

Aus der Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

**Screening-Batterien  
prämotorischer Marker und epidemiologischer Risikofaktoren  
in der Frühdiagnose des Morbus Parkinson**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

*der Medizinischen Fakultät*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014

vorgelegt von Christoph Carsten Pausch  
geboren am 26.11.1986 in Marburg



---

Meinen Eltern  
gewidmet

---

1	Zusammenfassung und Summary .....	1
1.1	Zusammenfassung .....	1
1.2	Summary .....	3
2	Einleitung .....	5
2.1	Das idiopathische Parkinson-Syndrom .....	5
2.1.1	Präklinische Phase .....	11
2.1.2	Hyperechogenität der Substantia nigra .....	15
2.2	PRIPS Studie .....	16
2.3	Fragestellungen und Studienziele .....	17
3	Material und Methodik .....	18
3.1	Probandenkollektiv .....	18
3.2	Studiendesign .....	18
3.2.1	Inhalt des Fragebogens .....	19
3.2.2	Klinische Untersuchung .....	20
3.2.3	Transkranielle B-Sonographie .....	22
3.3	Statistische Analyse .....	26
4	Ergebnisse .....	28
4.1	Deskriptive Auswertung .....	28
4.1.1	Probandenkollektiv .....	28
4.1.2	Auswertung der Fragebögen .....	30
4.1.3	Auswertung der Untersuchungsreihen .....	30
4.2	Testergebnisse der Parkinson-Konvertierer .....	37
4.2.1	Spezielle Fragen zur Parkinson-Symptomatik .....	37
4.2.2	Auswertung der Untersuchungsreihen .....	37
4.3	Konfirmatorische Auswertung .....	42
4.3.1	Einzelfaktorenanalyse und Gruppenvergleich .....	42
4.3.2	Punktesummen und Testbatterien .....	47
5	Diskussion .....	55
5.1	Zielsetzung .....	55
5.2	Bewertung der epidemiologischen Risikofaktoren und prämotorischen Marker .....	56
5.3	Bewertung der Testbatterien als Screening-Instrument .....	62

---

5.4	Ansätze für eine neuroprotektive Therapie.....	67
5.5	Frühtherapie der nicht-motorischen Symptome des Morbus Parkinson .....	67
5.6	Ausblick.....	70
6	Literaturverzeichnis.....	72
7	Publikationen.....	80
8	Danksagung.....	81
9	Anhang .....	82
9.1	Abkürzungsverzeichnis .....	82
9.2	Abbildungsverzeichnis .....	83
9.3	Tabellenverzeichnis .....	84
9.4	Probandenaufklärung.....	85
9.5	Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorischer Teil III.....	86
9.6	Beck-Depression-Inventar (BDI) .....	88
9.7	Mini-Mental Status Test (MMST).....	90
10	Lebenslauf.....	92

# 1 Zusammenfassung und Summary

## 1.1 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Viele Bemühungen durch epidemiologische, funktionell-bildgebende und neuropathologische Studien hatten in den letzten Jahren die Verbesserung der Frühdiagnose des Morbus Parkinson zum Ziel. Hierbei zeigte sich, dass eine Hyperechogenität der Substantia nigra in der transkraniellen Hirnparenchymsonographie bereits vor Ausbrechen motorischer Parkinson-Symptome nachweisbar ist und dass diese das Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken, erhöht. Zudem wurde eine Reihe weiterer sogenannter prämotorischer Marker, wie Riechstörungen, subtile motorische Defizite, Depressionen, Verminderung der kognitiven Leistung, REM-Schlafverhaltensstörungen und autonome Dysfunktionen entdeckt, die ebenfalls vor den klassischen motorischen Parkinson-Symptomen auftreten.

Als Teil der großen Multicenterstudie „Prospective validation of risk markers for the development of idiopathic Parkinson’s disease“ (PRIPS) dient die vorliegende Arbeit dazu, den Zusammenhang zwischen der transkraniellen Sonographie der Substantia nigra mit einigen prämotorischen Markern im Hinblick auf eine zukünftige Erkrankung an Morbus Parkinson zu untersuchen. Zweitens werden Vorschläge für primäre Screening-Batterien erarbeitet. Das Ziel dieser Screening-Batterien ist die Identifizierung von Personen mit einem erhöhtem Erkrankungsrisiko für Morbus Parkinson innerhalb der gesunden Bevölkerung oder die Entdeckung von Personen, welche sich potentiell sogar in der präklinischen Phase des Morbus Parkinson befinden.

**Methoden:** Im Jahre 2001 wurden in Homburg 500 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen (50-65 Jahre; Median 56,9  $\pm$ 4,4 Jahre; 246 Männer, 254 Frauen). Eine erste Folgeuntersuchung war bei 471 Probanden (51-76 Jahre; Median 62,8  $\pm$ 4,7 Jahre; 221 Männer, 250 Frauen) und eine zweite bei 281 Studienteilnehmern (54-75 Jahre; Median 65,4  $\pm$ 4,5 Jahre; 125 Männer, 156 Frauen) möglich. Wir führten die zweite Folgeuntersuchung am oben genannten Homburger Kollektiv durch und verglichen die Ergebnisse mit den vorhergehenden Untersuchungen.

Das Studiendesign bestand aus einer ausführlichen Anamnese, einem Riechtest (Sniffin’ Sticks Test), einem Depressionstest (Beck Depression Inventar), einer Testung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Mini-Mental Status-Test) und dem motorischen Teil der Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS III) sowie der planimetrischen Ausmessung der Substantia nigra mittels transkranieller Sonographie.

Ferner wurden vier Screening-Testbatterien entwickelt. Erstens die Summe prämotorischer Marker (PM-Batterie). Zweitens eine Summenbildung aus der Kombination von epidemiologischen Risikofaktoren und prämotorischen Markern (RF+PM-Batterie). Drittens die Zusammenstellung aller als signifikant analysierten Risikofaktoren und prämotorischen Marker (selektive Batterie) und schließlich viertens eine Modifikation der selektiven Batterie (gewichteter Score).

**Ergebnisse:** Insgesamt erkrankten im Verlauf der drei Untersuchungen fünf der 471 Probanden an Morbus Parkinson (Parkinsonkonvertierer).

Der epidemiologische Risikofaktor männliches Geschlecht zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der späteren Erkrankung an Morbus Parkinson ( $p=0,022$ ). Zudem waren signifikante prämotorische Marker ein Riechdefizit ( $p=0,008$ ), subtile motorische Bewegungsstörungen ( $p=0,032$ ) und eine hyperechogene Substantia nigra ( $p=0,048$ ). Ein Proband mit einer hyperechogenen Substantia nigra hatte im Vergleich zu einem Proband ohne dieses Merkmal ein 6,7-fach (95% CI: 1,106-41,082) erhöhtes Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken. Ein Proband mit subtilen motorischen Zeichen hatte ein 11,1-fach (95% CI: 1.773-69.221) erhöhtes Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken.

Die Gruppe der Parkinsonkonvertierer zeigte in allen Batterien signifikant mehr Punkte als diejenigen Probanden, welche keinen Morbus Parkinson entwickelten. Die statistisch ermittelten optimalen Punktzahl-Trennwerte erhöhten das Risiko zukünftig an Morbus Parkinson zu erkranken um den Faktor 11,7 in der PM-Batterie bis 30,6 im gewichteten Score (Odds Ratio).

**Diskussion:** Das primäre Ziel dieser Arbeit, die Erstellung von Screening-Testbatterien, mit denen potentiell gefährdete Personen von Gesunden abgrenzbar sind, konnte anhand des Homburger PRIPS-Kollektivs erreicht werden. Es zeigte sich, dass ein gewichteter Score von prämotorischen Markern und epidemiologischen Risikofaktoren mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 88% die größte Risikoerhöhung und den höchsten positiv prädiktiven Wert von 0,09 hatte. Der Vorteil dieser Testbatterien, wie der geringe finanzielle Aufwand, die breite Verfügbarkeit, die schnelle Durchführbarkeit und die geringe Invasivität der Methoden ermöglicht eine Anwendung als bevölkerungsbasiertes Screening an großen Kollektiven. Weitere Arbeiten sind nötig, um die vorgeschlagenen Verfahren an größeren Kollektiven zu validieren und mit Hilfe anderer in der Literatur vorgeschlagener Maßnahmen, wie der Bildung von enriched risk Kohorten den positiv prädiktiven Wert bei der seltenen Erkrankung Morbus Parkinson zu erhöhen.

## 1.2 Summary

### **Screening-batteries of premotor markers and epidemiological riskfactors for the early diagnosis of Morbus Parkinson**

**Abstract:** In the past years there have been numerous epidemiological, clinicopathological and neuropathological studies to improve the early diagnosis of idiopathic Parkinson's Disease. There is increasing evidence that a number of prodromal signs like substantia nigra hyperechogenicity displayed by transcranial sonography or so called premotor symptoms (non-motor symptoms) such as olfactory disturbances, subtle motor symptoms, depression, neurocognitive dysfunction, constipation, REM sleep behavior disorder or sexual dysfunction antedate the typical motor features of idiopathic Parkinson's Disease by years or even decades.

As a part of the multicenter Prospective Validation of Risk Factors for the Development of Parkinsonian Syndromes (PRIPS) study we firstly wanted to study the association of substantia nigra hyperechogenicity and some of the premotor symptoms in order to identify risk markers for the development of idiopathic Parkinson's Disease. Since the diagnosis of Morbus Parkinson is difficult, especially in early stages of the disease, when the symptoms and signs may be subtle, we secondly tried to design primary screening-batteries to identify individuals in the pre-clinical stages of the disease, who have an increased risk to suffer from Morbus Parkinson at a later date.

**Methods:** We accomplished the second follow-up of the Homburger PRIPS cohort. In 2001 the study started with the examination of 500 healthy subjects (age: 50-65 years, median 56,9  $\pm$ 4,4 years; 246 males, 254 females). The first follow-up examination included 471 individuals (age: 51-76 years, median 62,8  $\pm$ 4,7 years; 221 males, 250 females). And now as a part of the second follow-up 281 persons (age: 54-75 years; median 65,4  $\pm$ 4,5 years; 125 males, 156 females) were able to participate.

In every examination there was a standardized program for all clinical tests and neurological investigations. Included was a smell test (Sniffin' Sticks test), a depression test (Beck Depression Inventar), a cognitive test (Mini-Mental State-Test) and the third part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) to analyse the subtle motor symptoms and also the transcranial ultrasound of the substantia nigra.

To improve the early diagnosis of Morbus Parkinson we developed four screening-batteries. The first one involved all significant premotor markers (PM-battery). The second was a combination of the epidemiological risk markers and premotor markers (RF+PM-battery).

The third battery involved only those epidemiological and premotor markers which were related to an increased risk for the development of Morbus Parkinson (selective battery). Finally the fourth battery is based on the selective battery but weighted statistically the two most significant premotor markers (hyposmia and subtle motor symptoms) whilst counting them twice (aggregated score).

**Results:** Overall five of the 471 subjects developed Morbus Parkinson during the three examinations (Parkinson-converter). According to these data it was possible to compare the results of the baseline examination with those in which Morbus Parkinson was diagnosed.

The epidemiological risk marker male gender was significantly reproduced in our cohort ( $p=0,022$ ). Furthermore significant risk markers were hyposmia ( $p=0,008$ ), subtle motor symptoms ( $p=0,0032$ ) and substantia nigra hyperechogenicity ( $p=0,048$ ). A subject with a hyperechogenic substantia nigra holds a 6,7-fold (95% CI: 1,106-41,082) increased risk to develop Morbus Parkinson than somebody without this feature and a subject with subtle motor symptoms holds a 11,1-fold (95% CI: 1,773-69,221) elevated risk.

The group of the five Parkinson-converters showed significantly more points in any of the batteries than those subjects without developing Morbus Parkinson. With the help of receiver operating characteristics (ROC curve) it was possible to determine precise cut-off values which elevated the risk to develop Morbus Parkinson from 11,7-fold (PM-battery) up to 30,6-fold (aggregated score) (Odds Ratio).

**Discussion:** The primary aim, designing screening-batteries to discriminate high risk subjects for the development of Morbus Parkinson from healthy individuals, was successfully achieved on the basis of the Homburger-PRIPS cohort. We could reveal that the odds ratio was best with the combination of subtests. In this way the aggregated score including the premotor markers (hyposmia, subtle motor symptoms, substantia nigra hyperechogenicity) and the epidemiological risk factors (male gender, age >60 years) holds a sensitivity of 80%, a specificity of 88% and a positive predictive value of 0,09.

Advantages of our screening-batteries are the inexpensiveness and wide availability for the screening-instruments, the short examination time for each subject and the non-invasive methods. Therefore these screening-batteries would be suitable for large sample sized cohort studies. More work is needed to evaluate the screening-batteries on larger cohorts and to identify a research cohort of at-risk individuals for the development of Morbus Parkinson.

