorgeschlagenen Risikogruppe tatsächlich ein PS entwickeln. So ist es denkbar, dass die von uns vorgenommene Gruppeneinteilung re-evaluiert und gegebenenfalls umstrukturiert wird.

Es bleibt abzuwarten, wie sich die in dieser Dissertation vorgestellten potenziellen Risikofaktoren in der Praxis bewähren.

7. Literaturverzeichnis

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A und Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 2003;60(3):387-392.
2. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology.* 2010;75(12):1062-1069.
3. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57(3):456-462.
4. Bach JP, Ziegler U, Deuschl G, Dodel R und Doblhammer-Reiter G. Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. *Mov Disord.* 2011;26(12):2286-2290.
5. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, et al. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(8):868-873.
6. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology.* 2000;55(9):1358-1363.
7. Bartova P, Skoloudik D, Ressler P, Langova K, Herzig R und Kanovsky P. Correlation between substantia nigra features detected by sonography and Parkinson disease symptoms. *J Ultrasound Med.* 2010;29(1):37-42.
8. Baruch Y. Response Rate in Academic Studies-A Comparative Analysis. . *Human Relations.* 1999;52(4 April 1999):421-438.
9. Beach TG, White CL, 3rd, Hladik CL, Sabbagh MN, Connor DJ, Shill HA, et al. Olfactory bulb alpha-synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2009;117(2):169-174.
10. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H und Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology.* 1995;45(1):182-184.

11. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S und Louis ED. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2004;62(5):734-741.
12. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM und Evans DA. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med*. 1996;334(2):71-76.
13. Bennett DA, Beckett LA, Wilson RS, Murray AM und Evans DA. Parkinsonian signs and mortality from Alzheimer's disease. *Lancet*. 1998;351(9116):1631.
14. Berg D, Siefker C und Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol*. 2001a;248(8):684-689.
15. Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P und Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology*. 2001b;56(1):13-17.
16. Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes. *J Neural Transm*. 2011;118(4):613-619.
17. Berg D, Godau J, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Lerche S, et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012a;20:102–108.
18. Berg D, Marek K, Ross GW und Poewe W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov Disord*. 2012b;27(5):656-665.
19. Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlke P, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(2):216-219.
20. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):454-462.
21. Bouwmans AE, Vlaar AM, Srujies K, Mess WH und Weber WE. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes. *Int Rev Neurobiol*. 2010;90:121-146.
22. Bouwmans AE, Vlaar AM, Mess WH, Kessels A und Weber WE. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open*. 2013;3(4).

23. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D und Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol.* 2002;249 Suppl 3:III/1-5.
24. Bruggemann N, Vegt J, Klein C und Siebner HR. [Imaging of genetic aspects of Parkinson's disease]. *Nervenarzt.* 2010;81(10):1196-1203.
25. Bruggemann N, Hagenah J, Stanley K, Klein C, Wang C, Raymond D, et al. Substantia nigra hyperechogenicity with LRRK2 G2019S mutations. *Mov Disord.* 2011;26(5):885-888.
26. Buchman AS, Shulman JM, Nag S, Leurgans SE, Arnold SE, Morris MC, et al. Nigral pathology and parkinsonian signs in elders without Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;71(2):258-266.
27. Busse K, Heilmann R, Kleinschmidt S, Abu-Mugheisib M, Hoppner J, Wunderlich C, et al. Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(4):441-447.
28. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C und Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology.* 2008;70(13):1017-1022.
29. Calne DB, Langston JW, Martin WR, Stoessl AJ, Ruth TJ, Adam MJ, et al. Positron emission tomography after MPTP: observations relating to the cause of Parkinson's disease. *Nature.* 1985;317(6034):246-248.
30. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006;21(7):916-923.
31. Chaudhuri KR und Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 5:33-38.
32. Chen H, Burton EA, Ross GW, Huang X, Savica R, Abbott RD, et al. Research on the premotor symptoms of Parkinson's disease: clinical and etiological implications. *Environ Health Perspect.* 2013;121(11-12):1245-1252.
33. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 17:S367-373.

34. Dalton P, Doty RL, Murphy C, Frank R, Hoffman HJ, Maute C, et al. Olfactory assessment using the NIH Toolbox. *Neurology*. 2013;80(11 Suppl 3):S32-36.
35. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ und Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2004;63(7):1240-1244.
36. Del Tredici K und Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(5):597-607.
37. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384-386.
38. Doty RL, Shaman P und Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984;32(3):489-502.
39. Doty RL, Deems DA und Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1988;38(8):1237-1244.
40. Doty RL, Bromley SM und Stern MB. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration*. 1995;4(1):93-97.
41. Doty RL, Marcus A und Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*. 1996;106(3 Pt 1):353-356.
42. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):527-552.
43. Doty RL. The Brief Smell Identification Test, Administration Manual. New Jersey: Sensonics, Inc., PO Box 112, 125 White Horse Pike, Haddon Hts., NJ 08035 USA. Information via <http://www.smelltest.com>. ISBN 1-800-547-8838.; Sensonics, Inc.
44. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(1):25-31.
45. Fahn S, Elton R und Committee tUD, editors. Unified Parkinson's disease rating scale 1987.

46. Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, Hansson G, Lindvall B, Olsson JE und Granerus AK. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(6):637-641.
47. Fearnley JM und Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991;114 (Pt 5):2283-2301.
48. Ferrer I, Martinez A, Blanco R, Dalfo E und Carmona M. Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. *J Neural Transm.* 2011;118(5):821-839.
49. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW und Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain.* 2004;127(Pt 3):550-560.
50. Gaenslen A, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B, et al. Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol.* 2014;21(5):766-772.
51. Garcia-Ruiz PJ, Chaudhuri KR und Martinez-Martin P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review...from the past. *J Neurol Sci.* 2014;338(1-2):30-33.
52. Ghanizadeh A und Firoozabadi A. A review of somatoform disorders in DSM-IV and somatic symptom disorders in proposed DSM-V. *Psychiatr Danub.* 2012;24(4):353-358.
53. Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Klawans HL und Marsden CD. Teaching tape for the motor section of the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord.* 1995;10(3):263-266.
54. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-2170.
55. Golbe LI und Mouradian MM. Alpha-synuclein in Parkinson's disease: light from two new angles. *Ann Neurol.* 2004;55(2):153-156.
56. Granieri E, Carreras M, Casetta I, Govoni V, Tola MR, Paolino E, et al. Parkinson's disease in Ferrara, Italy, 1967 through 1987. *Arch Neurol.* 1991;48(8):854-857.
57. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Beinis JY, Gallinari C, Meaume S, et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol.* 2006;63(4):584-588.

58. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(7):490-494.
59. Hagenah J, König IR, Sperner J, Wessel L, Seidel G, Condefer K, et al. Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography. *Neuroimage.* 2010;51(1):28-32.
60. Hagenah J und Seidel G. [Sonography of the parenchyma in Parkinson's disease]. *Nervenarzt.* 2010;81(10):1189-1195.
61. Hagenah J, König IR, Kotter C, Seidel G, Klein C und Brüggemann N. Basal ganglia hyperechogenicity does not distinguish between patients with primary dystonia and healthy individuals. *J Neurol.* 2011;258(4):590-595.
62. Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, Gulick C, Singleton A, Hanson M, et al. Early-onset Parkinson's disease caused by a compound heterozygous DJ-1 mutation. *Ann Neurol.* 2003;54(2):271-274.
63. Haubenberger D, Kalowitz D, Nahab FB, Toro C, Ippolito D, Luckenbaugh DA, et al. Validation of digital spiral analysis as outcome parameter for clinical trials in essential tremor. *Mov Disord.* 2011;26(11):2073-2080.
64. Hawkes CH und Shephard BC. Selective anosmia in Parkinson's disease? *Lancet.* 1993;341(8842):435-436.
65. Hawkes CH, Shephard BC und Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(5):436-446.
66. Hawkes CH, Shephard BC und Daniel SE. Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *QJM.* 1999;92(8):473-480.
67. Hawkes CH, Del Tredici K und Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007;33(6):599-614.
68. Hawkes CH. Parkinson's disease and aging: same or different process? *Mov Disord.* 2008;23(1):47-53.
69. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM und Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6):837-844.

70. Herting B, Bietenbeck S, Scholz K, Hahner A, Hummel T und Reichmann H. [Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: its role as a new cardinal sign in early and differential diagnosis]. *Nervenarzt*. 2008;79(2):175-184.
71. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol*. 2005;62(3):378-382.
72. Hilker R und Steinmetz H. [Neuroimaging in Parkinson's disease]. *Nervenarzt*. 2010;81(10):1159.
73. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR und Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68(5):326-337.
74. Hobson P, Gallacher J und Meara J. Cross-sectional survey of Parkinson's disease and parkinsonism in a rural area of the United Kingdom. *Mov Disord*. 2005;20(8):995-998.
75. Hoehn MM und Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-442.
76. Holdorff B, Rodrigues e Silva A und Dodel R. Centenary of Lewy bodies (1912–2012). *Journal of Neural Transmission*. 2013;120(4):509-516.
77. Huang YW, Jeng JS, Tsai CF, Chen LL und Wu RM. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(4):550-555.
78. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L und Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-184.
79. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F und Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):572-577.
80. Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C und Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1304-1309.
81. Jellinger K. Heterogenous mechanisms of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2012;119(3):381-382.

82. Kasten M, Kertelge L, Bruggemann N, van der Vegt J, Schmidt A, Tadic V, et al. Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(6):670-676.
83. Kasten M, Hagenah J, Graf J, Lorwin A, Vollstedt EJ, Peters E, et al. Cohort Profile: a population-based cohort to study non-motor symptoms in parkinsonism (EPIPARK). *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):128-128k.
84. Kasten M, Tunc S, Graf J, Tadic V, Vollstedt E-J, Lorwin A, et al. Mild parkinsonian signs in the population: Detection and Frequency. eingereicht.
85. Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, Watt H und Lees AJ. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(12):1749-1752.
86. Kertelge L, Bruggemann N, Schmidt A, Tadic V, Wisse C, Dankert S, et al. Impaired sense of smell and color discrimination in monogenic and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2665-2669.
87. Kim JY, Kim ST, Jeon SH und Lee WY. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(13):1922-1926.
88. Kis B, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Klein C, Gasperi A, Spiegler F, et al. Novel three-stage ascertainment method: prevalence of PD and parkinsonism in South Tyrol, Italy. *Neurology*. 2002;58(12):1820-1825.
89. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S und Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*. 1996;34(4):222-226.
90. Kumar S, Bhatia M und Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17(4):775-781.
91. Lach HW. Incidence and risk factors for developing fear of falling in older adults. *Public Health Nurs*. 2005;22(1):45-52.
92. Lang AE und Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol*. 2004;3(5):309-316.
93. Lees A. Atypical Parkinsonism. In: Litvan I, editor. *Atypical Parkinsonian Disorders*: Humana Press; 2005. p. 495-501.
94. Lerche S, Hobert M, Brockmann K, Wurster I, Gaenslen A, Hasmann S, et al. Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crossectional findings in 992 individuals. *PLoS One*. 2014;9(3):e92878.

95. Liepelt-Scarfone I, Behnke S, Godau J, Schweitzer KJ, Wolf B, Gaenslen A und Berg D. Relation of risk factors and putative premotor markers for Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2011;118(4):579-585.
96. Lotsch J, Reichmann H und Hummel T. Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chem Senses.* 2008;33(1):17-21.
97. Louis ED, Schupf N, Marder K und Tang MX. Functional correlates of mild parkinsonian signs in the community-dwelling elderly: poor balance and inability to ambulate independently. *Mov Disord.* 2006;21(3):411-416.
98. Louis ED und Bennett DA. Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. *Mov Disord.* 2007;22(12):1681-1688.
99. Louis ED, Tang MX und Schupf N. Mild parkinsonian signs are associated with increased risk of dementia in a prospective, population-based study of elders. *Mov Disord.* 2010;25(2):172-178.
100. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW und Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain.* 2000;123 (Pt 4):665-676.
101. Marras C, Goldman S, Smith A, Barney P, Aston D, Comyns K, et al. Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(6):687-693.
102. Montgomery EB, Jr. Predictors of Parkinson's disease--not quite sound. *Mov Disord.* 2013;28(4):413-415.
103. Murray AM, Bennett DA, Mendes de Leon CF, Beckett LA und Evans DA. A longitudinal study of parkinsonism and disability in a community population of older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(8):864-870.
104. Norman GR und Streiner DL. *BIOSTATISTICS The Bare Essentials.* Second Edition ed. Hamilton

London: BC Decker Inc.; 2000.
105. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ und Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72(6):893-901.

106. Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, Hama K, Morita S, Nakanishi I und Kondo T. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern Med.* 2007;46(18):1527-1531.
107. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy.* Sherwood, Neeley and Jones, London. 1817.
108. Pearce RK, Hawkes CH und Daniel SE. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1995;10(3):283-287.
109. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E und Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004;56(2):173-181.
110. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W und Ziemssen T. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(5):617-626.
111. Pramstaller PP, Falk M, Schoenhuber R und Poewe W. Validation of a mail questionnaire for parkinsonism in two languages (German and Italian). *J Neurol.* 1999;246(2):79-86.
112. Quinn NP, Rossor MN und Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(1):88-89.
113. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D und Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(2):183-189; quiz 313.
114. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Nelson J, Markesbery W, Davis D, et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol.* 2004;56(4):532-539.
115. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;63(2):167-173.
116. Rothman KJ und Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health.* 2005;95 Suppl 1:S144-150.
117. Saunders-Pullman R, Derby C, Stanley K, Floyd A, Bressman S, Lipton RB, et al. Validity of spiral analysis in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(4):531-537.

118. Schneider SA, Drude L, Kasten M, Klein C und Hagenah J. A study of subtle motor signs in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(12):1563-1566.
119. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD und Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord.* 1998;13(6):885-894.
120. Schrempf W, Brandt MD, Storch A und Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):211-221.
121. Siderowf A, Newberg A, Chou KL, Lloyd M, Colcher A, Hurtig HI, et al. [99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(10):1716-1720.
122. Siderowf A, Jennings D, Eberly S, Oakes D, Hawkins KA, Ascherio A, et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord.* 2012;27(3):406-412.
123. Siderowf A und Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord.* 2012;27(5):608-616.
124. Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J und Reichmann H. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord.* 2004;19(10):1196-1202.
125. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC und Hulihan J. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22(6):833-838.
126. Stanley K, Hagenah J, Bruggemann N, Reetz K, Severt L, Klein C, et al. Digitized spiral analysis is a promising early motor marker for Parkinson Disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(3):233-234.
127. Stephenson R, Siderowf A und Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Mov Disord.* 2009;24 Suppl 2:S665-670.
128. Stoessl AJ. Neuroimaging in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 2011;8(1):72-81.
129. Tunc S, Graf J, Tadic V, Bruggemann N, Schmidt A, Al-Khaled M, et al. A population-based study on combined markers for early Parkinson disease *Mov Disord.* 2014, im Druck.

130. van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(10):1087-1092.
131. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA und Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157(11):1015-1022.
132. Venegas-Francke P. Transcranial sonography in the discrimination of Parkinson's disease versus vascular parkinsonism. *Int Rev Neurobiol*. 2010;90:147-156.
133. Vlaar AM, Bouwmans A, Mess WH, Tromp SC und Weber WE. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes: a systematic review. *J Neurol*. 2009;256(4):530-538.
134. Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP und Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord*. 2004;19(12):1445-1449.
135. Walter U. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: no. *J Neural Transm*. 2011;118(4):607-612.
136. Wickremaratchi MM, Knipe MD, Sastry BS, Morgan E, Jones A, Salmon R, et al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Mov Disord*. 2011;26(3):457-463.
137. Wijnhoud AD, Franckena M, van der Lugt A, Koudstaal PJ und Dippel ED. Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or minor stroke: role of skull thickness and bone density. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(6):923-929.
138. Wilson RS, Schneider JA, Beckett LA, Evans DA und Bennett DA. Progression of gait disorder and rigidity and risk of death in older persons. *Neurology*. 2002;58(12):1815-1819.
139. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D und Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011;26 Suppl 1:S1-58.
140. Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, et al. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord*. 2005;20(10):1278-1285.

141. Zhou G, Duan L, Sun F, Yan B und Ren S. Association between mild parkinsonian signs and mortality in an elderly male cohort in China. *J Clin Neurosci*. 2010;17(2): 173-76.

8. Anhänge

Auf den kommenden Seiten sind die Anhänge in folgender Reihenfolge aufgeführt:

- 8.1. Normative Daten des B-SIT
- 8.2. Ethikvotum
- 8.3. Studienaufklärung
- 8.4. *Screening*-Unterlagen
- 8.5. Untersuchungsunterlagen mit Einverständniserklärung

8.1. Normative Daten des B-SIT

Die Tabellen sind aus dem „THE BRIEF SMELL IDENTIFICATION TEST™ – ADMINISTRATION MANUAL“ (Doty, Sensorics Inc., Seite 9-10) farblich adaptiert und übernommen:

TABLE 1 Male Subjects: Percentile Ranks for Olfactory Function by Age Group in Years

Age Group									
B-SIT	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	>84
12	99	99	99	99	99	99	99	99	99
11	56	67	62	64	77	91	94	97	91
10	19	37	29	41	51	71	61	85	88
09	07	15	21	21	34	45	43	71	77
08	04	04	11	15	28	33	31	54	67
07		03	06	12	19	23	28	48	56
06			03	10	13	19	24	37	51
05				03	08	10	19	23	39
04					04	03	11	18	37
03					02		02	08	25
02								05	11
01								02	04
00									
N	72	74	67	62	53	71	55	65	57
GREEN: Normal RED: Abnormal relative to Age BLUE: Deficit relative to younger persons									

TABLE 2 Female Subjects: Percentile Ranks for Olfactory Function by Age Group in Year

Age Group									
B-SIT	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	>84
12	99	99	99	99	99	99	99	99	99
11	42	51	57	61	66	83	86	93	93
10	12	20	27	27	38	59	65	78	82
09	04	08	12	10	14	34	48	64	69
08	01	03	11	08	10	22	36	59	53
07		01	07	04	03	10	25	40	40
06			03	04	03	05	20	29	31
05				01		04	16	18	22
04						01	10	13	11
03							03	05	07
02								04	02
01									
00									
N	84	75	76	73	71	82	70	80	90
GREEN: Normal RED: Abnormal relative to Age BLUE: Deficit relative to younger persons									

8.2. Ethikvotum

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau Dr. Kasten
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

im Hause



in focus das Leben
Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Universität zu Lübeck

Stellv. Vorsitzende:

Frau Prof. Dr. med. M. Schrader

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Dr. Angelika Hüppe

Tel.: +49 451 799 2518

Fax: +49 451 799 2522

angelika.hueppe@uk-sh.de

Aktenzeichen: 09-069

Datum 27.05.2009

Sitzung der Ethik-Kommission am 19. Mai 2009

Antragsteller: Fr. Dr. Kasten

Titel: Epidemiologie nicht-motorischer Symptome beim Parkinsonsyndrom: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf nicht-motorischer Symptome

Sehr verehrte Frau Kasten,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Die Kommission hat nach der Berücksichtigung folgender **Hinweise** keine Bedenken:

Die Risiken der Blutentnahme sind zu nennen, z.B. Nervenverletzung. Eine Spezifizierung der Biomarker ist vorzunehmen. Welches Anschreiben erhält die Bevölkerungsstichprobe? Auf Seite 2 (Mitte) der Studienaufklärung für „nicht erkrankte Probanden“ ist der Satz „Wir bitten Sie Ihre Medikamente gegen die Parkinson'sche Erkrankung an diesen Tagen wie gewohnt einzunehmen“ zu streichen.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt werden. Nach Abschluss des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind. Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Studie und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder: ☒

☒ Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)

Prof. Dr. Schweiger
(Psychiatrie)

☒ Prof. Dr. Dendorfer
(Pharmakologie)

Frau Prof. E. Stubbe
(Theologin)

Prof. Dr. Borck
(Medizin- und Wissenschaftsgeschichte)

☒ Frau H. Müller
(Pflege)

Dr. Kaiser
(Kinderchirurgie)

Herr Dr. Fieber
(Richter am Amtsgericht Ahrensburg)

☒ Prof. Schwinger
(Humangenetik)

☒ Herr Prof. Dr. Mönig
(Medizinische Klinik I)

☒ Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie, Stellv. Vors.)

☒ Herr Prof. Schultz
(Pädiatrie)

Herr D. Stojan
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)



An die
Ethik-Kommission der Med. Fakultät

-Dekanat-
z.H. Frau Erdmann
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein**

Campus Lübeck

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Kömpf

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Hohagen

Ansprechpartner:

Dr. med. Meike Kasten

Tel: 0451 / 290 – 3354

Fax: 0451 / 500-3355

e-mail:

Meike.Kasten@psychiatrie.uk-sh.de

Internet: www.neuro.uni-luebeck.de

Betr.: Ethikantrag zur Studie „Epidemiologie nicht-motorischer Symptome beim Parkinsonsyndrom: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf nicht-motorischer Symptome“. AZ 09-069

Sehr geehrte Kommissionsmitglieder,

vielen Dank für die Begutachtung des vorgelegten Ethikantrages. Inzwischen habe ich die Hinweise bearbeitet.

Die Risiken der Blutentnahme wurden im Aufklärungsschreiben ergänzt, die zu untersuchenden Biomarker soweit wie möglich spezifiziert, der Satz zu den Medikamenten aus der Aufklärung für nicht erkrankte Probanden gestrichen. Das Anschreiben für die Bevölkerungsstichprobe wurde entworfen.