## 2 Einleitung

### 2.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom

Neben vielen prominenten Persönlichkeiten wie Papst Johannes Paul II., dem amerikanischen Boxer Muhammad Ali oder dem Schauspieler Michael J. Fox, litt auch Wilhelm von Humboldt (1767-1835) an der Parkinson-Krankheit (LAKKE, 1996). Noch zu seinen Lebzeiten um 1828 verfasste Humboldt viele Briefe, in denen er die im Rahmen seiner Erkrankung beobachteten Verhaltensänderungen festhielt (FREESE, 1953). So beschreibt er vor allem in „Briefe an eine Freundin“ sehr genau, dass das erste Anzeichen, welches er bemerkt habe, eine zunehmende „Unbehilflichkeit“ beim Schreiben gewesen sei (VON HUMBOLDT, 2007). Um 1824, im Alter von 57 Jahren, beschreibt Humboldt eine gewisse „Schwerfälligkeit“ seiner Hände, welche seine Schrift unleserlich und langsam mache (HOROWSKI *et al.*, 1995). Er bemerke, dass das Schriftbild am Anfang noch groß sei, später aber zunehmend kleiner werde. Dies ging so weit, dass Humboldt nicht wie üblich in gotischer, sondern in lateinischer Schrift schreiben musste, damit seine Schrift entziffert werden konnte (LAKKE, 1996). Später benötigte er sogar eine Sekretärin, die seine Gedanken zu Papier brachte (HOROWSKI *et al.*, 2000). Zudem beobachtete er, wie vor allem seine linke Hand, welche er eigentlich zum Schreiben benötigte, vom Zittern betroffen sei. Darüber hinaus beschreibt er sehr eindrücklich, dass viele seiner alltäglichen Bewegungen, wie Essen, Gehen oder sich Anziehen auf der einen Seite viel mehr Zeit in Anspruch nahmen und auf der anderen Seite auch viel schwieriger und anstrengender für ihn geworden seien (HOROWSKI *et al.*, 2000). Hinzuzufügen bleibt noch die Bemerkung Humboldts zu der Veränderung seines Gesichtsausdrucks. Hierzu schrieb auch sein Sohn Alexander, dass die Gesichtszüge seines Vaters einen sehr ausdruckslosen Charakter erhalten hätten (LAKKE, 1996).

Die Beschreibungen Humboldts sind vor allem deswegen so interessant, weil er als Laie sehr detailliert einzelne Symptome und Frühsymptome der Parkinson-Erkrankung, wie vor allem die Mikrographie, die Bradykinese, aber auch den Tremor und die Asymmetrie der Symptome beschreibt, die auch James Parkinson 1817 als Erstbeschreiber des Morbus Parkinson in seiner Monographie *An Essay on the Shaking Palsy (Eine Abhandlung über die Schüttellähmung)* darstellt (PARKINSON, 1817). Die *Rigidität* und *posturale Instabilität* wurde von Charcot in 1888 und Romberg in 1853 zuerst beschrieben (ROMBERG, 1853; SALOMONE, ARNONE, 1994).

Der Morbus Parkinson oder – synonym – das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine der häufigsten neurologischen Krankheiten. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr (JELLINGER, 2005). Männer scheinen etwas häufiger betroffen zu sein als Frauen (KESSLER, 1978). Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter an und wird mit 11-19/100 000 pro Jahr angegeben (DE RIJK *et al.*, 1995; VON CAMPENHAUSEN *et al.*, 2005). Die Prävalenz zwischen dem 55. bis 64. Lebensjahr liegt bei 0,3%, in der Altersgruppe der 65 bis 74 Jährigen bei 1%, zwischen dem 75. bis 84. Lebensjahr bei 3,1% und bei über 85 Jährigen bei 4,3%, das bedeutet eine Verdopplung der Krankheitsprävalenz mit jeder Dekade (DE RIJK *et al.*, 1995). Nur ein geringer Anteil der Parkinson-Patienten hat Verwandte ersten Grades, welche ebenfalls an der Erkrankung leiden (ROCCA *et al.*, 2004), sodass eine positive Familienanamnese das Risiko um das 2- bis 4-fache erhöht, selbst an Morbus Parkinson zu erkranken (MARDER *et al.*, 2003). Nichtraucher haben im Vergleich zu Rauchern ebenfalls ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken (GODWIN-AUSTEN *et al.*, 1982; KAHN, 1966; KESSLER, DIAMOND, 1971).

Einhergehend mit der demographischen Entwicklung der Altersstruktur in der deutschen Bevölkerung, ist mit einer zunehmenden Zahl an Parkinson-Patienten zu rechnen, welche nicht nur die Mediziner, sondern auch Politik und Wirtschaft vor eine Herausforderung stellen wird.

Das klinische Bild des IPS zeichnet sich durch eine progrediente Verlangsamung von willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen aus. Typischerweise beginnt die motorische Verlangsamung (Bradykinese) und Abnahme der Bewegungsamplitude (Hypokinese) einseitig und behält diese Asymmetrie während des gesamten Krankheitsverlaufs bei. Je nach Prädomanztyp wird die Hypokinese begleitet von einem muskulären Rigor, der eine wächserne Tonuserhöhung der Muskulatur beschreibt (akinetisch-rigider Prädomanztyp), einem Tremor, der typischerweise als mittelfrequenter niedrigamplitudiger Ruhetremor imponiert (Tremor-Prädomanztyp) oder von beiden (Äquivalenztyp). Ein weiteres Kardinalsymptom stellen posturale Störungen dar, also Störungen der Halte- und Stellreflexe, die insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu Stürzen führen (POEWE, GERSTENBRAND, 1986).

Neben diesen Kardinalsymptomen gehören zum IPS auch sogenannte *nicht-motorische Symptome*. Diese können in psychiatrische und autonome Symptome eingeteilt werden. Zu den psychiatrischen Symptomen zählen Depression, Apathie, Angst, aber auch Psychosen, Verminderung der kognitiven Leistung und REM-Schlafverhaltensstörungen (TOLOSA *et al.*, 2007).

Im Vergleich zu gesunden Personen haben Parkinson-Patienten bis zu sechsmal häufiger eine Demenz. Dies sind 40% aller Parkinson-Patienten (EMRE, 2003). Die Häufigkeit der Parkinson-assoziierten Demenz steigt sowohl mit zunehmendem Alter, als auch mit zunehmender Krankheitsdauer noch weiter an (MAYEUX *et al.*, 1992).

Bis zu 50% der Parkinson-Patienten schätzten in einer Studie die fehlende Funktion des autonomen Nervensystems im Alltag als sehr störend ein (MAGERKURTH *et al.*, 2005). Die autonome Dysfunktion beim IPS macht sich besonders durch Obstipation, aber auch durch andere gastrointestinale Symptome, wie einer gestörten Magen-Darm-Motilität mit Regurgitationen und Völlegefühl bemerkbar. Bis zu 80% der Parkinson-Patienten leiden unter einer Obstipation (JOST, ECKARDT, 2003). Des Weiteren zählen Inkontinenz, erektile Dysfunktion, vermehrtes Schwitzen und orthostatische Hypotension zu den autonomen Symptomen des IPS (MAGERKURTH *et al.*, 2005; MIZUNO *et al.*, 2008; POSTUMA, MONTPLAISIR, 2009). Darüber hinaus gehört fast regelmäßig eine Riechstörung zur Symptomatik. Hierbei sind sowohl die Riechschwelle, die Identifikation als auch die Geruchsdiskrimination gestört (ANSARI, JOHNSON, 1975; DOTY *et al.*, 1988; DOTY *et al.*, 1992).

Die Diagnose des IPS wird auch heute noch anhand der typischen klinischen Kardinalsymptome gestellt. Die **British Brain Bank** unterscheidet einschließende, ausschließende und unterstützende klinische Diagnosekriterien (HUGHES *et al.*, 1992a). Zu den *einschließenden Kriterien* zählen das obligate Vorhandensein einer Bradykinese und mindestens eines der folgenden Symptome: muskuläre Rigidity, Tremor, oder posturale Instabilität, welche nicht auf andere Sinnesorgane, wie das visuelle System oder das Gleichgewichtsorgan, zurückzuführen ist. *Unterstützt* wird die Diagnose des IPS durch einen einseitigen Beginn der Symptome, eine persistierende Asymmetrie, einen vorhandenen Ruhetremor, einem guten Ansprechen auf eine Medikation mit L-Dopa, ein L-Dopa-Response von mindestens 5 Jahren, L-Dopa induzierte choreatiforme Hyperkinesen oder eine Dauer der Erkrankung von mindestens 10 Jahren. Zu den *Ausschlusskriterien* gehören unter anderem eine laufende Therapie mit Neuroleptika, die Diagnose eines zerebralen Tumors, die Exposition zu dem Neurotoxin MPTP, ein Zustand nach Schlaganfall, eine Enzephalitis oder häufige Schädelhirntraumata. Auch müssen sogenannte *atypische Zeichen* ausgeschlossen werden, wie beispielsweise Pyramidenbahnzeichen, zerebelläre Symptome, Blickparesen oder eine initiale dementielle Entwicklung (HUGHES *et al.*, 1992b).

Die Erkrankung schreitet unaufhaltsam fort und mündet in den Spätstadien in eine

weitgehende Immobilität verbunden mit autonomen Komplikationen und psychischen Alterationen bis hin zur Demenz.

In den letzten 10 Jahren konnte der dem progredienten klinischen Bild zugrundeliegende neuropathologische Prozess beschrieben werden. Die neuropathologische Einteilung nach **Braak** beruht auf über 125 Autopsiefälle und zeigt, dass der neurodegenerative Prozess im olfaktorischen System und im peripheren enterischen Nervensystem beginnt und von dort aus einen aufsteigenden Verlauf nimmt (BRAAK *et al.*, 2002). Die neuropathologischen Veränderungen zeigen sich durch die Ablagerungen der sogenannten Lewy-Körperchen. Hierbei handelt es sich um eosinophile zytoplasmatische Einschlüsse, die hauptsächlich aus dem in Nervenzellen physiologisch vorkommenden präsynaptischen Membranprotein  $\alpha$ -Synuklein bestehen. Dieses ist hier allerdings durch Fehlfaltung aggregiert. Auch in Neuriten und Axonen lassen sich Aggregate von  $\alpha$ -Synuklein finden, welche dementsprechend als Lewy-Neuriten bezeichnet werden. Der Nachweis von Lewy-Körperchen oder wie im letzteren Fall von Lewy-Neuriten ist heute die Voraussetzung für die histopathologische Diagnose der Krankheit (BRAAK *et al.*, 1999).

Braak teilt den neurodegenerativen Prozess in 6 Stadien ein (BRAAK *et al.*, 2002). Im *Stadium 1* entwickeln sich die ersten Ablagerungen von Lewy-Körperchen und -Neuriten im Bulbus und Tractus nervi olfactorii sowie im Nucleus dorsalis nervi vagi. Zudem ist auch das zum vegetativen Nervensystem gehörige periphere enterische Nervensystem von diesem Prozess betroffen.

Im *Stadium 2* schreitet der neurodegenerative Prozess über den pontinen Hirnstamm mit Beteiligung des Locus coeruleus und pedunculo-pontiner Kerngebiete sowie der Raphe-Kerne fort.

In diesen ersten beiden Stadien könne man laut Braak allerdings klinisch die Diagnose Morbus Parkinson noch nicht stellen, da die hierfür erforderlichen klinischen Zeichen der motorischen Verlangsamung fehlen, weshalb Braak beide Stadien auch als präsymptomatische Phasen zusammenfasst (BRAAK *et al.*, 2002).

Im späten *Stadium 3* bzw. frühem *Stadium 4* lassen sich die aufsteigenden pathologischen Ablagerungen des  $\alpha$ -Synukleins im Mesencephalon, genauer gesagt im Nucleus posterolateralis der Pars compacta der Substantia nigra finden. Es kommt zum Untergang der melaninhaltigen dopaminergen spärlich myelinisierten nigralen Neurone, die in das Striatum projizieren. Erst jetzt treten die klinisch motorischen Zeichen des IPS auf, die zur Diagnose führen (BRAAK *et al.*, 2002).

Im Stadium 4, in welchem sich die  $\alpha$ -Synukleinopathie auch im Vorderhirn niederschlägt,

treten erste makroskopische Veränderungen, wie eine deutliche Abblassung der Substantia nigra durch den Untergang der pigmentierten dopaminergen Projektionsneurone auf. In den restlichen *Stadien 5* und *6* breitet sich der neurodegenerative Prozess vom temporalen Mesocortex über die Assoziationsareae bis hin zur premotorischen Rinde und unter Umständen sogar bis zu den primär motorischen und sensorischen Arealen aus (BRAAK *et al.*, 2002; BRAAK *et al.*, 2004).

Die Ätiologie des IPS ist unklar. Es werden Umweltfaktoren, mitochondriale Defekte und genetische Faktoren diskutiert, die allein oder in Kombination für die Symptomatik verantwortlich sein können (MIZUNO *et al.*, 2008).

Die Beteiligung genetischer Faktoren war lange Zeit Gegenstand kontroverser Diskussionen. In den letzten 20 Jahren konnten Mutationen in insgesamt 13 Genorten (PARK 1-13) identifiziert werden, welche eine Rolle in der Pathogenese hereditärer (nicht idiopathischer) Parkinson-Syndrome spielen. Diese Mutationen werden mendelnd entweder autosomal dominant oder autosomal rezessiv vererbt. Diese familiären Parkinson-Syndrome machen ca. 10% aller Parkinson Erkrankungen aus (GASSER, 2009). Zur Beteiligung genetischer Faktoren ist anzumerken, dass entsprechend der klinischen Diagnosekriterien ein familiäres Auftreten ein Ausschlusskriterium für das Vorliegen eines IPS ist (HUGHES *et al.*, 1992b).

Andere postmortale, tierexperimentelle und bildgebende Untersuchungen haben weitere hypothetische Faktoren zum Zelluntergang der Substantia nigra herausgearbeitet, die in Tabelle 1 exemplarisch dargestellt sind.