In der Anlage übersende ich Ihnen die Studienaufklärungen (die geänderten Passagen sind grau unterlegt) und das Anschreiben für die Bevölkerungsstichprobe.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. M. Kasten



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
Prof. Dr. med. Klein
Klinik für Neurologie
Sektion für Klinische und Molekulare Neurogenetik

im Hause

EINGANG

19. DEZ. 2012

Ra

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Stellv. Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler

Universität zu Lübeck

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann

Tel.: +49 451 500 4639

Fax: +49 451 500 3026

janine.erdmann@medizin.uni-

luebeck.de

Aktenzeichen: 09-069, 07-130,

08-068

Datum: 12. Dezember 2012

09-069: Epidemiologie nicht-motorischer Symptome beim Parkinsonsyndrom: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf nicht-motorischer Symptome

07-130: Molekulargenetische Ursachen der Ataxie

08-068: Molekulargenetische Ursachen der Dystonien

Hier: Amendment – Ihr Schreiben vom 23. November 2012

Sehr geehrte Frau Prof. Klein,

das Amendment mit den Änderungen, wie in Ihrem o.g. Schreiben ausgeführt, habe ich zustimmend zur Kenntnis genommen.

Es bedarf keiner weiteren Begutachtung durch die Kommission.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und besten Wünschen
für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich
Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

8.3. Studienaufklärung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Lübeck
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Kömpf

Ansprechpartner:
Prof. Dr. med. Christine Klein
Tel: 0451 / 290 – 3353
Fax: 0451 / 500-2489
e-mail: christine.klein@neuro.uni-luebeck.de
Internet: www.neuro.uni-luebeck.de

Studienaufklärung für Patienten

„EPIPARK - Multimodale Untersuchung genetischer, sporadischer und atypischer Parkinsonsyndrome“

Wir bitten Sie, an einer **wissenschaftlichen** Studie über die Parkinson'sche Erkrankung der neurologischen Klinik des UKSH, Campus Lübeck, teilzunehmen. Die geplanten Untersuchungen in Lübeck werden im Rahmen eines von der Europäischen Union geförderten Forschungsprojektes mit der Bezeichnung „EPIPARK“ durchgeführt.

Wir planen eine Reihe von Untersuchungen (klinische Untersuchung und Leistungstests, Blutentnahme Ultraschall), die wir an einem Termin durchführen möchten. Die geplanten Untersuchungen werden etwa 3 Stunden (klinische Unters.) pro Untersuchungstag dauern. Wir bitten Sie Ihre Medikamente gegen die Parkinson'sche Erkrankung an diesen Tagen wie gewohnt einzunehmen.

Sie können sich jederzeit dazu entscheiden, nicht teilzunehmen oder die Teilnahme an der Studie abzubrechen. Dies wird keine negativen Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung haben.

Wie äußert sich eine Parkinson'sche Erkrankung?

Die Parkinson'sche Erkrankung (Parkinson-Syndrom) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, die etwa 3 % der Bevölkerung im Alter von über 65 Jahren betrifft. Mit der steigenden Lebenserwartung und dem damit wachsenden Anteil älterer Menschen an der Bevölkerung gewinnt die Erkrankung zunehmend an Bedeutung. Klinisch ist die Erkrankung durch vier Hauptsymptome gekennzeichnet: unwillkürliches Zittern (Tremor), Muskelsteifheit (Rigor), Bewegungsverlangsamung (Bradykinesie) und Verlust der Haltungskontrolle. Neben den typischen Symptomen des Parkinsonsyndroms, die die allgemeine Beweglichkeit und Motorik betreffen, kann es auch zu Einschränkungen anderer Hirnfunktionen führen. So können Störungen der Blutdruckregulation oder der Kontrolle des Stuhlgangs und des Wasserlassens sowie Veränderungen der Stimmung und der geistigen Leistungsfähigkeit auftreten.

Was beabsichtigen wir mit der geplanten Untersuchung:

Das Hauptanliegen dieser Studie ist es, die Entstehungsmechanismen der Parkinson'schen Erkrankung besser zu verstehen. Anhand der erhaltenen Blutproben wollen wir mittels spezieller

UK SH

Laborverfahren zur Erbgutanalyse sogenannte „Biomarker“ der Parkinson'schen Erkrankung ermitteln. Diese „Biomarker“ (Merkmale) sollen als Indikatoren (aus dem Lateinischen: indicare, „anzeigen“) für das Vorliegen einer Parkinson'schen Erkrankung dienen, um letztlich eine frühe Diagnose zu ermöglichen. Neben der Verbesserung der diagnostischen Sicherheit sollen diese Biomarker eine bessere Vorhersage zum Erkrankungsbeginn und zum Krankheitsverlauf ermöglichen. Desweiteren sollen dadurch neue Therapieansätze entstehen, die bereits im frühen Erkrankungsverlauf eingesetzt werden können, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen und damit zu einer erheblichen Steigerung der Lebensqualität der Betroffenen beizutragen.

Ein möglicher Biomarker, den wir aktuell untersuchen sind Auffälligkeiten im Ultraschall. Um solche Biomarker ermitteln und bewerten zu können führen wir sehr umfassende Untersuchungen durch, die klinische und Ultraschalluntersuchung wird durch Fragebögen, Verhaltenstests, Leistungstests, Farbsehtest und Riechtest ergänzt. Die Leistungstests helfen, die Ausprägung der Parkinson'schen Erkrankung beim einzelnen Patienten genau zu charakterisieren und mit den Ergebnissen der Blutuntersuchungen in Beziehung zu setzen. Neben der Untersuchung motorischer Fertigkeiten planen wir auch, mit speziell entwickelten Tests die Stimmungslage, die Auffassungsgabe und sensorische Fähigkeiten (das Riechvermögen und das Farbsehen) zu untersuchen, da die Parkinson'sche Erkrankung auch diese Hirnfunktionen beeinträchtigen kann. Da diese Symptome im Zusammenhang mit den Auffälligkeiten im Gehirn stehen, benötigen wir diese zusätzlichen Informationen, die wir anhand von Fragebögen erheben möchten.

Ein derartiges Forschungsvorhaben erfordert eine hohe Teilnehmerzahl sowohl bei Personen mit als auch ohne Parkinsonsyndrom. Zu sämtlichen Untersuchungen benötigen wir entsprechende Kontrollwerte von gesunden Probanden, um erkennen zu können, welche Ergebnisse der Parkinson'schen Erkrankung zuzuordnen sind.

Studienplan: Wie läuft die Untersuchung ab?

Die Studie besteht aus einer Reihe von Untersuchungen (klinische Untersuchung und Leistungstests, Blutentnahme und Ultraschall). Am Untersuchungstag möchten wir Sie klinisch und neuropsychologisch (Leistungstests) untersuchen, Ihre Farb- und Geruchserkennung überprüfen und aus einer Armvene ca. 40 ml Blut abnehmen. Die geplanten Untersuchungen werden ungefähr zwei bzw. drei Stunden Untersuchungstag dauern. Wir bitten Sie Ihre Medikamente gegen die Parkinson'sche Erkrankung an diesen Tagen wie gewohnt einzunehmen.

Welche Untersuchungen sind bei Ihnen im Einzelnen geplant?

Die geplanten Untersuchungen werden insgesamt ca. 3 Stunden in Anspruch nehmen. Wir werden zusammen mit Ihnen besprechen, an welchen der bei Ihnen vorgesehenen Messungen Sie bereit sind teilzunehmen. Bis auf die Blutabnahme sind alle Verfahren schmerzlos, nicht eingreifend und wurden bereits in zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzt.



Im Einzelnen möchten wir, mit Ihrem Einverständnis, folgende Untersuchungen bei Ihnen durchführen:

☐ **Klinische Untersuchung des motorischen Systems (60 Minuten)**

Ein klinisch erfahrener Arzt wird eine standardisierte Testung der motorischen Kontrolle vornehmen. Diese Untersuchung wird auf Video aufgezeichnet, um eine unabhängige Beurteilung der klinischen Untersuchung durch einen Arzt, der an der Versuchsdurchführung nicht beteiligt war, zu ermöglichen.

☐ **Neuropsychologische Untersuchung (45 Minuten)**

Bei der Parkinson'schen Erkrankung bestehen oft Veränderungen der Stimmung und der geistigen Leistungsfähigkeit. Daher möchten wir mit Hilfe standardisierter Fragebögen Ihre Stimmungslage und geistige Leistungsfähigkeit prüfen.

☐ **Geruchserkennungstest (30 Minuten)**

Veränderungen im Geruchsvermögen können im Rahmen des Parkinson-Syndroms auftreten. Darum werden wir Sie bitten, die 40 Duftstoffe, die auf Papier aufgebracht sind, jeweils einem von vier möglichen Begriffen zuzuordnen.

☐ **Farberkennungstest (30 Minuten)**

Patienten mit Parkinson-Syndrom können Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von Farben entwickeln. Daher möchten wir die Farberkennung mit einem Test überprüfen, bei dem Sie verschiedene Farbtöne sortieren sollen.

☐ **Blutabnahme**

Anhand der erhaltenen Blutproben wollen wir mittels spezieller Laborverfahren zur Erbgutanalyse sogenannte „Biomarker“ der Parkinson'schen Erkrankung ermitteln. Dazu benötigen wir einige Röhrchen Blut, ungefähr 40 ml.

☐ **Ultraschall:**

Die Darstellung des Hirngewebes mittels Ultraschall (Sonographie) durch den intakten Schädelknochen (transkraniell), basiert auf dem Prinzip des Echolots. Von einem sogenannten Schallkopf, der auf das Schläfenbein aufgesetzt wird, werden hochfrequente Schallwellen ausgesendet und von den verschiedenen Strukturen im Hirn zurückgeworfen. Diese reflektierten Schallwellen erzeugen die Bilder des Hirns und erlauben die Darstellung und eine Messung der Geschwindigkeit des fließenden Blutes.

Wir wenden diese Untersuchung bei der Parkinson'schen Erkrankung an, um die Diagnose anhand charakteristischer Veränderungen in bestimmten Hirnarealen zu unterstützen. Es stellt sich dabei die Frage, wann diese Veränderungen auftreten bzw. die grundsätzliche Frage ob bestimmte Hirnareale im Verlauf des Lebens und Alterns ihr Ultraschallsignal verändern. Zusätzlich ist noch nicht abschließend gesichert wie häufig solche Veränderungen auch bei gesunden Menschen oder bei Verwandten von Patienten auftreten. Diese Frage soll durch die laufenden Untersuchungen beantwortet werden, mit dem Ziel daraus weitere Rückschlüsse auf Ursache und Entstehung der Bewegungsstörungen ziehen zu können.

**Positive Auswirkungen**

Unsere Studie ist eine rein wissenschaftliche Untersuchung, die für Sie keinen unmittelbaren Nutzen hat. Sie werden als Patient jedoch einen mittelbaren Nutzen von der Untersuchung haben, da die Untersuchung helfen wird die Entstehungsmechanismen der Parkinson'schen Erkrankung besser zu verstehen.

Sie können jederzeit aus der Studie ausscheiden, ohne dass Sie dadurch Nachteile haben. Die Ergebnisse der Untersuchungen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sie werden pseudonymisiert ausgewertet. Beispiele werden anonym veröffentlicht.

a) Ultraschall

Diese Methode ist, bis auf eine mögliche, sehr geringe Gewebserwärmung ohne Risiko und wird, außerhalb der Neurologie, in vielen Bereichen der Medizin eingesetzt (z.B.: Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft). Der zeitliche Aufwand für eine Untersuchung beträgt ca. eine halbe Stunde.

b) Blutabnahme

Insgesamt sind die Risiken gering, am häufigsten kann es an der Blutabnahmestelle zu einem Bluterguss kommen. Falls Sie blutverdünnende Medikamente einnehmen, kann dies zu einer verlängerten Blutungsdauer führen. In sehr seltenen Fällen kann es bei der Blutabnahme zu einer örtlichen Entzündung kommen oder einer Nervenverletzung kommen. Sollte dies bei Ihnen auftreten, wenden Sie sich bitte an einen Arzt.

Welche Medikamente nehmen Sie ein?

8.4. Screening-Unterlagen



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

→ Campus Lübeck
Institut für Sozialmedizin,
Klinik für Neurologie

— → Studie zu Gesundheit und Lebenszufriedenheit in Lübeck

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie – möglichst mit einem Kugelschreiber – die entsprechenden Felder ankreuzen.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

→ Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand

Dieser Fragebogen bezieht sich auf die vergangenen 4 Wochen.

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
☐	☐	☐	☐	☐

Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand

Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor 1 Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
☐	☐	☐	☐	☐

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?

Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	☐	☐	☐
Mehrere Treppenabsätze (Etagen) steigen	☐	☐	☐

**UK
SH**

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen auf Grund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	☐	☐
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	☐	☐

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen auf Grund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	☐	☐
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	☐	☐

Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltags-tätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
☐	☐	☐	☐	☐

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen:

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch-mal	Selten	Nie
...voller Leben?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...sehr nervös?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...ruhig und gelassen?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...voller Energie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...entmutigt und traurig?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...erschöpft?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...glücklich?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...müde?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen?

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten, usw.) beeinträchtigt?	☐	☐	☐	☐	☐

**UK
SH**

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen auf Grund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	☐	☐
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	☐	☐

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen auf Grund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	☐	☐
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	☐	☐

Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?

Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
☐	☐	☐	☐	☐

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen:

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
...voller Leben?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...sehr nervös?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...ruhig und gelassen?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...voller Energie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...entmutigt und traurig?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...erschöpft?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...glücklich?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
...müde?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen?

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten, usw.) beeinträchtigt?	☐	☐	☐	☐	☐

**UK
SH**
→ Fragen zu Beweglichkeit und Schlaf

	Ja	Nein
<i>Haben oder hatten Sie Probleme beim Aufstehen von einem Stuhl?</i>	☐	☐
<i>Ist Ihre Handschrift im Vergleich zu früher kleiner geworden?</i>	☐	☐
<i>Hat Ihnen jemand gesagt, dass Ihre Stimme leiser ist als früher?</i>	☐	☐
<i>Sind oder waren Sie beim Gehen unsicher?</i>	☐	☐
<i>Hatten Sie jemals das Gefühl, dass Ihre Füße am Boden kleben?</i>	☐	☐
<i>Hat Ihnen jemand gesagt, dass Ihr Gesicht weniger Ausdruck hat als früher?</i>	☐	☐
<i>Zittern Ihre Hände, Arme oder Beine?</i>	☐	☐
<i>Fällt es Ihnen schwerer als früher, Knöpfe an Ihrem Hemd oder Ihrer Bluse zu knöpfen?</i>	☐	☐
<i>Streifen (Schlurfen) Ihre Füße beim Gehen oder machen Sie kleinere Schritte als früher?</i>	☐	☐
<i>Hat Ihnen jemals jemand gesagt, dass Sie an der Parkinson'schen Krankheit leiden?</i>	☐	☐
<i>Haben Sie jemals Medikamente wie „Madopar®, Nacom®, L-Dopa, Sifrol®, Requip®, Cabaseril, Neupro®, PK-Merz®, Selegelin, Amantadin, Azilect®, Clarium“ eingenommen?</i>	☐	☐
<i>Bewegen Sie sich während des Schlafens so, als ob Sie Ihre Träume ausleben würden (anders als Schlafwandeln oder im Schlaf reden?)</i>	☐	☐
<i>Haben Sie während des Schlafens jemals Ihren Partner / Ihre Partnerin oder sich selbst verletzt?</i>	☐	☐
<i>Werden Sie durch Ihre eigenen Bewegungen in der Nacht wach?</i>	☐	☐
<i>Wenn ja, wie häufig pro Nacht?</i>	_____	
<i>Haben Sie manchmal Empfindungsstörungen in den Beinen, z. B. Kribbeln, „Ameisen laufen“ und gleichzeitig das Gefühl, die Beine bewegen zu müssen?</i>	☐	☐
<i>Treten diese Empfindungsstörungen meistens in Ruhe auf und werden besser, sobald Sie sich bewegen, z. B. herumlaufen?</i>	☐	☐
<i>Sind diese Empfindungsstörungen abends oder in der Nacht besonders schlimm?</i>	☐	☐

[illegible]

**UK
SH**

Im Folgenden sind verschiedene Arten von Schmerzen aufgeführt. Bitte kreuzen Sie an, ob Sie diese in den letzten 7 Tagen verspürten und wenn ja, geben Sie bitte an, wie stark Sie die Schmerzen innerhalb der letzten 7 Tage verspürten.

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
Nackenschmerzen	☐	☐	☐	☐	☐
Schmerzen in den Schultern	☐	☐	☐	☐	☐
Schmerzen in den Oberarmen, Ellenbeugen oder Unterarmen	☐	☐	☐	☐	☐
Schmerzen im Bauch oder Magen	☐	☐	☐	☐	☐
Schmerzen in den Hüften	☐	☐	☐	☐	☐
Schmerzen in den Oberschenkeln, Knien oder Unterschenkeln	☐	☐	☐	☐	☐

Sie finden in der Liste eine Reihe von körperlichen Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und entscheiden Sie, wie sehr Sie in den letzten 7 Tagen durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden sind.

Wie sehr litten Sie in den letzten 7 Tagen unter...?	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
Ohnmacht- oder Schwindelgefühlen	☐	☐	☐	☐	☐
Herz- oder Brustschmerzen	☐	☐	☐	☐	☐
Kopfschmerzen	☐	☐	☐	☐	☐
Kreuzschmerzen	☐	☐	☐	☐	☐
Übelkeit oder Magenverstimmung	☐	☐	☐	☐	☐
Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)	☐	☐	☐	☐	☐
Schwierigkeiten beim Atmen	☐	☐	☐	☐	☐
Hitzewallungen und Kälteschauern	☐	☐	☐	☐	☐
Taubheit oder Kribbeln in einzel- nen Körperteilen	☐	☐	☐	☐	☐
Dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben	☐	☐	☐	☐	☐
Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	☐	☐	☐	☐	☐
Schweregefühl in Armen oder Beinen	☐	☐	☐	☐	☐

**UK
SH**

→ Und jetzt haben wir noch einige Fragen zu Ihrer Person.

Ihr Geschlecht ist?

- ☐ Männlich
☐ Weiblich

Was ist Ihre Muttersprache?

- ☐ Deutsch
☐ Andere: _____

In welchem Jahr sind Sie geboren? _____

Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt, Sie selbst eingeschlossen? _____

Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?

- ☐ Hauptschule / Volksschule
☐ Realschule / Mittlere Reife
☐ Fachhochschulreife
☐ Abitur / Allgemeine Hochschulreife
☐ Anderen Schulabschluss
☐ Keinen Schulabschluss

Welche Berufsausbildung haben Sie abgeschlossen?

- ☐ Lehre (berufliche, betriebliche Ausbildung)
☐ Fachschule (Meister-, Technikerschule, Berufs-, Fachakademie)
☐ Fachhochschule, Ingenieurschule
☐ Universität, Hochschule
☐ Andere Berufsausbildung
☐ Keine Berufsausbildung

Sind Sie zur Zeit erwerbstätig?

- | | |
|---|--|
| ☐ ja, ganztags | ☐ nein, Hausfrau / Hausmann |
| ☐ ja, mindestens halbtags | ☐ nein, in Ausbildung |
| ☐ ja, weniger als halbtags | ☐ nein, arbeitslos / erwerbslos |
| | ☐ nein, Erwerbs-, Berufsunfähigkeitsrente |
| | ☐ nein, Altersrente |
| | ☐ nein, anderes |

Wir planen nach Auswertung dieser Fragebögen mit einem Teil der Teilnehmer – Ihr Einverständnis vorausgesetzt – telefonisch Kontakt aufzunehmen. Würden Sie uns bitte Ihre Telefonnummer – die dann ebenfalls dem Datenschutz unterliegt und von uns nicht weitergeben wird – zur Verfügung stellen?

Können Wir Sie telefonisch erreichen? Tel.: _____ Mobil: _____

Herzlichen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens!

Bitte prüfen Sie nun noch einmal, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.

Wir bitten Sie, den Fragebogen im beigefügten Rückumschlag an uns zurückzusenden.
Das Porto übernehmen wir!

8.5. Untersuchungsunterlagen mit Einverständniserklärung

EPIPARK Diagnosedokumentation

Code-Nummer _____ L-Nummer _____ Datum _____

Untersucher _____

• UPDRS III 0 - 3 Punkte,	→	Gruppe 1: Kontrolle	☐
• UPDRS III > 0 Punkte,	→	Gruppe 2: Symptome, andere Erkrankung	☐
Bitte Art der Erkrankung angeben oder Befund dokumentieren:			
☐ Gelenkerkrankung (Arthrose, Arthritis, Z. n. Trauma o. ä.) ☐ Kontrakturen, Amputation o. ä. ☐ Zentral vaskulär ☐ Rückenprobleme ☐ Periphere Neuropathien ☐ Essentieller Tremor ☐ Cerebelläres Syndrom ☐ Andere: _____			
Bemerkungen: _____			
• UPDRS III > 0 Punkte, V. a. Somatisierung	→	Gruppe 3: Symptome, Somatisierung	☐
Erklärung: _____			
• UPDRS III > 0 Punkte, V. a. PD	→	Gruppe 4: V. a. PD, Diagnose- kriterien nicht erfüllt	☐
Bitte Kriterien dokumentieren:			
Bradykinese	sicher		fraglich
Rigor	☐		☐
Ruhetremor	☐		☐
Posturale Instabilität	☐		☐
Bemerkungen: _____			
• UPDRS III > 0 Punkte Diagnose PD	→	Gruppe 6: PD	☐
Bitte Kriterien dokumentieren:			
Bradykinese	sicher		fraglich
Rigor	☐		☐
Ruhetremor	☐		☐
Posturale Instabilität	☐		☐
Diagnose ☐ vorbestehend ☐ durch uns			
Medikation ☐ ja ☐ nein			
Bemerkungen: _____			



Einverständniserklärung für Probanden

„EPIPARK - Multimodale Untersuchung genetischer, sporadischer und atypischer Parkinsonsyndrome“

Ich bin heute von Dr. _____ über die weiter unten aufgelisteten und angekreuzten Untersuchungen aufgeklärt worden. Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit meinem Arzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich nehme an der Studie „EPIPARK - Multimodale Untersuchung genetischer, sporadischer und atypischer Parkinsonsyndrome“ teil und bin mit den geplanten Untersuchungen und Interventionen einverstanden.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen.

Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhaft Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig -Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK-SH.

Ich willige ein, dass ich mich folgenden Untersuchungen unterziehe (bitte ankreuzen):

- ☐ Neurologische Untersuchung
- ☐ Neuropsychologischer Fragebogen
- ☐ Geruchsidentifikationstest
- ☐ Ultraschall-Untersuchung
- ☐ Blutabnahme, bitte nachfolgendes beachten:

Meine Daten und meine Probe sollen wie folgt genutzt werden (Bitte Einkreisen von Ja oder Nein):

- | | | | |
|-----|--|----|------|
| (1) | Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten und meine Probe für die aktuelle und zukünftige genetische Erforschung des Parkinson-Syndroms verwendet werden und dass einer der Forscher mit mir ggf. auch noch nach Jahren Kontakt zu einer Verlaufskontrolle aufnimmt. | JA | NEIN |
| (2) | Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten und meine Probe vollständig und irreversibel anonymisiert auch für andere genetische Untersuchungen (als Kontrolle für andere Erkrankungen) benutzt werden dürfen. | JA | NEIN |
| (3) | Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten und meine Probe vollständig und irreversibel anonymisiert auch an andere Forscher für die genetische Forschung über das Parkinson-Syndrom weiter gegeben werden dürfen.* | JA | NEIN |

*Aufgrund der umfangreichen und speziellen Untersuchungen bestehen Kooperationen mit anderen Forschungsgruppen.

Sollte sich bei der Analyse meiner Probe in einer Studie ein klinisch relevanter Befund hinsichtlich einer Gesundheitsgefährdung ergeben, ist eine Kontaktaufnahme seitens der Ärzte der Klinik für Neurologie

Erwünscht ☐ Nicht erwünscht ☐



Datenschutz und Einwilligungserklärung

Ich bin darüber informiert worden, dass bei dieser wissenschaftlichen Studie persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt zur Teilnahme an der Studie die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an

- a) den Auftraggeber der Studie (Name und Anschrift) zur wissenschaftlichen Auswertung
- b) die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen, im Aufklärungsprotokoll beschriebenen Daten aufgezeichnet und anonymisiert für die biomedizinische Forschung verwendet werden dürfen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung stimme ich zu.

Trifft im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK-SH.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung habe ich erhalten.

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Datum

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

Datum

Im Falle von Rückfragen können Sie sich an die Studienleiterin Prof. Dr. med. C. Klein (Tel. 0451-290 3352; e-mail: christine.klein@neuro.uni-luebeck.de), an Dr. med. J. Hagenah (Tel. 0451-500 3529; e-mail: johann.hagenah@neuro.uni-luebeck.de) oder V. Tadic, wissenschaftl. Assistentin (Tel.: 0451-5005591; e-mail: vera.tadic@neuro.uni-luebeck.de) oder Dr. M. Kasten (e-mail: Meike.Kasten@psychiatrie.uk-sh.de, Tel.: 0451-290 3354) wenden.

Code: L- _____

Minimal Data Set – EPIPARK (P)

Code:

Date of examination:

Name:

Examiner:

Date of birth:

Sex:

Ethnicity:

Years of education:

Profession:

Handedness:

Phone:

IPD/Genetic parkinsonism/Atypical parkinsonism

Initial symptoms		
Age (years)		
Symptom		
Time of diagnosis		
Age		
Signs	Yes (onset)	No
Bradykinesia		
Rigidity		
Rest tremor		
Postural instability		
Action tremor		
Postural tremor		
Diurnal variability		
Dystonia		
Specific signs	Yes (onset)	No
Vertical supranuclear palsy		
Falls (per month)		
Abnormal neck posture		
Symmetric akinesia/rigidity, proximal more than distal		
Dysphagia/dysarthria		
Frontal release signs		
Syncope		
Cerebellar signs		
Which?		
Babinski sign		
Alien limb syndrome		
Hallucinations (unrelated to dopaminergic therapy)		
Fluctuating cognition		
Transient loss of consciousness		
Sensitivity to neuroleptics		
Distribution	Yes	No
Asymmetric begin		
Begin on right side		

Code: L- _____

Begin on left side			
Continuing asymmetry (date of investigation)			
Clinical type	Yes	No	
Tremor-dominant			
Akinetic-rigid			
Mixed type			
L-DOPA response	Yes	No	Not tested
L-Dopa response positive			
If positive, how many years			
Percentage of subjective improvement			
If negative, max L-Dopa-Dosis (in mg/d)			
Course of disease	Yes	No	
Chronic progressive			
Stable over years			
Family history	Yes	No	Unknown
Relatives 1./2. degree with similar symptoms. If yes, (attach pedigree)			
Medication			
Risk Factors/Environment	Yes	No	Date
Depression			
Head injury			

Nicht-motorische Zeichen bei Parkinson

MMSE (MINI MENTAL STATE EXAMINATION)

Seite 6/16

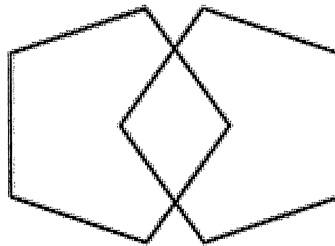
- (0 / 1) 1. Was für ein Datum ist heute?
(0 / 1) 2. Welche Jahreszeit?
(0 / 1) 3. Welches Jahr haben wir?
(0 / 1) 4. Welcher Wochentag ist heute?
(0 / 1) 5. Welcher Monat?
- (0 / 1) 6. Wo sind wir jetzt ? welches Bundesland?
(0 / 1) 7. welcher Landkreis/welche Stadt?
(0 / 1) 8. welche Stadt/welcher Stadtteil?
(0 / 1) 9. welches Krankenhaus?
(0 / 1) 10. welche Station/welches Stockwerk?
- (0 / 1) 11. Bitte merken Sie sich: Apfel
(0 / 1) 12. Pfennig
(0 / 1) 13. Tisch
Anzahl der Versuche:
- Ziehen Sie von 100 jeweils 7 ab oder buchstabieren Sie Stuhl rückwärts:
- (0 / 1) 14. 93 L
(0 / 1) 15. 86 H
(0 / 1) 16. 79 U
(0 / 1) 17. 72 T
(0 / 1) 18. 65 S
- Was waren die Dinge, die Sie sich vorher gemerkt haben ?
- (0 / 1) 19. Apfel
(0 / 1) 20. Pfennig
(0 / 1) 21. Tisch
- (0 / 1) 22. Was ist das? Uhr
(0 / 1) 23. Bleistift/Kugelschreiber
(0 / 1) 24. Sprechen Sie nach: "Kein wenn und oder aber."
- Machen Sie bitte folgendes:
- (0 / 1) 25. Nehmen Sie bitte das Blatt in die Hand,
(0 / 1) 26. Falten Sie es in der Mitte und
(0 / 1) 27. Lassen Sie es auf den Boden fallen
- (0 / 1) 28. Lesen Sie und machen Sie es bitte ("**Augen zu** !")
(0 / 1) 29. Schreiben Sie bitte einen Satz (mind. Subjekt und Prädikat)
(0 / 1) 30. Kopieren Sie bitte die Zeichnung (zwei Fünfecke)

Nicht-motorische Zeichen bei Parkinson

MMSE (MINI MENTAL STATE EXAMINATION)

Seite 7/16

Augen zu!



Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment



Name und Vorname

Alter

Datum

PANDA®

1. Paarassoziationslernen

Vorlesen

Blatt - Frosch

Banane - Anzug

Sturm - Ball

Feder - Schal

Abruf 1

Banane - (Anzug) ☐

Blatt - (Frosch) ☐

Feder - (Schal) ☐

Sturm - (Ball) ☐

Punkte

Abruf 2

Feder - (Schal) ☐

Banane - (Anzug) ☐

Sturm - (Ball) ☐

Blatt - (Frosch) ☐

Punkte

Abruf 3

Sturm - (Ball) ☐

Feder - (Schal) ☐

Banane - (Anzug) ☐

Blatt - (Frosch) ☐

Punkte

Gesamtpunkte

2. Wortflüssigkeit (z.B.: Gemüse und Kleidungsstücke: Kartoffeln - Hose - Lauch - Hemd etc.)

Alternierend: Tiere und Möbelstücke

korrekte Wörter

Wechselfehler

3. Räumliches Vorstellungsvermögen

siehe Rückseite (bitte Blatt mittig falten und Aufgabenteil dem Patienten vorlegen)

korrekte Reihen

4. Arbeitsgedächtnis (z.B.: 5 - 2, 6 - 1 - 9)

6 - 3 ☐
3 - 6

9 - 4 - 6 ☐
4 - 6 - 9

7 - 2 - 8 - 6 ☐
2 - 6 - 7 - 8

4 - 1 - 8 - 5 - 2 ☐
1 - 2 - 4 - 5 - 8

9 - 2 - 6 - 4 - 7 - 1 ☐
1 - 2 - 4 - 6 - 7 - 9

8 - 4 ☐
4 - 8

1 - 7 - 3 ☐
1 - 3 - 7

3 - 1 - 9 - 4 ☐
1 - 3 - 4 - 9

7 - 9 - 6 - 3 - 5 ☐
3 - 5 - 6 - 7 - 9

7 - 3 - 8 - 5 - 4 - 2 ☐
2 - 3 - 4 - 5 - 7 - 8

längste Reihe

5. Verzögerte Abfrage

Abruf

Banane - (Anzug) ☐

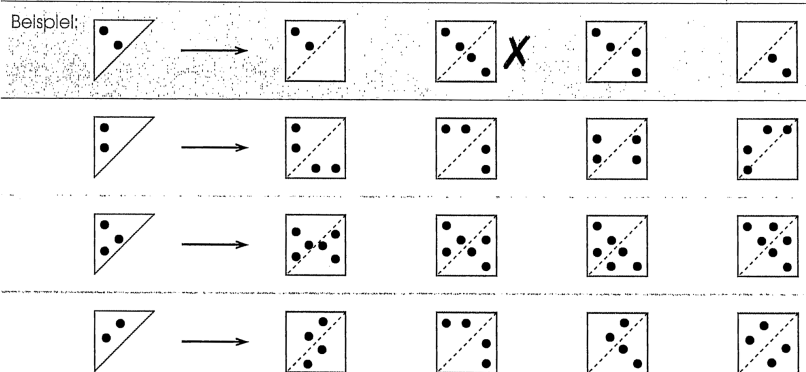
Blatt - (Frosch) ☐

Sturm - (Ball) ☐

Feder - (Schal) ☐

Punkte

zu 3. Räumliches Vorstellungsvermögen



Stimmungsfragen	A: trifft vollständig zu	B: trifft weitgehend zu	C: trifft weniger zu	D: trifft gar nicht zu
1. Ich bin in letzter Zeit in gedrückter Stimmung.	☐	☐	☐	☐
2. Ich muss mich zu allem zwingen.	☐	☐	☐	☐
3. Mich interessieren Dinge, die mir früher Freude bereiteten, nicht mehr.	☐	☐	☐	☐