<b>Mitochondriale Dysfunktion</b>	Eine Störung des zellulären Energiemetabolismus dopaminerger Neurone konnte in Studien für den Zelluntergang verantwortlich gemacht werden. Vor allem soll hier eine Reduktion des Komplex I der in der mitochondrialen Membran lokalisierten Atmungskette dopaminerger Neurone in der Substantia nigra die Ursache sein (SCHAPIRA <i>et al.</i> , 1989).
<b>Neurotoxische Substanzen</b>	Verschiedene Substanzen haben in Tiermodellen und bei chemischen Unfällen sogar in Menschen ein schweres Parkinson-Syndrom hervorgerufen. Eine dieser Substanzen ist 1-methyl-4-phenyl-tetragdropyridin (MPTP). Diese Substanz hat um 1980 durch eine irrtümliche Einnahme zu einem Parkinson-Syndrom geführt (LANGSTON, BALLARD, 1983). Wenn MPTP in den Körper gelangt, scheint es Neurone der Substantia nigra durch den Metaboliten 1-methyl-4-phenylpyriniuniumion (MPP <sup>+</sup> ) abzutöten (CHIBA <i>et al.</i> , 1985). Es wurde ein Zusammenhang von MPP <sup>+</sup> und der Atmungskette entdeckt, sodass davon ausgegangen wird, dass MPP <sup>+</sup> den Komplex I inhibiert (NICKLAS <i>et al.</i> , 1985).
<b>Oxidativer Stress</b>	Die Bildung freier Radikale ist ein physiologischer Prozess in vielen Zellen des Körpers, die normalerweise durch spezielle Mechanismen der Zelle, wie beispielsweise die Atmungskette, wieder entgiftet werden. In dopaminergen Neuronen der Substantia nigra bei Patienten mit IPS konnte festgestellt werden, dass nicht nur mehrere freie Radikale gebildet werden, sondern auch eine verlangsamte Entgiftung stattfindet (FAHN, COHEN, 1992).
<b>Genetische Prädisposition</b>	Verschiedene autosomal-dominante und autosomal-rezessive Mutationen sind durch Familienstudien und Zwillingsstudien bekannt, welche zu einem familiären Parkinson-Syndrom führen (TANNER <i>et al.</i> , 1999). Bisher konnten 12 verschiedene Genloci identifiziert werden, die von PARK 1 bis PARK 13 durchnummeriert werden (GASSER <i>et al.</i> , 2011; KLEIN, 2001).
<b>Protein Aggregation</b>	Sowohl die Mutation des bereits besprochenen Neuronenspezifischen präsynaptischen Membranproteins $\alpha$ -Synuklein (PARK 1) als auch die unter PARK 2 bekannte Mutation des sogenannten Parkin-Gens führen durch deren gestörten Proteinabbau zum Untergang von Nervenzellen (LEROY <i>et al.</i> , 1998; SHIMURA <i>et al.</i> , 2000).
<b>Infektiöse Theorien</b>	Man weiß, dass verschiedene bakterielle oder virale Infektionen, wie beispielsweise die von-Economo-Enzephalitis oder eine Infektion mit <i>Nocardia asteroides</i> , ein Parkinson-Syndrom verursachen können (KOHATA, BEAMAN, 1991; SCHEID, ACKERMANN, 1969).

Tabelle 1: Auswahl formulierter Hypothesen zur Zelldegeneration der Substantia nigra.

Eine kausale Behandlung steht bislang nicht zur Verfügung. Die Krankheit lässt sich bisher nur symptomatisch beeinflussen. Es kommen verschiedene Substanzgruppen zum Einsatz. Zum einen ist dies die Dopaminvorstufe Levodopa, die mit einem peripheren DOPA-Decarboxylasehemmer kombiniert wird.

Des Weiteren steht die Gruppe der Monoaminoxidase-B (MAO-B) Inhibitoren zur Verfügung, welche einen der Abbauwege des Dopamins hemmen. Ein weiterer Abbau des Dopamins wird durch die Hemmung des Enzyms Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) erzielt. Hierzu gibt es verschiedene Kombinationspräparate, wie z.B. ein COMT-Inhibitor mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer. Die vierte Substanzgruppe beinhaltet die Dopaminagonisten, die wiederum anhand ihrer Struktur in Ergot-Derivate und Non-Ergot-Derivate unterteilt werden. Darüber hinaus zählen Glutamatantagonisten und Anticholinergika zur medikamentösen Parkinson Behandlung (HORSTINK *et al.*, 2006a).

### 2.1.1 Präklinische Phase

Vor wenigen Jahren haben epidemiologische Studien gezeigt, dass eine Reihe an nicht-motorischen Symptomen bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Beginn der typischen motorischen Symptome auftreten können (GONERA *et al.*, 1997) und deswegen treffender als prämotorische Symptome (PMS) bezeichnet werden (siehe Abbildung 1).

<b>Prämotorische Symptome</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression</li> <li>• Stimmungsschwankungen, Schmerz und Angstzustände</li> <li>• Riechstörungen</li> <li>• REM-Schlafunregelmäßigkeiten</li> <li>• autonome Dysfunktionen</li> <li>• Verminderung der kognitiven Leistung</li> </ul>
<p>Abbildung 1: Übersicht der prämotorischen Symptome. nach TOLOSA <i>et al.</i>, 2009</p>

Bis zu 40% der Parkinson-Patienten in frühen Stadien der Erkrankung weisen eine Depression auf (MONTGOMERY *et al.*, 2000a; MONTGOMERY *et al.*, 2000b) und bei bis zu 20% geht eine depressive Verstimmung der motorischen Erstmanifestation des Morbus Parkinson voraus (CUMMINGS, 1992; ISHIHARA, BRAYNE, 2006; MINDHAM, 1970; SANTAMARIA *et al.*, 1986). Darüber hinaus konnte herausgearbeitet werden, dass die

Entwicklung einer Depression der Diagnose IPS bis zu 20 Jahre vorausgehen kann, wobei die höchste Inzidenz zwischen 3 und 6 Jahre vor der Diagnose liegt (SHIBA *et al.*, 2000). Im Vergleich zu Personen ohne Depression haben depressive Patienten ein 2,4-fach erhöhtes Risiko im Verlauf ein IPS zu entwickeln (LEENTJENS *et al.*, 2003). Einige Studien legen zudem den Verdacht nahe, dass sich Angstzustände als frühe prämotorische Zeichen des IPS präsentieren können (KOLLER, 1984; SHIBA *et al.*, 2000).

Riechstörungen scheinen bis zu 4 Jahre vor der Entwicklung eines IPS aufzutreten (ROSS *et al.*, 2008). Vergleichend zum Stadium 1 nach Braak – mit den bereits nachweisbaren Lewy-Körperchen im Traktus und Nucleus olfactorius – stimmen diese epidemiologischen Ergebnisse gut überein (BRAAK *et al.*, 2002).

Darüber hinaus sind Schlafstörungen, hier vor allem die REM-Schlafunregelmäßigkeit, als PMS beschrieben. So konnte gezeigt werden, dass rund 40% der Parkinson-Patienten bereits 4 Jahre vor dem Auftreten von motorischen Symptomen an REM-Schlafunregelmäßigkeiten leiden (SCHENCK *et al.*, 1996; SCHENCK, MAHOWALD, 2002). Die für den REM-Schlaf verantwortlichen Hirnstammregionen, wie die Nuclei subceruleus und pedunculopontinus, sind neuropathologisch bereits vor der SN betroffen (BRAAK *et al.*, 2003). Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörungen haben ein 40,6-fach erhöhtes Risiko im weiteren Verlauf von 10 Jahren eine neurodegenerative Erkrankung wie beispielsweise ein IPS zu entwickeln (POSTUMA *et al.*, 2009).

Autonome Dysfunktionen wie orthostatische Hypotension, Inkontinenz, sexuelle Dysfunktion und gastrointestinale Symptome, wie vor allem Obstipationen, gehören ebenfalls zu den prämotorischen Symptomen des IPS (TOLOSA *et al.*, 2009). Auch hier konnte durch epidemiologische Studien gezeigt werden, dass insbesondere Obstipationen den motorischen Symptomen des IPS um bis zu 10 Jahre vorausgehen können (ABBOTT *et al.*, 2001; ASHRAF *et al.*, 1997). Die  $\alpha$ -Synukleopathie befällt den dorsalen Vagus Kern und den enterischen Nervenplexus bereits in den frühesten neuropathologischen Stadien, sodass dies im Einklang mit den Braak-Stadien zu sein scheint (BRAAK *et al.*, 2003).

Die Diagnose des IPS wird bis heute erst im späten Stadium 3 bzw. frühem Stadium 4 nach Braak gestellt (BRAAK *et al.*, 2002), wenn motorische Symptome nach den diagnostischen Kriterien die klinische Diagnose erlauben (HUGHES *et al.*, 1992b). Diese motorischen Symptome sind jedoch ein Ergebnis des neurodegenerativen Prozesses, der als Prodromalphase lange vor dem klinischen Vollbild der Erkrankung begonnen hat. Basierend auf den beschriebenen epidemiologischen Ergebnissen und auf den neuropathologischen Braak-Stadien ist es wahrscheinlich, dass die prämotorischen Symptome bereits in der

präsymptomatischen-Phase nach Braak (Braak-Stadien 1 und 2) auftreten. Zusammenfassend weist dies darauf hin, dass es sich bei der „Präsymptomatischen Phase“ eher um eine *Prämotorische Phase* handelt (siehe Abbildung 2) und dass in dieser Phase durchaus klinische Symptome des Morbus Parkinson gefunden werden könnten, wenn danach bewusst gesucht werden würde.

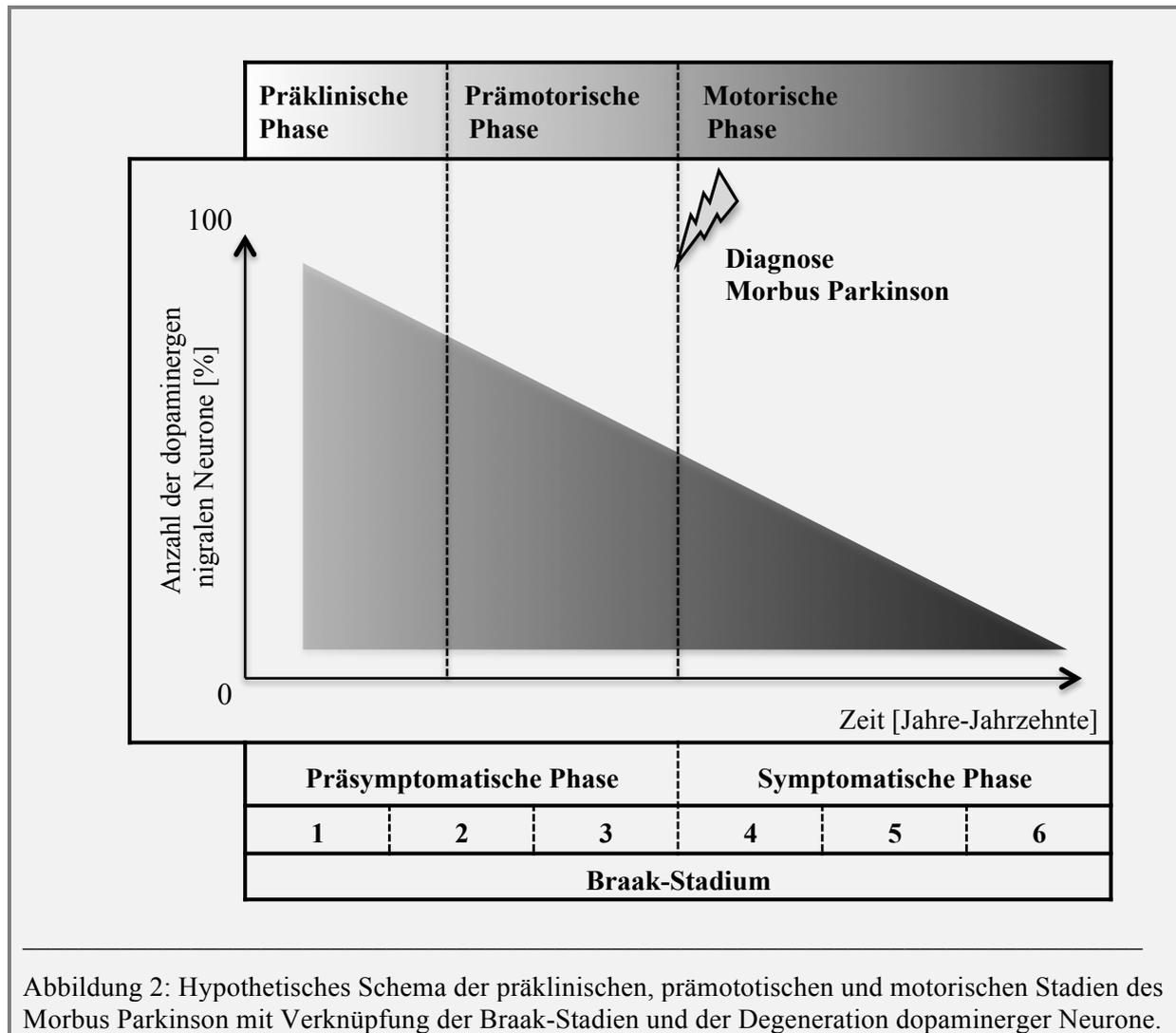


Abbildung 2: Hypothetisches Schema der präklinischen, prämotorischen und motorischen Stadien des Morbus Parkinson mit Verknüpfung der Braak-Stadien und der Degeneration dopaminergener Neurone.

In den letzten Jahren haben umfangreiche Bemühungen eingesetzt, die prämotorische Phase des IPS genauer zu untersuchen (BERG *et al.*, 2012). Eine frühe Diagnosestellung könnte nicht nur zu einem besseren Verständnis der Auslöser des in die motorisch manifeste Parkinson-Erkrankung mündenden neurodegenerativen Prozesses führen (TOLOSA *et al.*, 2009), sondern auch wesentlich zu einer Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung des Morbus Parkinson beitragen (MARSDEN, OLANOW, 1998; TOLOSA *et al.*, 2007). Erste pharmakologische Studien konnten zeigen, dass ein früherer Therapiebeginn nicht nur symptomlindernd sein kann, sondern auch langfristig gesehen

einem verzögerten Therapiebeginn im Hinblick auf einen positiven Effekt überlegen ist, d.h. einen *krankheits-modifizierenden Effekt* ausübt. Dies konnte in der ADAGIO Studie für den selektiven, irreversiblen MAO-B Inhibitor Rasagilin bei einem Kollektiv von 1176 Probanden nachgewiesen werden (OLANOW *et al.*, 2009). Auch ließ sich durch eine frühe Therapie mit dem Dopaminrezeptoragonist Cabergolin der Beginn motorischer Symptome signifikant herauszögern (RINNE *et al.*, 1998).

Trotz dieser positiven Ergebnisse konnte klinisch bislang eine *neuroprotektive* Eigenschaft für keine pharmakologische Substanz sicher bewiesen werden (HORSTINK *et al.*, 2006b). Dies mag daran liegen, dass zu dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Therapiebeginns bereits 68% der dopaminergen Neurone im ventrolateralen Teil der Substantia nigra degeneriert sind (FEARNLEY, LEES, 1991). Durch diesen Untergang der in das Striatum projizierenden Neurone ist ein striataler Dopaminmangel von 60-80% entstanden (BERNHEIMER *et al.*, 1973; HORNYKIEWICZ, KISH, 1987; RIEDERER, WUKETICH, 1976). Selbst wenn in pharmakologischen Studien nur Patienten unmittelbar nach Erstdiagnose eingeschlossen werden, ist es in Anbetracht des erfolgten massiven irreversiblen Neuronenverlustes eventuell bereits unmöglich, eine potentielle neuroprotektive Wirksamkeit der Substanzen klinisch abzugrenzen (HORSTINK *et al.*, 2006a; OLANOW, JANKOVIC, 2005). Für die Entwicklung neuroprotektiver Substanzen wäre es von enormer Wichtigkeit, Patientenkollektive in früheren Krankheitsstadien identifizieren zu können (LEBOUVIER *et al.*, 2010; TOLOSA *et al.*, 2009).

### 2.1.2 Hyperechogenität der Substantia nigra

Viele anatomische Strukturen im Gehirn einschließlich des mesencephalen Hirnstammes, lassen sich mittels transkranieller Sonographie (TCS) darstellen (BOGDAHN *et al.*, 1993). Becker *et al.* konnte 1995 nachweisen, dass die Mehrzahl der Patienten mit IPS einen Anstieg der Echogenität im anatomischen Bereich der Substantia nigra (SN) haben. Er nannte diese charakteristische Veränderung „Hyperechogenität der Substantia nigra“ (SN+) und schlug sie als Biomarker der Erkrankung vor (BECKER *et al.*, 1995).

In den letzten 15-20 Jahren konnte dieser Befund von zahlreichen Arbeitsgruppen weltweit unabhängig voneinander reproduziert werden (BERG *et al.*, 1999a; IOVA *et al.*, 2004; SCHWEITZER *et al.*, 2007; SKOLOUDIJK *et al.*, 2007; SOMMER *et al.*, 2004; SPIEGEL *et al.*, 2006; WALTER *et al.*, 2004b). Es wurde dabei beschrieben, dass die Veränderungen deutlicher kontralateral zur motorisch stärker betroffenen Körperhälfte auftreten (BERG, BECKER, 2002), dass das Ausmaß der hyperechogenen SN-Fläche keine Korrelation zum Alter des Patienten, der Schwere und Dauer der Erkrankung aufweise und dass die Fläche im Verlauf intraindividuell nicht an Größe zunehme (BEHNKE *et al.*, 2012; BERG *et al.*, 2005). Das bedeutet, dass es sich bei der SN+ eher um einen qualitativen Krankheitsmarker als um einen quantitativen Verlaufsparemeter handelt.

Der Grund für den Anstieg der Echogenität der SN konnte bisher noch nicht eindeutig gefunden werden, jedoch weisen post-mortem-Untersuchungen und tierexperimentelle Arbeiten daraufhin, dass eine Einlagerung von Eisen und ein verminderter Gehalt an Neuromelanin in der Substantia nigra dafür verantwortlich sein könnte (BERG *et al.*, 1999b; ZECCA *et al.*, 2005). Darüber hinaus konnten in Studien inflammatorische Prozesse mit aktivierter Mikroglia nachgewiesen werden, die mit einer hyperechogenen SN-Fläche korreliert waren (BERG *et al.*, 2010a).

Es stellte sich allerdings heraus, dass die Hyperechogenität der SN auch bei gesunden Erwachsenen nachweisbar ist. So konnte in einer von Berg *et al.* 1999 durchgeführten Studie gezeigt werden, dass von 330 gesunden Probanden 8,6% eine SN+ haben, ohne dass sich Auffälligkeiten in der neurologischen und neuropsychologischen Untersuchung zeigten (BERG *et al.*, 1999a). Mittels funktioneller Bildgebung wiesen 60% gesunde Probanden mit SN+, verglichen mit Probanden ohne dieses Ultraschallmerkmal, eine subklinische striatale Minderspeicherung in der [<sup>18</sup>Fluoro] Dopa-Positronenemissionstomographie (PET) auf (BERG *et al.*, 1999a; BERG *et al.*, 2002). Des Weiteren zeigten psychiatrische Patienten, die als Folge einer bestehenden Medikation mit dopaminantagonistischen Neuroleptika ein Parkinsonoid entwickelt hatten, eine ausgedehntere hyperechogene SN-Fläche als

Kontrollpatienten ohne extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (BERG *et al.*, 2001). Auch bei Gesunden könnte sich die SN+ möglicherweise als ein Dispositionsmerkmal für die Entwicklung einer klinisch manifesten nigrostriatalen Dysfunktion bis hin zum IPS erweisen (BEHNKE *et al.*, 2003). Angesichts der altersabhängigen Prävalenz des IPS von 1-2% ist jedoch anzunehmen, dass hiervon nur ein sehr kleiner Teil der Gesunden mit SN+ betroffen sein könnte.

## 2.2 PRIPS Studie

Die PRIPS Studie (Prospective Validation of Risk Factors for the Development of Parkinsonian Syndromes) ist eine prospektive Kohortenstudie mit dem Ziel, die Bedeutung der SN+ und weiterer prämotorischer Symptome für eine zukünftige Entwicklung eines manifesten Morbus Parkinson in einer großen Population Gesunder im Manifestationsalter des IPS (50 bis 65 Jahre) zu untersuchen. Es handelt sich hierbei um eine Multicenter-Studie der drei neurologischen Zentren Tübingen, Homburg und Innsbruck, die gemeinsam 1847 neurologisch unauffällige Probanden in die Baseline-Untersuchung (BU) aufnahmen. Im Einzelnen waren dies in Tübingen n=812 Probanden, in Homburg n=500 und Innsbruck n=535 Probanden. Alle Probanden wurden mit dem identischen Studiendesign untersucht. Die BU von 2001 wurde durch die erste Folgeuntersuchung im Jahre 2007/2008 (FU1) und aktuell durch die zweite Folgeuntersuchung von 2010 (FU2) fortgeführt.

Basierend auf den Ergebnissen der BU und der ersten Folgeuntersuchung konnte nachgewiesen werden, dass eine SN+ mit den epidemiologischen Risikofaktoren männliches Geschlecht und positiver Familienanamnese assoziiert ist (SCHWEITZER *et al.*, 2007). Darüber hinaus zeigte sich eine Assoziation mit milden Zeichen der motorischen Verlangsamung und Hyposmie (BERG *et al.*, 2010b; LIEPELT *et al.*, 2011). Schließlich wiesen von 10 Probanden, die im 3-Jahreszeitraum nach Einschluss ein IPS entwickelten und ein ausreichendes transtemporales Schallfenster hatten, 80% (n=8) eine SN+ auf. Dies resultiert in einem über 17-fach erhöhten Risiko, bei Vorliegen des Ultraschallmerkmals „SN+“ innerhalb von 3 Jahren einen Morbus Parkinson zu entwickeln (BERG *et al.*, 2011).

### 2.3 Fragestellungen und Studienziele

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, das Homburger PRIPS-Kollektiv im Rahmen einer weiteren Folgeuntersuchung erneut zu untersuchen und hierbei konkret folgende Fragen zu bearbeiten:

- Wie lässt sich die Bedeutung der Hyperechogenität der Substantia nigra bei Gesunden als Risikofaktor für die Entwicklung eines Morbus Parkinson über einen 10-Jahres-Zeitraum beurteilen?
- Wie lassen sich die prämotorischen Marker Riechstörung, Depression, subtile motorische Defizite, Gedächtnisstörungen und die epidemiologischen Risikofaktoren männliches Geschlecht, positive Familienanamnese und Niemals-Raucher im Hinblick auf ein erhöhtes Risiko, in einem 10-Jahres-Zeitraum an einem Morbus Parkinson zu erkranken, einordnen?
- Welche Bedeutung hat eine Kombination verschiedener prämotorischer Marker inklusive einer sonographisch erfassbaren Hyperechogenität der Substantia nigra und epidemiologischer Risikofaktoren bei der Risikoerhöhung, an einem Morbus Parkinson zu erkranken?
- Lässt sich eine Screening-Batterie aus oben genannten Markern und Faktoren entwickeln, welche für die Identifikation eines Hochrisiko-Kollektivs für die Entwicklung eines Morbus Parkinson bzw. für eine potentielle prämotorische Diagnose des idiopathischen Parkinson Syndroms anwendbar wäre?

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Probandenkollektiv

Als Teil der PRIPS Studie bezieht sich diese Arbeit ausschließlich auf das Homburger Kollektiv. Wir führten in einem Zeitraum von Oktober 2010 bis April 2011 die zweite Folgeuntersuchung (FU2) der Longitudinalstudie an Probanden am Klinikum für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durch. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Ethikkommission-Votum Nr. 166/01). Die Probanden der beiden ersten Studiendurchläufe (BU: 2001-2003, FU1: 2007-2008) wurden per Post und anschließender telefonischer Terminabsprache über den neuen Durchlauf informiert und zu einer erneuten Teilnahme eingeladen.

Einschlusskriterien bei Rekrutierung: Die Probanden sollten anamnestisch keine Erkrankung aufweisen, die das zentrale Nervensystem betrifft. Zudem war eine Teilnahmebedingung ein Probandenalter von 50 bis 65 Jahren zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung.

#### 3.2 Studiendesign

Jeder Proband wurde am jeweiligen Termin zunächst über den Inhalt der Testserie (siehe Abbildung 3) und Zweck der einzelnen Untersuchungen aufgeklärt und gab anschließend sein freiwilliges Einverständnis, an der Studie erneut teilzunehmen.

<b>Inhalt der Testserie</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Fragebogen<ol style="list-style-type: none"><li>a. Anamnese &amp; Einverständniserklärung</li><li>b. Beck Depression Inventar</li><li>c. Mini-Mental Status-Test</li></ol></li><li>2. Klinische Untersuchung<ol style="list-style-type: none"><li>a. Geruchstest Sniffin' Sticks</li><li>b. UPDRS-III</li></ol></li><li>3. Transkranielle Hirnparenchymsonographie</li></ol>
Abbildung 3: Inhalt der Testserie.

### **3.2.1 Inhalt des Fragebogens**

#### **3.2.1.1 Anamnese**

Wie in der BU erhielt jeder Proband zu Beginn eine Zusammenstellung verschiedener standardisierter Fragebögen zum anamnestischen Hintergrund und zur gezielten Parkinson-Symptomatik. Hierbei wurde gefragt:

- Name, Geburtsdatum und Alter
- Relevante Vorerkrankungen und Medikation
- Spezielle Fragen zur Parkinson-Symptomatik
- Vorangegangene depressive Episoden
- Positive Familienanamnese: Gefragt wurde hier nach erstgradigen Verwandten mit IPS
- Zigarettenkonsum: Unterschieden wurde hier zwischen ex-/aktuellen-Rauchern (Jemals-Raucher) versus Niemals-Rauchern

#### **3.2.1.2 Beck Depression Inventar**

Um depressive Symptome zu erfassen verwendeten wir, wie auch in den ersten beiden Studiendurchgängen, das Beck Depression Inventar (BDI) (siehe Anhang: Abbildung 19). Hierbei handelt es sich um ein klinisch-psychologisches Selbstbeurteilungs-Testverfahren, in welchem anhand von 21 vierstufigen Items die Ausprägung der depressiven Symptomatik analysiert wird. Die Abstufungen sind nach Intensität geordnet und ergeben Punkte von 0 bis 3 (BECK *et al.*, 1961). Die Bearbeitungsdauer beträgt zwischen 5 und 10 Minuten (KUHNER *et al.*, 2007). Der Proband bekommt einen Testbogen, geht selbständig alle 21 Items durch und kreuzt nach seinem aktuellen Befinden eine der vier Abstufungen an. Alle angekreuzten Punkte werden addiert und die Summe ergibt die Schwere der depressiven Symptomatik. Die Ausprägung der Depression wird anhand von Cut-off-Werten in vier Grade eingeteilt: Punkte von 0-13 zeigen keine oder eine minimale, 14-19 eine milde, 20-28 eine moderate und 29-63 Punkte eine schwere depressive Symptomatik an (BECK *et al.*, 1996). Somit ist der Test ab einer Summe von 18 Punkten als klinisch auffällig einzustufen (HAUTZINGER, 1991).