Auswertung

A) Kognition	Paar-assoziations-lernen	Wort-flüssigkeit	Räumliches Vorstellungsvermögen	Arbeits-gedächtnis	Verzögerte Abfrage
Rohwert	(max. 12)	(kein max.)	(max. 3)	(max. 6)	(max. 4)
Punkte laut Um-rechnungstabelle	(max. 5)	(max. 7)	(max. 5)	(max. 6)	(max. 7)
Zwischensumme					(max. 30)
Anzahl der Wechselfehler bei der Wortflüssigkeits-Aufgabe (bei 1 Fehler kein Punktabzug): Punktabzug für Regelverstöße: 2 bis 3 Fehler: minus 1 Pkt. / ab 4 Fehler: minus 2 Pkte.					Punkte
Gesamtwert PANDA* - Kognition					(max. 30)

PANDA* - Kognition: Interpretationshinweise

Punktzahl	bis 14 Punkte	15-17 Punkte	ab 18 Punkte
Interpretation	demenzielle Symptomatik wahrscheinlich	allenfalls leichte kognitive Dysfunktion	Leistungen im Normbereich

B) Stimmungsfragen

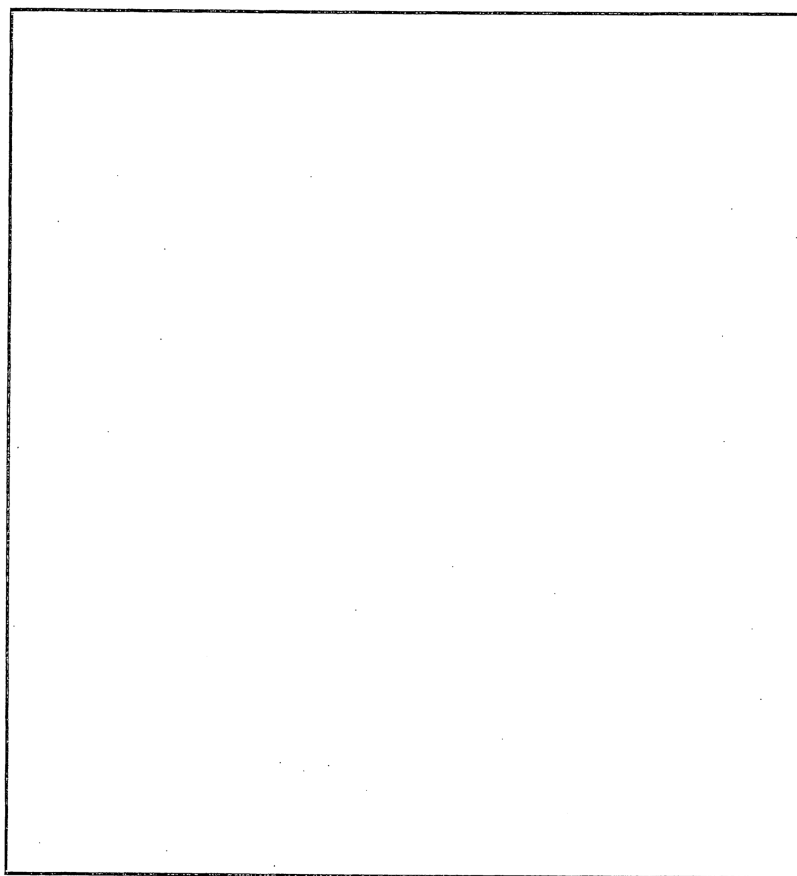
Multiplizieren Sie die einzelnen Werte mit folgendem Faktor: A x 3, B x 2, C x 1, D x 0	(max. 3)	(max. 3)	(max. 3)
Gesamtwert PANDA* - Stimmung			(max. 9)
PANDA* - Stimmung: Interpretationshinweis: über 4 Punkte: depressive Stimmungslage wahrscheinlich			

Schriftprobe

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

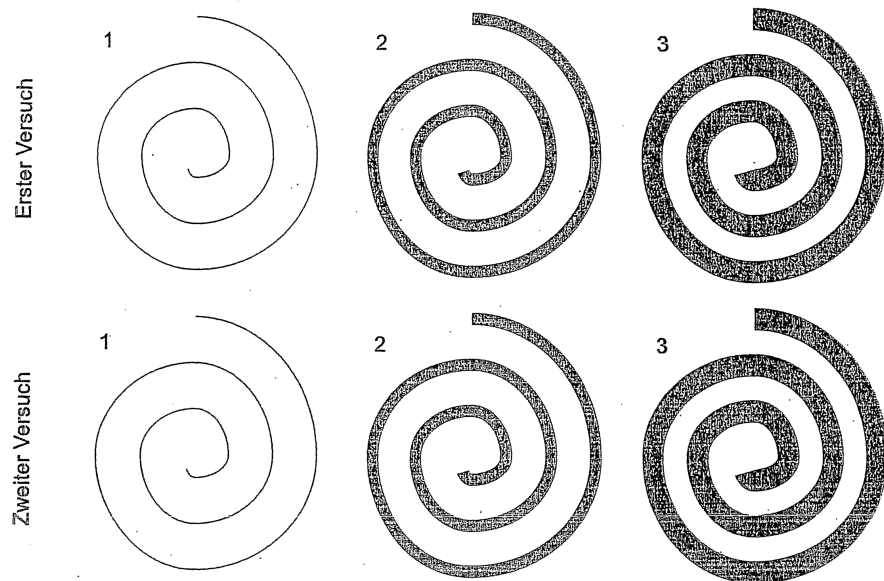
Bitte mit Bleistift schreiben!

Die Wellen schlagen hoch.

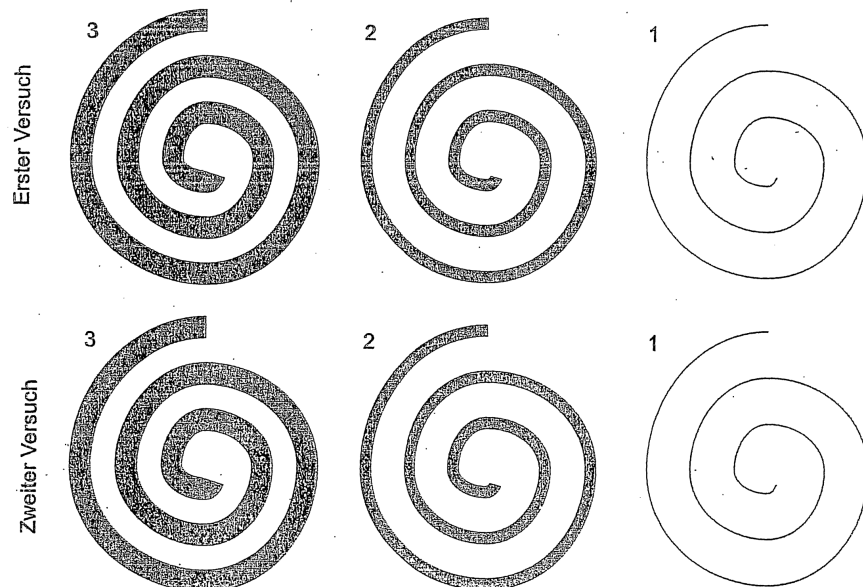
A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for the participant to write the sentence 'Die Wellen schlagen hoch.' three times using a pencil.

Bitte mit Bleistift malen!

Rechte Hand - für Rechtshänder



Linke Hand - für Linkshänder



NAME :

CODE :

DATUM :

12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)
(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)
(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)
(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)

ALTER:

PERZENTILE:

/12

K. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

A. Dyskinesien

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

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

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien?

(Anamnestische Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden)

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

34. Schmerzhaft: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

- ☐ 0 – Keine schmerzhaften Dyskinesien.
☐ 1 – Leicht.
☐ 2 – Mäßig.
☐ 3 – Stark.
☐ 4 – Ausgeprägt.

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

- ☐ 0 – Nein.
☐ 1 – Ja.

B. Klinische Fluktuationen

36. Lassen sich „Off“-Perioden z. B. zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme voraussagen?

- ☐ 0 – Nein.
☐ 1 – Ja.

37. Sind „Off“-Perioden zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme vorhersehbar?

- ☐ 0 – Nein.
☐ 1 – Ja.

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

- ☐ 0 – Nein.
☐ 1 – Ja.

39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagüber durchschnittlich im „Off“-Stadium?

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

C. Anderweitige Komplikationen

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

- ☐ 0 – Nein.
☐ 1 – Ja.

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

- ☐ 0 – Nein.
☐ 1 – Ja.

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

- ☐ 0 – Nein.
☐ 1 – Ja.

Blutdruck – RR

Pulsfrequenz

Körpergewicht

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1. Intellektuelle Einschränkungen:

- ☐ 0 – Keine.
☐ 1 – Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen komplexen Probleme. Leicht, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gewissen Hilfe.
☐ 2 – Mäßiger Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.
☐ 3 – Schwerer Gedächtnisverlust. Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Entscheidungen treffen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr allein gelassen werden.

2. Denksstörungen: (als Folge von Demenz oder Medikamenteneinkollationen)

- ☐ 0 – Keine Denksstörungen.
☐ 1 – Leichte Denksstörungen.
☐ 2 – „Quartige“ Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.
☐ 3 – Chronische, teilweise systematische Halluzinationen mit Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich selbst auf die täglichen Aktivitäten auswirken.
☐ 4 – Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.

3. Depression:

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

4. Motivation/Initiative:

- ☐ 0 – Normal.
☐ 1 – Etwas weniger energiegelich als sonst; stiller park.
☐ 2 – Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.
☐ 3 – Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.
☐ 4 – In sich gekehrt, völliger Fehlen von Motivation.

- II. Aktivitäten des täglichen Lebens (jeweils getrennt in On/Off-Perioden ermitteln)
5. Spreche:
- on off
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.
- ☐ 2 – Mäßig beeinträchtigt. Wird Bawellen geben, etwa zu wiederholen.
- ☐ 3 – Schwer beeinträchtigt. Kann nicht mehr häufig sprechen, etwa zu Wiederholen.
- ☐ 4 – Meistens unverständlich.
6. Speichelsekretion:
- on off
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelausritt.
- ☐ 2 – Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelausritt.
- ☐ 3 – Schwer vermehrte Speichelsekretion; Speichelausritt.
- ☐ 4 – Ausprägter Speichelausritt; muß ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.
7. Schlucken:
- on off
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Seltenes Würgen/Verschlucken.
- ☐ 2 – Gelegentliches Würgen/Verschlucken.
- ☐ 3 – Weiche Nahrung erforderlich.
- ☐ 4 – Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.
8. Handschrift:
- on off
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Etwas langsam oder klein.
- ☐ 2 – Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich.
- ☐ 3 – Schwer langsam oder klein; Wörter nicht mehr leserlich.
- ☐ 4 – Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.
9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:
- on off
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.
- ☐ 2 – Schwierigkeiten beim Schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich.
- ☐ 3 – Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.
- ☐ 4 – Muß gefüttert werden.
10. Anziehen:
- on off
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- ☐ 2 – Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.
- ☐ 3 – Bedeutende Hilfe erforderlich, kann aber manches allein schaffen.
- ☐ 4 – Hilftlos.
11. Hygiene:
- on off
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- ☐ 2 – Braucht beim Waschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam.
- ☐ 3 – Braucht beim Waschen, Zähneputzen, Handwässern und beim Gang auf die Toilette Hilfe.
- ☐ 4 – Dauer-Bassin-Wäsche oder andere mechanische Hilfsmittel.