#### **3.2.1.3 Mini-Mental Status-Test**

Bei dem von Folstein *et al.* 1975 entwickelten Mini-Mental Status-Test (MMST), handelt es sich um ein klinisches Screening Testverfahren für kognitive Defizite (siehe Anhang: Abbildung 20). Er besteht aus 11 Fragen und dauert ca. 10 Minuten. Der Test ist in zwei Teile

gegliedert: Der erste Teil untersucht die Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit des Probanden. Hier ist ein Maximum von 21 Punkten zu erreichen. Der zweite Teil testet verbale Fähigkeiten, wie Nachsprechen, Befolgen einfacher Aufforderungen und Schreiben eines Satzes sowie die konstruktive Praxis mit Abzeichnen komplexer geometrischer Figuren. Die maximale Punktzahl im zweiten Teil ist 9, sodass insgesamt 30 Punkte vergeben werden können. In Anlehnung an Folstein et al. werteten wir den Test ab einer Punktzahl von 27 als auffällig (FOLSTEIN *et al.*, 1975).

### 3.2.2 Klinische Untersuchung

#### 3.2.2.1 Geruchstest: „Sniffin‘ Sticks“

Der standardisierte Sniffin‘ Sticks Test (HUMMEL *et al.*, 2001) beinhaltet 12 Filzstifte, von denen jeder einzelne einen Alltagsduftstoff repräsentiert (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Grundsätzlich besteht der Test aus einem Geruchsschwellen-, Diskriminierungs- und Identifikationstest. In unserer Testserie kam nur der Identifikationstest zur Anwendung.

<i>Stift 1: Orange</i>	<i>Stift 5: Banane</i>	<i>Stift 9: Ananas</i>
<i>Stift 2: Schuhleder</i>	<i>Stift 6: Gewürznelke</i>	<i>Stift 10: Zitrone</i>
<i>Stift 3: Zimt</i>	<i>Stift 7: Lakritz</i>	<i>Stift 11: Rose</i>
<i>Stift 4: Pfefferminz</i>	<i>Stift 8: Kaffee</i>	<i>Stift 12: Fisch</i>

Abbildung 4: Duftstoffe des Sniffin' Sticks Test.

#### Durchführung

Zu Beginn der Testdurchführung vergewisserten wir uns, dass die Probanden nicht an einem respiratorischen Infekt oder an einer angeborenen bzw. bekannten Riechstörung leiden, damit das Testergebnis nicht falsch positiv ausfallen würde. Wenn dies der Fall war, konnte der Sniffin‘ Sticks Test bei diesem Studienteilnehmer nicht durchgeführt werden.

Durch Abnahme der Stiftkappe wurden die Duftstoffe freigesetzt. Die Stiftspitze wurde nun mittig vor die Nase des Probanden im Abstand von etwa 2 cm gehalten. Jeder Proband bekam 3 bis 4 Sekunden Zeit, um sich anhand eines Bogens mit 4 möglichen Antworten und seinem subjektiven Eindruck für einen Duftstoff zu entscheiden. Zum Schluss wurde die Anzahl der richtig genannten Duftstoffe notiert. Pro richtige Identifikation gab es einen Punkt, sodass wir als Ergebnis eine Spanne von 0 bis 12 Punkten pro Proband erhielten. Ab einer Anzahl von  $\leq 9$

(75%) richtigen Identifikationen der Duftstoffe, galt das Geruchsvermögen als auffällig und dementsprechend lag eine Hyposmie vor (HUMMEL *et al.*, 2001).

Anmerkung:

In der BU und FU1 wurde noch eine Variante des Sniffin' Sticks Test mit 16 Stiften verwendet. Im Zuge der Zusammenarbeit mit den Instituten in Tübingen und Innsbruck wurde ab der FU2 die oben beschriebene Variante mit 12 Stiften angewandt. Die Durchführung beider Varianten ist jedoch identisch und aufgrund der prozentualen Auswertung mit einem Cut-off-Wert bei 75% der jeweiligen maximalen Punktzahl von 12 bzw. 16 Punkten, ist eine Vergleichbarkeit beider Varianten gewährleistet.



Abbildung 5: Sniffin' Sticks.

### 3.2.2.2 *Unified Parkinson`s Disease Rating Scale, motorischer Teil III*

Die von S. Fahn 1987 eingeführte Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS) ist eine Fremdbeurteilungsskala, die speziell zur Verlaufskontrolle von Parkinsonpatienten entwickelt wurde (FAHN S, 1987).

Prinzipiell enthält die gesamte Skala 42 Items, die in 4 Subklassen (I-IV) gegliedert sind:

- I. kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (Items 1-4)
- II. Aktivitäten des täglichen Lebens (Items 5-17)
- III. Motorische Untersuchung (Items 18-31)
- IV. Therapiebedingte und andere Komplikationen (Items 32-42)

In unserer Studie beschränkten wir uns ausschließlich auf den motorischen Teil III (siehe Anhang: Abbildung 18). Anhand eines Punktesystems erfolgt eine Quantifizierung der Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Tremor, posturale Instabilität bzw. verschiedener

klinischer Zeichen wie der Sprache und dem Gangbild (FAHN S, 1987). Einen Score über 0 Punkte werteten wir als pathologisch.

### 3.2.3 Transkranielle B-Sonographie

Zum Einsatz kam ein High-end Ultraschallgerät (BU: Sonoline Elegra; FU1/FU2: Acuson Antares, beide Firma Siemens, Deutschland), das mit einer niedrigfrequenten Phased array-Sonde zur transkraniellen Beschallung ausgestattet ist. Die Sendefrequenz betrug 2,5mHz, die Eindringtiefe zur Darstellung des Hirnparenchyms wurde auf 14 bis 16cm eingestellt. Um das Parenchym mit ausreichend gutem Kontrast darzustellen, wurde die dynamic-range auf 45-55dB eingestellt (BERG, BECKER, 2002).

Zur Darstellung des Mittelhirns bedient man sich der anatomischen Gegebenheit, dass der Schädelknochen temporal oberhalb des Jochbeinbogens, die sogenannte Pars squamosa, sehr dünn ist und die Kompaktaschichten nicht von Spongiosa getrennt sind. Diese Stelle, also etwa auf Höhe der Schläfe, wird auch als akustisches oder transtemporales Knochenfenster bezeichnet (BERG, BECKER, 2002).

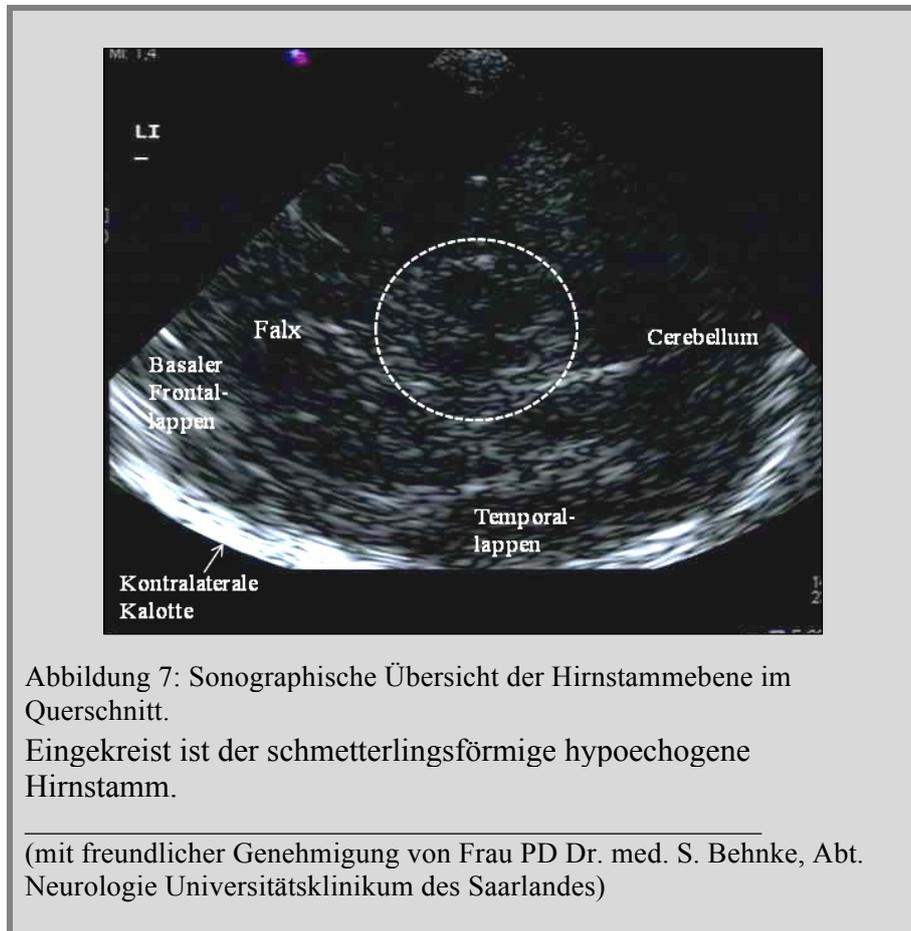
Der Untersucher sitzt am Kopf des auf dem Rücken liegenden Probanden. Nun wird der Ultraschallkopf, wie oben beschrieben, etwa auf Höhe der Schläfe am temporalen Knochenfenster platziert (siehe Abbildung 6).



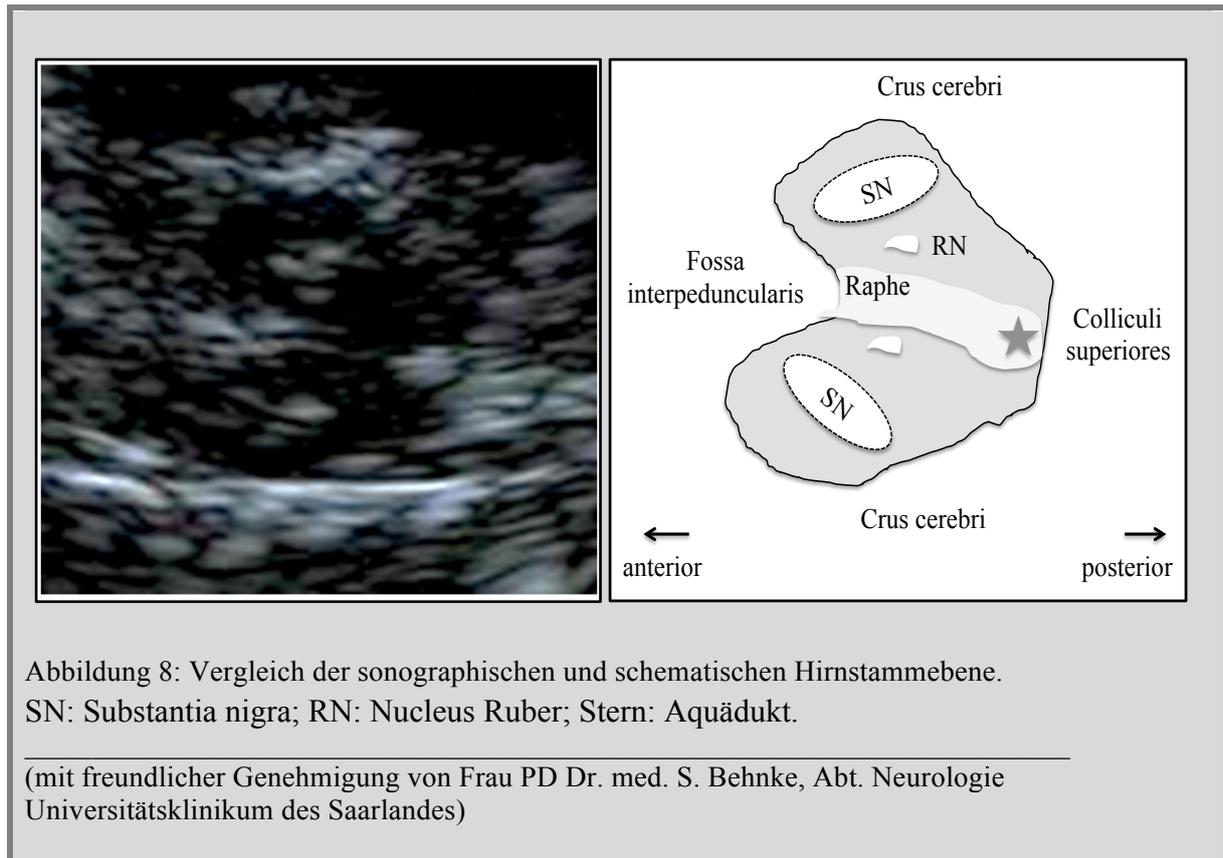
Abbildung 6: Positionierung des Schallkopfes.

(mit freundlicher Genehmigung von Frau PD Dr. med. S. Behnke, Abt. Neurologie Universitätsklinikum des Saarlandes)

Bei korrekter Position zeigt sich in der axialen Ebene der hypoechogene schmetterlingsförmige mesencephale Hirnstamm, umgeben von den echoreichen basalen Zisternen. Weiterhin rücken Teile des Kleinhirns, basale Anteile des Temporal- und Frontalhirns und die Falx cerebri ins Blickfeld (siehe Abbildung 7).



Auffällig ist innerhalb des Mittelhirns eine deutlich hyperechogene Mittellinienstruktur, die auch als Hirnstammraphe bezeichnet wird und dorsal in den ebenfalls hyperechogenen Aquädukt übergeht. Bei genauer Betrachtung ist der echoreiche Nucleus ruber und die oft sehr dünne wurmartige hyperechogene Substantia nigra darstellbar (siehe Abbildung 8).



### 3.2.3.1 Analyse der SN-Fläche

Das hyperechogene Signal der SN wird in seiner maximalen Ausdehnung dargestellt, das Bild am Monitor des Ultraschallgeräts eingefroren, 2- bis 4-fach vergrößert und mit dem Cursor wird das komplette Areal der hyperechogenen SN umkreist (siehe Abbildung 9). Die Fläche wird vom Gerät planimetrisch bestimmt. Nach Konsensuskriterien ist eine *Hyperechogenität* der SN als planimetrisch ausgemessene hyperechogene Fläche definiert, deren maximale Ausdehnung oberhalb der 90. Perzentile eines repräsentativen Normalkollektivs liegt. Dieses wird an jedem Zentrum für sich bestimmt (BERG, 2011; WALTER *et al.*, 2007a). In unserem Ultraschalllabor ist eine hyperechogene SN definiert als eine Fläche  $\geq 0,20 \text{ cm}^2$ .

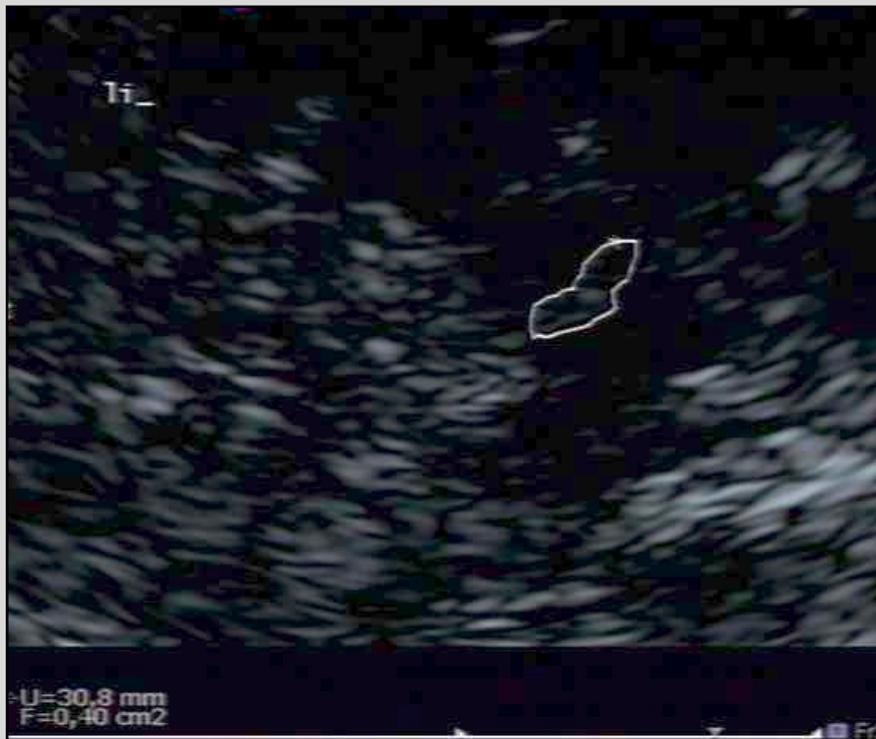


Abbildung 9: Übersicht des mesencephalen Hirnstammes mit eingekreister planimetrisch ausgemessener Substantia nigra.

Hier beispielsweise eine hyperechogene Substantia nigra mit einer Fläche von  $F= 0,40 \text{ cm}^2$ .

---

(mit freundlicher Genehmigung von Frau PD Dr. med. S. Behnke, Abt. Neurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes)

### 3.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes unter Anleitung von Herrn PD Dr. med. Stefan Gräber. Es wurde eine Datenbank mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics 19 erstellt. Für die Beschreibung der deskriptiven Daten wurde zunächst mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests festgestellt, dass bei unseren Daten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Deswegen wurde der Median sowie das untere und obere Quartil angegeben. Die Variablen Alter und der Zeitabstand zwischen der Baselineuntersuchung und den Folgeuntersuchungen waren normalverteilt, sodass beide mit Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite (range) beschrieben wurden. Eine Ausnahme betraf die Daten des UPDRS-III. Hier wurde in Anbetracht der geringen Spannweite der Punkte zur besseren Veranschaulichung auch Mittelwert, Standardabweichung und Minimum/Maximum angegeben.

Bei der weiteren statistischen Analyse wurden zwei Gruppen gebildet, die Parkinson-Konvertierer-Gruppe und die Gruppe der im Beobachtungszeitraum Gesundgebliebenen. Im Rahmen der konfirmatorischen Auswertung wurde zunächst eine Einzelfaktorenanalyse vorgenommen. Jeder epidemiologische Risikofaktor und prämotorische Marker wurde zunächst kategorial, im Sinne von vorhanden oder nicht bzw. pathologisch oder nicht, dargestellt. Für jeden epidemiologischen Risikofaktor und das Vorhandensein jedes prämotorischen Markers wurden Kreuztabellen angelegt und der Exakte Test nach Fisher angewandt, da die Häufigkeit des aufgetretenen Merkmals IPS in unserer Kohorte gering war (Konvertierer-Gruppe:  $n=5$ ). Eine Signifikanz wurde bei  $p<0,05$  angenommen.

Bei stetigen Merkmalen wurde der Vergleich von Merkmalsausprägung in den beiden Untergruppen mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test vorgenommen. Auch hier wurde ein Ergebnis von  $p<0,05$  als signifikant gewertet.

Als Maß für die Erhöhung des Risikos, an einem IPS im Beobachtungszeitraum bei Vorliegen eines kategorialen Markers zu erkranken, wurde das Odds Ratio berechnet und das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Bei manchen Variablen war dies aus mathematischen Gründen nicht möglich. In diesen Fällen wurden die Kreuztabellen eingefügt, um das Vorkommen dieser Merkmale in den Untergruppen zu veranschaulichen.

Anschließend wurde das kombinierte Vorkommen von epidemiologischen Risikofaktoren und prämotorischen Markern im Sinne von Testbatterien untersucht. Auch hier erfolgten Mann-Whitney-U-Tests zum Gruppenvergleich der Punktesummen in den Batterien. Mit Hilfe einer ROC-Kurve wurde ferner für die in den Batterien erzielten Punktwerte das optimale

Trennmaß bestimmt, das die Untergruppen mit ausreichender Sensitivität und Spezifität unterteilt. Auch hier wurde nun die Erhöhung des Erkrankungsrisikos mit Hilfe des Odds Ratios für die ermittelten Grenzwerte beurteilt und das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Zusätzlich wurde der positiv prädiktive Wert (PPV) errechnet, um zu beurteilen, wie viele Probanden, die mit Hilfe des entwickelten Trennwertes der einzelnen Batterien als auffällig eingestuft wurden, dann auch tatsächlich im Verlauf krank wurden, d.h. wie genau der Trennwert in seinem Vorhersagewert ist. Ebenso wurde der negativ prädiktive Wert (NPV) für jeden Trennwert der Batterien ermittelt, um zu beurteilen, ob die mit den Testbatterien als gesund vorhergesagten Probanden auch korrekt gesund blieben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Auswertung

#### 4.1.1 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv der Baselineuntersuchung (BU, 2001-2003) bestand aus 500 Studienteilnehmern. Davon konnten bei der ersten Folgeuntersuchung (FU1, 2007-2008) noch 374 und bei der zweiten Folgeuntersuchung (FU2, 2010-2011) noch 281 Probanden wieder gesehen werden.

In den beiden Folgeuntersuchungen (FU1, 2007-2008 und FU2, 2010-2011) wurden jeweils neue Probanden in das Kollektiv aufgenommen, um das Studienkollektiv möglichst konstant zu halten. So wurden bei der FU1 129 Probanden und bei der FU2 44 Probanden neu rekrutiert. Von den 129 Probanden, die anlässlich der FU1 neu rekrutiert wurden, konnten in der FU2 noch 97 Probanden nachuntersucht werden (siehe Abbildung 10).

Zusammenfassend bezieht sich die folgende statistische Auswertung also auf 471 Probanden mit mindestens zwei vergleichbaren Untersuchungen (eine Baselineuntersuchung und mindestens eine Folgeuntersuchung). Diese Anzahl ergibt sich durch Addition der 374 Probanden, die anlässlich der FU1 das zweite Mal untersucht wurden und den 97 Probanden, die anlässlich der FU2 das zweite Mal gesehen wurden (siehe Abbildung 11). 281 Probanden konnten in der FU2 das dritte Mal gesehen werden und hatten somit tatsächlich drei vergleichbare Untersuchungen.

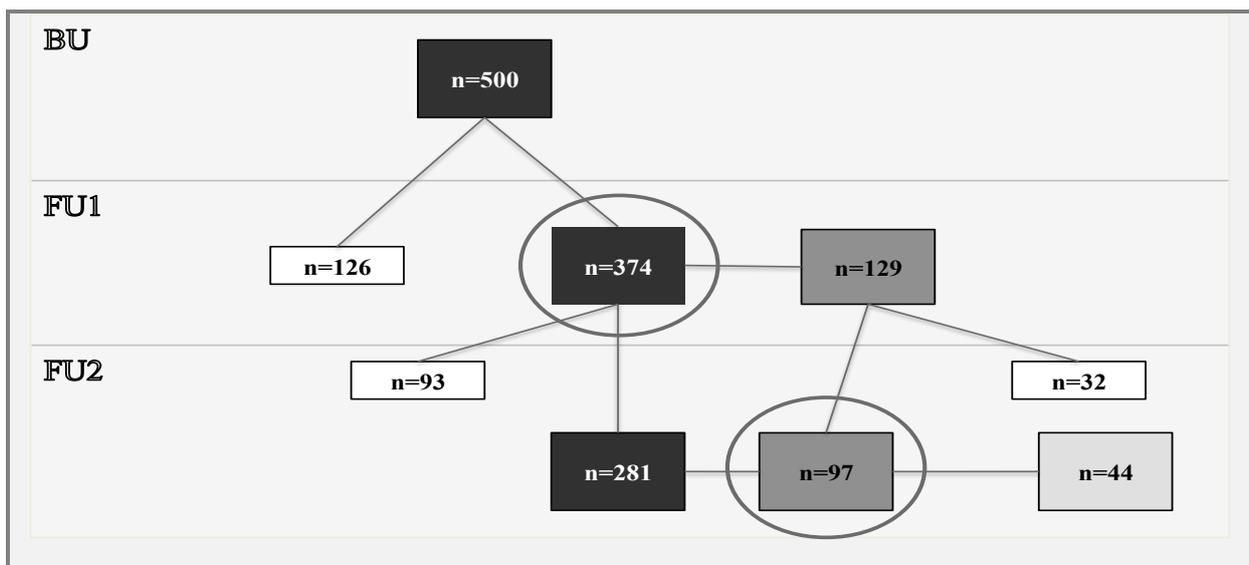
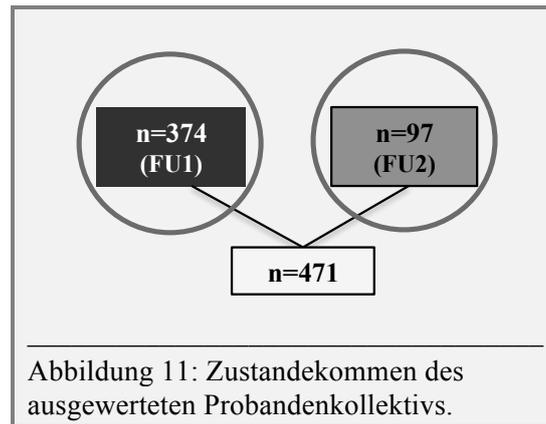


Abbildung 10: Zusammensetzung und Verlauf des Studienkollektivs der 3 Untersuchungen. Dunkelgraues Feld: Probanden der BU; graues Feld: Probanden neu rekrutiert in FU1; hellgraues Feld: Probanden neu rekrutiert in FU2; weißes Feld: Drop-Outs; eingekreist: Addition des endgültigen Probandenkollektivs von 471 Probanden.



### Baselineuntersuchung

Das Probandenkollektiv bestand aus insgesamt 471 Personen, davon 221 Männer und 250 Frauen. Das mittlere Alter betrug 57,5 ( $\pm 5,2$ ) Jahre. Der älteste Proband war 73 Jahre, der Jüngste 45 Jahre alt.

### Folgeuntersuchung 1

Der Abstand zwischen BU und FU1 betrug im Mittel 57,29 ( $\pm 14,61$ ) Monate, minimal 26 und maximal 107 Monate. Das mittlere Alter lag bei 62,8 ( $\pm 4,7$ ) Jahren. Das Maximum betrug 76, das Minimum 51 Jahre.

### Folgeuntersuchung 2

Eine FU2 erfolgte bei einem Kollektiv von 281 Personen, 125 Männer und 156 Frauen. Im Mittel waren diese Probanden zum Zeitpunkt der FU2 65,4 ( $\pm 4,5$ ) Jahre alt. Der älteste Proband war 75 Jahre, der Jüngste 54 Jahre alt. Der Abstand zwischen BU und FU2 betrug im Mittel 102,01 ( $\pm 5,67$ ) Monate, minimal 88 und maximal 120 Monate. Zwischen FU1 und FU2 waren im Mittel 38,7 ( $\pm 3,2$ ) Monate vergangen, minimal 29 und maximal 48 Monate.

## 4.1.2 Auswertung der Fragebögen

### 4.1.2.1 Spezielle Fragen zur Parkinson-Symptomatik

#### Positive Familienanamnese

11,0% (n=52) der 471 Probanden gaben eine positive Familienanamnese für Morbus Parkinson an (18 Männer, 34 Frauen). 1,1% (n=5) der Probanden machten hierzu keine Angabe.