12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:
- on off
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.
- ☐ 2 – Kann sich allein, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumrollen und die Bettwäsche zurechtziehen.
- ☐ 3 – Schwierigkeiten beim Umdrehen, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.
- ☐ 4 – Hilftlos.
13. Fallen (unabhängig von Starre):
- on off
- ☐ 0 – Kein Fallen.
- ☐ 1 – Seltenes Fallen.
- ☐ 2 – Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.
- ☐ 3 – Regelmäßiges Fallen, mindestens einmal pro Tag.
- ☐ 4 – Fällt häufiger als einmal pro Tag.
14. Erstarren beim Gehen:
- on off
- ☐ 0 – Kein Erstarren.
- ☐ 1 – Seltenes Erstarren beim Gehen, eventuell verzögerter Start.
- ☐ 2 – Gelegentliches Erstarren beim Gehen.
- ☐ 3 – Regelmäßiges Erstarren, Gelegentliches Fallen nach Erstarren.
- ☐ 4 – Häufiges Erstarren, Gelegentliches Fallen nach Erstarren.
15. Laufen:
- on off
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Leichtes Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung das Bein nachzuziehen.
- ☐ 2 – Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.
- ☐ 3 – Schweres Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.
- ☐ 4 – Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.
16. Tremor:
- on off
- ☐ 0 – Kein Tremor.
- ☐ 1 – Leichtes Tremor, aber nicht störend.
- ☐ 2 – Mäßig für den Patienten lästig.
- ☐ 3 – Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.
- ☐ 4 – Ausgeprägt, bei den meisten Aktivitäten hinderlich.
17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus:
- on off
- ☐ 0 – Keine Beschwerden.
- ☐ 1 – Leichtes sensorisches Gefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
- ☐ 2 – Mäßiges sensorisches Gefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
- ☐ 3 – Häufige sensorische Empfindungen, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.
- ☐ 4 – Unträgliche Schmerzen.

UPDRS III

III. Motorische Untersuchung

18. Sprache:

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

Patientenname:

19. Gesichtsausdruck:

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

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

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

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

- ☐ 0 – Fehlt.
- ☐ 1 – Leicht; bei Bewegung vorhanden.
- ☐ 2 – Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
- ☐ 3 – Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung.
- ☐ 4 – Ausgeprägte Amplitude, beim Essen störend.

22. Rigidität: (geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten, Zahnrad-Prinzipien sind zu ignorieren werden) (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

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

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

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

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

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

Datum:

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronation-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig)

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

26. Agilität der Beine: (Der Patient klappt in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 15 cm betragen)

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

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

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

28. Haltung:

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

29. Gang:

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

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

- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
- ☐ 2 – Sehr instabil, neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
- ☐ 3 – Sehr instabil, neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
- ☐ 4 – Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

31. Beckenklinie und Hypoklonie des Körpers: (Kombination aus Longsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

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

Punkte: /108 Untersucher:

Nicht-motorische Zeichen bei Parkinson

Screening-Fragen zu Achse I Störungen
MDE (Major Depression Episode)

Seite 1/16

Ich möchte Ihnen zunächst einige Fragen zu Ihrer Stimmung stellen:

Frage-Nr.	MDE-Kriterien	unsicher, zu wenig Informa- tionen	nein, nicht vorhanden	vorhanden, jedoch nicht kriteriums- gemäß aus- geprägt	sicher vorhanden und kriteriums- gemäß aus- geprägt
1) Gab es jemals in Ihrem Leben eine Zeitspanne (mind. 2 Wochen), in der Sie sich fast jeden Tag nahezu durchgängig niedergeschlagen oder traurig fühlten?	Depressive Verstimmung fast den ganzen Tag lang, fast täglich, entweder nach subjektivem Ermessen (fühlt sich traurig oder leer) oder für andere beobachtbar (erscheint z. B. weinerlich).	?	1	2	3
Wenn ja: Wie lange hielt dies insgesamt an?					
2) Gab es jemals in Ihrem Leben eine Zeitspanne (mind. 2 Wochen), in der Sie das Interesse oder die Freude an fast allen Aktivitäten verloren, die Ihnen gewöhnlich Freude machten?	Erheblicher Verlust von Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten nahezu jeden Tag (entweder nach subjektivem Ermessen oder für andere beobachtbar)	?	1	2	3
Wenn ja: War dies fast jeden Tag der Fall? Wie lange hielt das an?					

Nicht-motorische Zeichen bei Parkinson

**Screening-Fragen zu Achse I Störungen
(evtl. Probleme)**

Seite 2/16

Ich möchte Ihnen noch einige wichtige Fragen zu Problemen stellen, die Sie möglicherweise irgendwann in Ihrem Leben gehabt haben. Bitte beantworten Sie die Fragen möglichst mit JA oder NEIN.

Frage-Nr.	nein	unklar	ja
1) Gab es jemals eine Zeit in Ihrem Leben, in der Sie regelmäßig, mehrmals wöchentlich, 5 oder mehr Gläser Alkohol (Bier, Wein, Likör) auf einmal getrunken haben?	1	2	3
2) Haben Sie jemals Drogen genommen?	1	2	3
3) Fühlten Sie sich jemals von einem ärztlich verschriebenen Medikament abhängig oder nahmen Sie mehr davon ein, als Ihnen verschrieben wurde?	1	2	3
4) Hatten Sie jemals in Ihrem Leben einen Angstanfall, bei dem Sie ganz plötzlich in panischen Schrecken gerieten oder starke Angst hatten?	1	2	3
5) Hatten Sie jemals Angst, allein das Haus zu verlassen, sich in einer Menschenmenge zu befinden, in einer Schlange anzustehen oder mit dem Zug oder Bus zu fahren?	1	2	3
6) Hatten Sie schon einmal Angst davor oder war es Ihnen unangenehm, in Gegenwart anderer Menschen zu sprechen, zu essen oder zu schreiben?	1	2	3
7) Gibt es noch andere Dinge, vor denen Sie besonders Angst haben, wie z. B. in einem Flugzeug zu sitzen, Blut zu sehen, sich in geschlossenen Räumen aufzuhalten, vor bestimmten Tieren oder Höhen?	1	2	3
8) Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig waren und immer wieder kamen, auch wenn Sie es gar nicht wollten?	1	2	3
9) Ist es schon einmal vorgekommen, dass Sie bestimmte Dinge immer und immer wieder tun mussten, wie z. B. sich immer wieder die Hände zu waschen oder etwas mehrmals zu kontrollieren, um sicherzugehen, dass Sie es richtig gemacht haben?	1	2	3
10) Waren Sie in den letzten 6 Monaten besonders nervös oder ängstlich?	1	2	3

VI. Modifizierte Schwab- u. England- Skala

Aktivitäten des täglichen Lebens

		on	off
100%	Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.	☐	☐
90%	Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten u. Behinderungen ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewusst.	☐	☐
80%	Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewusst.	☐	☐
70%	Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige 3- bis 4mal so lange. Muss einen großen Teil des Tages auf Verrichtungen verwenden.	☐	☐
60%	Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam u. unter viel Anstrengung; manche unmöglich; Fehler	☐	☐
50%	Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.	☐	☐
40%	Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam.	☐	☐
30%	Kann bei Anstrengungen hier u. da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.	☐	☐
20%	Kann nichts allein tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.	☐	☐
10%	Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.	☐	☐
0%	Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- u. Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.	☐	☐

Modifizierte Hoehn- Yahr- Stadien

- 0 = keine Krankheitssymptome
- 1 = auf eine Körperhälfte beschränkte Krankheitssymptome
- 1,5 = auf eine Seite beschränkte Krankheitssymptome mit Beteiligung des Rumpfes
- 2 = beidseitige Krankheitssymptome ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts
- 2,5 = leichte beidseitige Krankheitssymptome mit erhaltenen Haltungsreflexen
- 3 = leicht bis mäßig stark ausgeprägte, beidseitige Krankheitssymptome, gewisse Standunsicherheit, körperlich nicht hilfsbedürftig
- 4 = schwere Behinderung, kann noch ohne Unterstützung gehen und stehen
- 5 = ist ohne Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

Ultraschalldokumentationsblatt

Patient: Name, Vorname/ID: _____

Untersucher: _____ Datum: _____

Gerät: ☐ Siemens Accuson Antaris
☐ Philipps Sonos 5500
☐ Philipps IU 22

Schallfenster: rechts links
☐ Gut ☐ Gut
☐ Mäßig ☐ Mäßig
☐ Schlecht ☐ Schlecht

Substantia Nigra: rechts: _____ cm² links: _____ cm²

3. Ventrikel: _____ cm²

	Rechts	Links
LN		
CN		
TH		
Raphe		

Bemerkungen:

9. Danksagung

An erster Stelle danke ich Frau Prof. Dr. med. M. Kasten, die durch die Konzeption und Leitung der „EPIPARK“-Studie dieses spannende Thema erschließbar werden ließ. Sie ermöglichte mir durch ihre lehrreiche Anleitung und wertvolle Erfahrung nicht nur das Verfassen dieser Arbeit, sondern förderte mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten auch auf internationaler Ebene. Gleichmaßen möchte ich Frau Prof. Dr. med. C. Klein für ihre stetige Förderung auf wissenschaftlicher Ebene und Herrn PD Dr. med. J. Hagenah für seine geduldigen Lehrstunden in Heide danken. Im selben Zuge gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. F. Hohagen, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und Herrn Prof. Dr. med. T. Münte, Direktor der Klinik für Neurologie, ebenso wie Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe und Herrn Prof. Dr. med. A. Katalinic für die Unterstützung der „EPIPARK“-Studie durch interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Für die finanzielle Förderung dieses Forschungsprojektes danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Mein Dank gilt neben dem gesamten „EPIPARK“-Team, insbesondere Herrn PD Dr. med. N. Brüggemann für die informativen Erläuterungen zur TCS, Frau Dr. med. J. Graf, Frau Dr. med. V. Tadic, Herrn Dr. med. A. Schmidt und Herrn PD Dr. med. Al-Khaled und außerdem Frau Dr. med. A. Weißbach, die mein Interesse für das Fachgebiet der Neurologie maßgeblich schürten. Nicht zuletzt danke ich der Studienkoordinatorin Frau B. Staemmler und natürlich allen Studienteilnehmern ohne welche diese Arbeit nicht hätte durchgeführt werden können.