#### Zigarettenkonsum

Insgesamt haben 62,0% (n= 292) Probanden (117 Männer, 175 Frauen) angegeben, dass sie niemals geraucht haben. 36,7% (n=173) Probanden (102 Männer, 71 Frauen) gaben an, aktiv zu Rauchen oder eine positive Raucheranamnese zu haben (Jemals-Raucher). 1,3% (n=6) machten hierzu ungeschlüssige oder gar keine Angaben.

## 4.1.3 Auswertung der Untersuchungsreihen

### 4.1.3.1 Beck Depression Inventar

#### Baselineuntersuchung

Von den 471 ausgewerteten Studienteilnehmern hatten 97,5% (n=459) bei der BU die Fragebögen des BDI korrekt ausgefüllt und konnten bei der statistischen Auswertung berücksichtigt werden. Hiervon erreichten 14,2% (n=65) einen Punktwert von über 11 und waren zum Zeitpunkt der Untersuchung als depressiv verstimmt einzustufen (22 Männer, 43 Frauen). Durchschnittlich erreichten die Probanden eine Punktzahl von 5,0, bei einem unteren Quartil von 2,0 und einem oberen von 8,0 Punkten.

#### Folgeuntersuchung 1

Bei der FU1 konnten die Fragebögen von 91,3% (n=430) der 471 Studienteilnehmer in die statistische Auswertung eingehen. Davon erreichten 14,2 (n= 61) einen Punktwert über 11 (22 Männer, 39 Frauen). Der Median betrug 5 Punkte (unteres Quartil 2,0; oberes Quartil 8,0). 8,7% (n=41) der Probanden füllten die Fragebögen nicht oder nicht korrekt aus.

#### Folgeuntersuchung 2

Bei der FU2 konnten von den 281 Studienteilnehmern 93,6% (n=263) der Testergebnisse für die statistische Auswertung berücksichtigt werden, davon hatten 8,7% (n=23) ein pathologisches Testergebnis (9 Männer, 14 Frauen). Durchschnittlich wurden 3,50 (1,0; 7,0) Punkte erreicht. Hier hatten 6,4% (n=18) der Probanden nicht korrekt ausgefüllte Fragebögen.

<b>BDI</b>		<b>BU</b> (n=471)	<b>FU1</b> (n=471)	<b>FU2</b> (n=281)
<b>Teilnahmen</b>		97,5% (n=459)	91,3% (n=430)	93,6% (n=263)
<b>Ausschluss</b>		2,5% (n=12)	8,7% (n=41)	6,4% (n=18)
<b>BDI+</b>		14,2% (n=65)	14,2% (n=61)	8,7% (n=23)
<b>BDI+</b>	<b>m</b>	n=22	n=22	n=9
	<b>w</b>	n=43	n=39	n=14
<b>BDI-25</b>		2,0	2,0	1,0
<b>BDI-Med</b>		5,0	5,0	3,5
<b>BDI-75</b>		8,0	8,0	7,0

Tabelle 2: Ergebnisse des Beck Depression Inventar.  
 BDI+: Anzahl der Probanden mit pathologischem BDI; BDI+ m: Anzahl der Männer mit pathologischem BDI; BDI + w: Anzahl der Frauen mit pathologischem BDI; BDI-25: unteres Quartil; BDI-Med: Median der Punktzahlen im BDI; BDI-75: oberes Quartil.

#### 4.1.3.2 Mini-Mental Status-Test

##### Baselineuntersuchung

Bei der BU konnten von den 471 Studienteilnehmern 99,4% (n=468) Probanden mit korrekt ausgewertetem Testbogen in die statistische Analyse eingehen. Davon wiesen 26,1% (n=122) einen Punktwert von kleiner 28 und zeigten somit einen pathologischen Mini-Mental Status-Test (MMST) (67 Männer, 55 Frauen). Im Median wurden 28 (27; 29) Punkte erreicht. 0,6% (n=3) der 471 Testteilnehmer wurden wegen nicht komplettem Testbogen von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

##### Folgeuntersuchung 1

Bei FU1 hatten 18% (n=85) der 471 Probanden mit vollständig ausgefülltem Testbogen (46 Männer, 39 Frauen) ein pathologisches Ergebnis im MMST. Der Median betrug 29 Punkte, das untere Quartil 28 und das obere 30 Punkte.

##### Folgeuntersuchung 2

Bei FU2 hatten 18,5% (n=52) der 281 Probanden mit vollständig ausgefülltem Testbogen (26 Männer, 26 Frauen) einen Punktwert von kleiner 28 Punkten und somit einen pathologischen MMST. Durchschnittlich wurden 29 (28; 30) Punkte erzielt.

Bei FU1 und FU2 mussten bei der Berechnung keine Daten wegen fehlender Angaben ausgeschlossen werden.

<b>MMST</b>		<b>BU</b> (n=471)	<b>FU1</b> (n=471)	<b>FU2</b> (n=281)
<b>Teilnahmen</b>		99,4% (n=468)	100% (n=471)	100% (n=281)
<b>Ausschluss</b>		0,6% (n=3)	0% (n=0)	0% (n=0)
<b>MMST+</b>		26,1% (n=122)	18% (n=85)	18,5% (n=52)
<b>MMST+</b>	<b>m</b>	n=67	n=46	n=26
	<b>w</b>	n=55	n=39	n=26
<b>MMST-25</b>		27	28	28
<b>MMST-Med</b>		28	29	29
<b>MMST-75</b>		29	30	30
Tabelle 3: Ergebnisse des Mini-Mental Status-Test. MMST+: Anzahl Probanden mit pathologischem MMST; MMST+ m: Anzahl Männer mit pathologischem MMST; MMST+ w: Anzahl Frauen mit pathologischem MMST; MMST-25: unteres Quartil; MMST-Med: Median der Punktzahlen im MMST; MMST-75: oberes Quartil.				

#### 4.1.3.3 *Transkranielle B-Sonographie*

##### 4.1.3.3.1 Transtemporales Knochenfenster

###### Baselineuntersuchung

Rechtsseitig konnte bei 88,5% (n=417) aller Probanden der mesencephale Hirnstamm aufgrund eines suffizienten transtemporalen Knochenfensters dargestellt werden. Bei 11,5% (n=54) der 471 Studienteilnehmer war dies aufgrund eines insuffizienten transtemporalen Knochenfensters nicht möglich.

Linksseitig hatten 85,8% (n=404) ein suffizientes und 14,2% (n=67) der Probanden ein insuffizientes Schallfenster.

83% (n=391) wiesen ein beidseits suffizientes Schallfenster auf.

###### Folgeuntersuchung 1

Rechtsseitig hatten 76,4% (n=360) aller 471 Studienteilnehmer ein suffizientes und 23,6% (n=111) ein insuffizientes transtemporales Schallfenster.

Linksseitig wiesen 75,4% (n=355) Probanden ein suffizientes Knochenfenster auf.

Bei 24,6% (n=116) konnten keine suffizienten Knochenfenster gefunden werden.

#### Folgeuntersuchung 2

Rechtsseitig hatten 57,3% (n=161) der 281 Probanden ein suffizientes und 42,7% (n=120) ein insuffizientes transtemporales Knochenfenster.

Linksseitig wiesen 52,7% (n=148) ein suffizientes und 47,3% (n=133) der 281 Probanden ein insuffizientes Knochenfenster auf.

45,2% (n=127) der 281 Probanden hatten beidseits ein suffizientes Schallfenster.

#### 4.1.3.3.2 Die Verteilung der SN-Flächen

Der Grenzwert für eine hyperechogene Substantia nigra wurde in unserem Ultraschalllabor, wie oben beschrieben, anhand der 90. Perzentile ermittelt und betrug für die rechte und linke SN-Fläche jeweils  $\geq 0,20\text{cm}^2$ . Als Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) wird ein mindestens unilateraler Wert in dieser Höhe bezeichnet.

#### Baselineuntersuchung

Von den 417 Studienteilnehmern, die rechtsseitig geschallt werden konnten, zeigten 10,1% (n=42) eine SN-Fläche von  $\geq 0,20\text{cm}^2$  mit einem Median von  $0,10\text{cm}^2$  (0,05; 0,15). Von den 404 linksseitig geschallten Studienteilnehmern hatten 13,4% (n=54) eine SN-Fläche von  $\geq 0,20\text{cm}^2$ . 15,7% (n=74) erfüllten die Kriterien für eine SN+ mit einer mindestens uni- oder bilateralen hyperechogenen SN. Links war der Median  $0,11\text{cm}^2$  bei einem unteren Quartil von  $0,06\text{cm}^2$  und einem oberen von  $0,15\text{cm}^2$ .

#### Folgeuntersuchung 1

Bei 9,7% (n=35) der 360 rechtsseitig geschallten Probanden wurde eine SN-Fläche von  $\geq 0,20\text{cm}^2$  gemessen. Linksseitig wiesen 11,3% (n=40) der 355 Probanden eine SN-Fläche von  $\geq 0,20\text{cm}^2$ . Hieraus wurde ein Anteil von 11,5% (n=54) mit SN+ ersichtlich, im Vergleich zu 58,4% (n=275) Probanden, die keine SN+ aufwiesen. Der Median der SN-Flächen war rechts  $0,08\text{cm}^2$  (0,05; 0,14) und links  $0,09\text{cm}^2$  (0,05; 0,13).

#### Folgeuntersuchung 2

Von den 281 Studienteilnehmern in FU2 konnten 161 Probanden rechtsseitig geschallt werden, von denen 14,3% (n=23) eine SN-Fläche von  $\geq 0,20\text{cm}^2$  zeigten. 148 Probanden konnten linksseitig geschallt werden. Von diesen hatten 18,2% (n=27) eine SN-Fläche von  $\geq 0,20\text{cm}^2$ . 13,2% (n=37) zeigten den Echostatus SN+. Der Median der planimetrisch gemessenen SN Fläche betrug rechts  $0,08\text{cm}^2$  (0,04; 0,14) und links  $0,10\text{cm}^2$  (0,06; 0,16).

TCS		BU (n=471)	FU1 (n=471)	FU2 (n=281)
tKF	re	88,5% (n=417)	76,4% (n=360)	57,3% (n=161)
	li	85,8% (n=404)	75,4% (n=355)	52,7% (n=148)
SN+		15,7% (n=74)	11,5% (n=54)	13,2% (n=37)
SN-25	re	0,05	0,05	0,04
	li	0,06	0,05	0,06
SN-Med	re	0,10	0,08	0,08
	li	0,11	0,09	0,10
SN-75	re	0,15	0,14	0,14
	li	0,15	0,13	0,16

Tabelle 4: Ergebnisse der Transkraniellen Sonographie.  
tKF: Anzahl Probanden mit suffizientem transtemporalem Schallfenster; re: rechts; li: links;  
SN+: SN-Hyperechogenität; SN-25: unteres Quartil [cm<sup>2</sup>]; SN-Med: Median SN-Fläche [cm<sup>2</sup>]; SN-75: oberes Quartil [cm<sup>2</sup>]

#### 4.1.3.4 Sniffin' Sticks Test

##### Baselineuntersuchung

Die Anzahl der Probanden, die am Sniffin' Sticks Test teilnehmen konnten, betrug 97,0% (n=457) von den insgesamt 471 Studienteilnehmern. 3,0% (n=14) mussten aufgrund einer anamnestisch bekannten Riechstörung von der Auswertung ausgeschlossen werden. Von den getesteten 457 Studienteilnehmern hatten 38,7% (n=177) ein pathologisches Ergebnis (82 Männer; 95 Frauen). Die im Median erreichte Punktzahl betrug 12 (11; 13).

##### Folgeuntersuchung 1

Hier konnten von den 471 Studienteilnehmern insgesamt 99,2% (n=467) am Riechtest teilnehmen. 0,8% (n=4) der Probanden mussten ausgeschlossen werden.

Bei 25,9% (n=121) der 467 getesteten Probanden zeigte sich ein pathologischer Sniffin' Sticks Test (73 Männer; 48 Frauen). Durchschnittlich wurden 13 Punkte (11; 14) erreicht.

##### Folgeuntersuchung 2

99,7% (n=280) der 281 Studienteilnehmern konnten bei der FU2 am Riechtest teilnehmen, bei 0,3% (n=1) kam es zum Ausschluss. 10% (n=28) der getesteten Probanden zeigten ein pathologisches Ergebnis (19 Männer; 9 Frauen). Der Median lag bei 11 Punkten (10; 12).

Sniffin' Sticks		BU (n=471)	FU1 (n=471)	FU2 (n=281)
Teilnahmen		97,0% (n=457)	99,2% (n=467)	99,7% (n=280)
Ausschluss		3,0% (n=14)	0,8% (n=4)	0,3% (n=1)
RS+		38,7% (n=177)	25,9% (n=121)	10% (n=28)
RS+	m	n=82	n=73	n=19
	w	n=95	n=48	n=9
RS-25		11	11	10
RS-Med		12	13	11
RS-75		13	14	12
<p>Tabelle 5: Ergebnisse der Sniffin' Sticks.            RS+: Riechstörung vorhanden; RS+ m: männliche Probanden mit Riechstörung; RS+ w: weibliche Probanden mit Riechstörung; RS-25: unteres Quartil; RS-Med: Median der Punktzahlen; RS-75: oberes Quartil.</p>				

#### 4.1.3.5 UPDRS-III

##### Baselineuntersuchung

Beim UPDRS-III konnten von den 471 Studienteilnehmern der BU 98,1% (n=462) der Testergebnisse ausgewertet werden, von denen 6,1% (n=28) eine Punktzahl über 0 und somit ein pathologischen Befund (18 Männer; 10 Frauen) zeigten. Im Mittel erreichten die Probanden einen Wert von 0,13 Punkten bei einer Standardabweichung von  $\pm 0,70$ . Die maximal erreichte Punktzahl betrug 8, die minimale 0. Es wurden 1,9% (n=9) der 471 Testergebnisse bei unvollständiger Untersuchung von der Auswertung ausgeschlossen.