Für die herzliche Aufnahme in das Berufsleben danke ich Herrn Prof. Dr. med. A. Münchau und allen Kollegen aus dem Institut für Neurogenetik.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, so meinen Eltern für ihre bedingungslos liebevolle Unterstützung, ebenso wie ihr finanzielles *Sponsoring*, ohne welches mein Studium in dieser Ausführung undenkbar gewesen wäre. Meinem großen Bruder danke ich für seine humorvoll-motivierenden Worte. Yasin Seroka danke ich für die sonnigen Stunden auf meinem Schoß beim Bewerten der Archimedes-Spiralen. Meinem Ehemann danke ich für seine Unterstützung, das Gegenlesen meiner Arbeiten und für das Versprechen, sein Leben lang nicht damit aufzuhören. Meinen Freunden danke ich für ihr positives Zureden und für die gemeinsamen Stunden, durch die das Studium an Leichtigkeit gewann.

10. Lebenslauf

Sinem Tunç-Küçükcaraca

AKTUELLE TÄTIGKEIT

Universität zu Lübeck, UKSH, Institut für Neurogenetik Assistenzärztin und Lotsin im Lübecker Zentrum für Seltene Erkrankungen	seit Januar 2014
--	-------------------------

STUDIUM

Universität zu Lübeck Studium der Humanmedizin Klinischer Abschnitt, Approbation	2009-2013
University of New Mexico, Albuquerque, USA Stipendiatin Achtwöchige Rotation in der Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik	2011
Université de Caen, Basse-Normandie, Frankreich Erasmus Wintersemester	2010-2011
Universität zu Lübeck Studium der Humanmedizin Vorklinik	2006-2009

PRAKTIKA

PRAKTISCHES JAHR (PJ)

Westküstenklinikum, Heide Neurologie	2013 <i>(16 Wochen)</i>
Mayo General Hospital, Castlebar, Co. Mayo, Irland Allgemeine und Viszeral-Chirurgie	2013 <i>(8 Wochen)</i>
UKSH, Lübeck Unfallchirurgie	2012/2013 <i>(8 Wochen)</i>
Sana Kliniken Ostholstein, Eutin Innere Medizin	2012 <i>(16 Wochen)</i>

FAMULATUREN

UKSH, Lübeck Neurogenetik Sektion für klinische und molekulare Neurogenetik	2011 <i>(4 Wochen)</i>
--	----------------------------------

UKSH, Lübeck Neurologie Neurologische Poliklinik	2011 (4 Wochen)
Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Basse-Normandie, Frankreich Hals-Nasen-Ohren-Klinik Krankenhausfamulatur	2010 (2 Wochen)
UKSH, Kiel Neuropädiatrie Krankenhausfamulatur	2010 (3 Wochen)
Praxis Dr. Paulke, Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Kiel Dermatologie Praxisfamulatur	2010 (2 Wochen)
Städtisches Krankenhaus Kiel, Kiel Pädiatrie Krankenhausfamulatur	2009 (4 Wochen)

BERUFLICHE ERFAHRUNG WÄHREND DES STUDIUMS

Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik Wissenschaftliche Hilfskraft Datenerfassung, -sicherung und Analyse. Videoschnitt und -archivierung.	2011-2012
Universität zu Lübeck, Institut für Anatomie Studentische Hilfskraft Tutorin für makroskopische, mikroskopische und Neuroanatomie.	2007-2009

DISSERTATION

DOKTORANDIN

Zeitplan	2010-2014
02/2010	Eintritt in die Arbeitsgruppe „EPIPARK“
03/2010	Planungen, Beginn der Testwelle mit <i>Screening</i> und Untersuchungen
02-10/2011	Über 130 persönliche Untersuchungen, Datenanalyse, Ultraschall-Datensicherung
01-03/2012	Abschließende Datenplausibilitätsprüfung, Erstellung der Fallzahlendatenbank
03-12/2012	Statistische Analyse der Daten mit SPSS, digitale Sicherung und Analyse der Schriftbildproben
2012-2014	Verfassen und Überarbeiten der Dissertation (mit Unterbrechungen zur PJ- und Examenszeit) Paralleles Verfassen englischsprachiger Artikel zur Publikation

POSTERVORSTELLUNGEN (zum Thema der Dissertation als Erstautorin)

„Uni im Dialog“, Fünfter Doktorandentag der Universität zu Lübeck, Lübeck Können wir Parkinson zukünftig früher entdecken? Parkinson-typische Phänomene in der Lübecker Bevölkerung	2011
84. DGN-Jahreskongress, Wiesbaden Etablierung einer Bevölkerungsbezogenen Kohorte zur Untersuchung von Parkinsonsyndromen	2011
16 TH International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin Establishing a population-based cohort to investigate Parkinson Disease	2012

11. Publikationen

11.1 Zum Thema der Dissertation

Originalarbeiten

1. **Tunc S**, Graf J, Tadic V, Brüggemann N, Schmidt A, Al-Khaled M, et al. A population-based study on combined markers for early Parkinson disease Mov Disord. 2014 (im Druck)
2. Kasten M, **Tunc S**, Graf J, Tadic V, Vollstedt E-J, Lorwin A, Hampf J, Piskol L, Al-Khaled M, Wolff S, Brüggemann N, Schmidt A, Peters E, Katalinic A, Raspe H, Hagenah J, Klein C. Mild parkinsonian signs in the population: Detection and Frequency (eingereicht in Neurology)

Chronologie der Posterbeiträge und Abstracts aus der „EPIPARK“-Studie

1. **Tunc S**, Hagenah J, Brüggemann N, Tadic V, Graf J, Al-Khaled M, Vollstedt J, Lorwin A, Klein C, Kasten M (2011) Können wir Parkinson zukünftig früher entdecken? Parkinson-typische Phänomene in der Lübecker Bevölkerung. „Uni im Dialog“, Fünfter Doktorandentag der Universität zu Lübeck, Lübeck.
2. **Tunc S**, Hagenah J, Brüggemann N, Tadic V, Graf J, Al-Khaled M, Vollstedt J, Lorwin A, Klein C, Kasten M (2011) Etablierung einer bevölkerungsbezogenen Kohorte zur Untersuchung von Parkinsonsyndromen. Abstractband der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Wiesbaden.
3. Kasten M, Graf J, Hagenah J, Tadic V, Brüggemann N, Al-Khaled M, Lorwin A, Vollstedt J, **Tunc S**, Raspe H, Klein C (2011) Etablierung einer bevölkerungsbezogenen Kohorte zur Untersuchung nicht-motorischer Symptome bei Parkinsonsyndromen. Abstractband der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Wiesbaden (**Posterpreis**).
4. Vollstedt J, Graf J, Lorwin A, Hagenah J, Tadic V, Al-Khaled M, Brüggemann N, **Tunc S**, Hampf J, Piskol L, Klein C, Kasten M (2011) Häufigkeit, Art und Prädiktoren kognitiver Störungen in einer Lübecker Bevölkerungsstichprobe. Abstractband der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) Berlin.
5. Lorwin A, Vollstedt J, Graf J, Hagenah J, Tadic V, Al-Khaled M, Brüggemann N, **Tunc S**, Hampf J, Piskol L, Klein C, Kasten M (2011) Depressive Symptome in einer unselektierten Bevölkerungsstichprobe. Abstractband der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) Berlin.

6. Vollstedt EJ, Graf J, Lorwin A, Hagenah J, Tadic V, Brüggemann N, Schmidt A, **Tunc S**, Hampf J, Piskol L, Klein C, Kasten M. (2012) Cognitive symptoms in a population-based cohort to study parkinsonism. *Mov Disord*, Vol 27, Suppl 1.
7. **Tunc S**, Graf J, Schmidt A, Tadic V, Wolff S, Lorwin A, Vollstedt EJ, Hampf J, Piskol L, Klein C, Kasten M, Hagenah J. (2012) Establishing a population-based cohort to investigate Parkinson's disease. *Mov Disord* Vol, 27, Suppl 1.
8. Lorwin A, Graf J, Vollsted EJ, Hagenah J, Tadic V, Brüggemann N, **Tunc S**, Hampf J, Piskol L, Klein C, Kasten M. (2012) Symptoms of depression and anxiety: A populations based cohort to study Parkinson's disease. *Mov Disord*, Vol 27, Suppl 1.
9. Piskol L, Graf J, Hagenah J, Tadic V, Wolf S, **Tunc S**, Vollstedt J, Lorwin A, Hampf J, Klein C, Kasten M. (2012) Lebensqualität in einer bevölkerungsbezogenen Kohorte im Vergleich zwischen Morbus Parkinson und anderen chronischen Bewegungserkrankungen. Abstractband der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) Berlin.
10. Hampf J, Graf J, Wolff S, Staemmler B, Piskol L, **Tunc S**, Klein C, Kasten M (2013) Langzeitstudie über milde motorische Zeichen als möglicher Prädiktor für Parkinson, Posterbeitrag beim 8. Deutschen Parkinsonkongress, Würzburg.
11. Kasten M, Graf J, Tadic V, Vollstedt EJ, Lorwin A, **Tunc S**, Hampf J, Piskol L, Al-Khaled M, Wolff S, Brüggemann N, Schmidt A, Peters E, Katalinic A, Raspe H, Hagenah J, Klein C (2013) Frequency of mild parkinsonian signs in a population-based cohort. *Mov Dis*, Vol 28, Suppl 1.
12. Vollstedt EJ, Graf J, Lorwin A, Hagenah J, Tadic V, Brüggemann N, Schmidt A, **Tunc S**, Hampf J, Piskol L, Klein C, Kasten M. (2013) Cognitive symptoms in a population-based cohort to study parkinsonism. Posterbeitrag, 8TH Annual Meeting, GEO-PD, Lübeck.
13. **Tunc S**, Vollstedt EJ, Graf J, Tadic V, Warrlich E, Lorwin A, Hampf J, Hagenah J, Klein C, Kasten M (2014) Characterization of sleep disturbances in a population-based cohort to investigate Parkinson's disease. *Mov Disord*, Vol 29, Suppl 1, (**ausgewählt zur "Guided Postersession"**).
14. Vollstedt EJ, Hampf J, Graf J, **Tunc S**, Tadic V, Lorwin A, Piskol L, Wolf S, Klein C, Kasten M (2014) Changes in cognitive function after one year in an elderly population-based cohort to study non-motor-symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, Vol 29, Suppl 1.
15. Vollstedt EJ, **Tunc S**, Graf J, Staemmler B, Klein C, Kasten M. (2014) Unterschiede der kognitiven Funktion zwischen Männern und Frauen in einer bevölkerungsbezogenen Kohorte. Abstractband der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, München.

11.2 Weitere Publikationen

1. **Tunc S**, Capetian P, Münchau A (2014), Hope for Huntington's disease? A novel approach for disease modification. *Mov Disord.* doi: 10.1002/mds.25935
2. Kumar KR, Weissbach A, Heldmann M, Kasten M, **Tunc S**, Sue CM, Svetel M, Kostic VS, Segura-Aguilar J, Ramirez A, Simon DK, Vieregge P, Münte TF, Hagenah J, Klein C, Lohmann K (2012) Frequency of the D620N Mutation in VPS35 in Parkinson Disease.