##### Folgeuntersuchung 1

In der FU1 zeigten von den 471 Probanden 99,6% (n=469) für die Auswertung geeignete Testergebnisse, von denen 21,3% (n=100) einen pathologischen UPDRS-III Befund (56 Männer; 44 Frauen) aufwiesen. Der Mittelwert war 0,66 Punkte bei einer Standardabweichung von  $\pm 2,35$ . Das Minimum betrug 0 Punkte, das Maximum lag bei 36 Punkten. Bei dem Proband mit 36 Punkten wurde weitere Diagnostik veranlasst, woraufhin die Diagnose eines IPS gestellt werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.).

Bei 0,4% (n=2) der 471 Studienteilnehmern kam es aufgrund eines nicht korrekt ausgeführten Tests zum Ausschluss der UPDRS-Daten von der weiteren statistischen Auswertung.

### Folgeuntersuchung 2

In der FU2 konnten von den 281 Studienteilnehmern bei 98,9% (n=278) für die Auswertung geeignete Testergebnisse dokumentiert werden, von denen 27,7% (n=77) einen auffälligen UPDRS-III Befund (42 Männer; 35 Frauen) zeigten. Der Mittelwert war 0,73 Punkte bei einer Standardabweichung von  $\pm 1,74$ . Das Maximum betrug 14 Punkte, das Minimum 0 Punkte. 1,1% (n=3) konnten bei nicht-vollständiger Untersuchung nicht in die Auswertung eingehen.

UPDRS-III		BU (n=471)	FU1 (n=471)	FU2 (n=281)
<b>Teilnahmen</b>		98,1% (n=462)	99,6% (n=469)	98,9% (n=278)
<b>UPDRS-III+</b>		6,1% (n=28)	21,3% (n=100)	27,7% (n=77)
<b>UPDRS-III+</b>	<b>m</b>	n=18	n=56	n=42
	<b>w</b>	n=10	n=44	n=35
<b>UPDRS-III max</b>		8	36	14
<b>UPDRS-III mitt</b>		0,13 $\pm$ 0,70	0,66 $\pm$ 2,35	0,73 $\pm$ 1,74
<b>UPDRS-III min</b>		0	0	0

Tabelle 6: Ergebnisse des UPDRS-III.

UPDRS-III+: pathologischer UPDRS-III Befund; UPDRS-III+ m: Anzahl der Männer mit pathologischem UPDRS-III Befund;  
 UPDRS-III+ w: Anzahl der Frauen mit pathologischem UPDRS-III Befund; UPDRS-III max: Maximum der Punktzahlen; UPDRS-III mitt: Mittelwert der Punktzahlen; UPDRS-III min: Minimum der Punktzahlen.

## 4.2 Testergebnisse der Parkinson-Konvertierer

Im Verlauf der drei Untersuchungen, also von der BU im Jahre 2001 bis zur FU2 2010, erkrankten von den 471 Studienteilnehmern insgesamt 5 Probanden an Morbus Parkinson. Sie werden in den folgenden Abschnitten als Parkinson-Konvertierer bezeichnet.

Alle 5 erkrankten Probanden waren Männer. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 65,8 Jahre. Der jüngste Proband war bei Diagnosestellung 61 und der Älteste 72 Jahre alt. Somit waren zum Zeitpunkt der Diagnose alle über 60 Jahre. Alle 5 Betroffenen waren bereits anlässlich der BU von 2001 bis 2003 rekrutiert worden. Bei zwei der 5 Probanden wurde ein IPS während der FU1, bei einem Probanden ein halbes Jahr später und bei den übrigen zwei während der FU2 diagnostiziert. Im folgenden Abschnitt soll in kurzer Form der dynamische Verlauf der einzelnen Testergebnisse dieser 5 Probanden verglichen werden (siehe Tabelle 12).

### 4.2.1 Spezielle Fragen zur Parkinson-Symptomatik

Alle außer einer der 5 Probanden gaben in der Anamnese an, niemals geraucht zu haben. Keiner hatte Verwandte ersten Grades mit Morbus Parkinson.

### 4.2.2 Auswertung der Untersuchungsreihen

Alle Parkinson-Konvertierer zeigten bei der BU mindestens einen prämotorischen Marker.

#### 4.2.2.1 Beck Depression Inventar

Einer der 5 Probanden hatte bei der BU ein pathologisches Ergebnis im BDI.

Der Proband mit pathologischem BDI in der BU hatte bei FU1 erneut ein pathologisches BDI-Ergebnis. Bei ihm wurde die Diagnose Morbus Parkinson in diesem Untersuchungsdurchlauf gestellt. Die übrigen 4 Probanden hatten ein unauffälliges BDI-Ergebnis.

Bei der FU2 wurden die 2 Probanden, welche in der FU1 bereits an IPS erkrankt waren, nicht mehr in die Studie aufgenommen. Von den übrigen 3 Probanden hatten zwei ein unauffälliges BDI-Ergebnis und einer ging, wegen eines nicht korrekt ausgefüllten Testbogen, nicht in die statistische Analyse ein.

<b>BDI [Punkte]</b>	<b>BU</b>	<b>FU1</b>	<b>FU2</b>
<b>Proband 1</b>	0	2	2
<b>Proband 2</b>	2	*	-
<b>Proband 3</b>	23	24	-
<b>Proband 4</b>	3	0	2
<b>Proband 5</b>	11	6	*

Tabelle 7: Übersicht der BDI-Punktzahl der Parkinson-Konvertierer.  
 Ein pathologisches Ergebnis bei >11 Punkten.  
 \*: nicht korrekt ausgefüllter Testbogen;  
 -: keine weitere Studienteilnahme, da an IPS erkrankt.

#### 4.2.2.2 *Mini-Mental Status-Test*

Zwei Probanden zeigten bei der BU Punktwerte kleiner 28 und wiesen somit ein pathologisches MMST Ergebnis auf. Die drei übrigen hatten ein unauffälliges Ergebnis.

Bei der FU1 hatten ebenfalls zwei der 5 Probanden ein pathologisches Ergebnis im MMST, bei einem der beiden wurde in dieser Untersuchung auch die Diagnose gestellt.

In der FU2 konnte bei allen der noch übrigen 3 Probanden ein pathologisches MMST Ergebnis verzeichnet werden.

<b>MMST [Punkte]</b>	<b>BU</b>	<b>FU1</b>	<b>FU2</b>
<b>Proband 1</b>	29	29	26
<b>Proband 2</b>	20	25	-
<b>Proband 3</b>	23	28	-
<b>Proband 4</b>	28	29	27
<b>Proband 5</b>	28	26	26

Tabelle 8: Übersicht MMST Ergebnisse der Parkinson-Konvertierer.  
 Ein pathologisches Ergebnis bei <28 Punkten.  
 -: Keine weitere Studienteilnahme, da an IPS erkrankt.

#### 4.2.2.3 *Transkranielle B-Sonographie*

##### 4.2.2.3.1 Transtemporales Knochenfenster

Bei der BU hatte einer der 5 Probanden auf der linken Seite kein suffizientes Schallfenster, bei den anderen vier Probanden konnte die SN sonographisch untersucht werden.

Bei der FU1 konnten alle 5 Probanden sonographisch untersucht werden.

Bei der FU2 nahmen, wie oben beschrieben, nur drei der 5 Probanden teil. Von diesen 3 Probanden hatte einer beidseits kein suffizientes Schallfenster, einer konnte nur auf der

rechten Seite sonographisch untersucht werden und einer wies beidseits ein suffizientes transtemporales Schallfenster auf.

#### 4.2.2.3.2 Verteilung der SN-Flächen

Bei der BU hatten drei der 5 Probanden eine SN+ auf mindestens einer Seite, nur ein Proband hatte keinen Anstieg der planimetrisch gemessenen SN-Fläche über die 90. Perzentile unseres Labors.

Bei der FU1 zeigten vier auf mindestens einer Seite eine SN+. Bei einem war die SN-Fläche nicht pathologisch vergrößert messbar.

In der FU2 hatte einer auf mindestens einer Seite eine SN+, wobei hier nur drei SN-Flächen untersucht werden konnten.

SN-Flächen [cm <sup>2</sup> ]		BU	FU1	FU2
Proband 1	re	0,15	0,12	0,12
	li	*	0,13	*
Proband 2	re	0,15	0,34	-
	li	0,13	0,29	-
Proband 3	re	0,17	0,67	-
	li	0,23	0,72	-
Proband 4	re	0,23	0,34	0,25
	li	0,21	0,25	0,24
Proband 5	re	0,20	0,20	*
	li	0,00	0,00	*

Tabelle 9: Übersicht der SN-Flächen der Parkinson-Konvertierer.  
 SN+ ab  $\geq 0,20\text{cm}^2$ ; re: rechts; li: links;  
 \*: insuffizientes transtemporales Schallfenster.  
 -: Keine weitere Studienteilnahme, da an IPS erkrankt.

#### 4.2.2.4 Sniffin`Sticks Test

Bei der BU wiesen alle 5 Probanden eine Riechstörung im Sniffin`Sticks Test auf.

Bei der FU1 zeigte sich ebenfalls, dass jeder der 5 eine Riechstörung hatte.

Bei der FU2 hatten zwei der 3 Probanden einen pathologischen Riechtest.

Sniffin' Sticks [Punkte]	BU	FU1	FU2
Proband 1	4/16	2/16	8/12
Proband 2	6/16	5/16	-
Proband 3	5/16	7/16	-
Proband 4	3/16	7/16	0/12
Proband 5	8/16	9/16	10/12

Tabelle 10: Übersicht der Sniffin' Sticks Ergebnisse der Parkinson-Konvertierer.  
Ein pathologischer Riechtest bezeichnete weniger als 75% richtig erkannter Duftstoffe.  
-: Keine weitere Studienteilnahme, da an IPS erkrankt.

#### 4.2.2.5 UPDRS-III

In der BU hatten zwei der 5 künftigen Parkinson-Konvertierer einen pathologischen UPDRS-III Befund, drei waren unauffällig.

In der FU1 hatten alle 5 Probanden einen pathologischen UPDRS-III Befund.

In der FU2 zeigten alle drei Probanden, welche hier noch untersucht wurden, einen pathologischen UPDRS-III Befund.

UPDRS-III [Punkte]	BU	FU1	FU2
Proband 1	0	12	14
Proband 2	1	19	-
Proband 3	0	36	-
Proband 4	0	5	13
Proband 5	1	6	5

Tabelle 11: Übersicht der UPDRS-III Ergebnisse der Parkinson-Konvertierer.  
Pathologisch ab einem Punkt.  
-: Keine weitere Studienteilnahme, da an IPS erkrankt.

Name	epidem. RF			BU						FU1						FU2					
	m	n-Nik	PFA	Alter (in Jahre)	SN	UPDRS-III	RS	BDI	MMST	Alter (in Jahre)	SN	UPDRS-III	RS	BDI	MMST	Alter (in Jahre)	SN	UPDRS-III	RS	BDI	MMST
Proband 1	+	+	-	56	-	-	+	-	-	61	-	+	+	-	-	 64	-	+	+	-	+
Proband 2	+	+	-	64	-	+	+	-	+	69	+	+	+	-	+						
Proband 3	+	+	-	55	+	-	+	+	+	61	+	+	+	+	-						
Proband 4	+	+	-	63	+	-	+	-	-	69	+	+	+	-	-	72	+	+	+	-	+
Proband 5	+	-	-	55	+	+	+	-	-	60	+	+	+	-	+	63	*	+	-	*	+

Tabelle 12: Testergebnisse der Parkinson-Konvertierer im Überblick

m: männliches Geschlecht

n-Nik: Niemals-Raucher

PFA: positive Familienanamnese

SN: SN-Hyperechogenität mind. Einseitig

SN\*: insuffizientes Knochenfenster

UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III

RS: Riechstörung

BDI: BDI

MMST: MMST auffällig

 : Diagnosezeitpunkt

+: Merkmal vorhanden

-: Merkmal nicht vorhanden

\*: insuffizientes Knochenfenster/kein Testbogen ausgefüllt

### 4.3 Konfirmatorische Auswertung

Zur Beantwortung der Fragestellungen (*siehe Fragestellungen und Studienziele*) erschien es sinnvoll, zunächst die Variable „Morbus Parkinson aufgetreten ja/nein“ in Korrelation zum Alter, den einzelnen Variablen der epidemiologischen Risikofaktoren (RF) und den einzelnen Untersuchungsreihen der prämotorischen Marker (PM) inklusive der SN-Hyperechogenität (SN+) zu setzen. Hierbei wurden jeweils die Untersuchungsergebnisse der BU verwendet, um zu prüfen, ob es schon bei der ersten Untersuchung Auffälligkeiten gab und um deren Bedeutung in einem möglichst langen Verlauf zu beurteilen. Bei der Variablen „Morbus Parkinson ja/nein“ handelt es sich um eine Erhebung, ob im Verlauf aller drei Untersuchungen ein IPS diagnostiziert wurde.

#### 4.3.1 Einzelfaktorenanalyse und Gruppenvergleich

##### 4.3.1.1 Alter und Epidemiologische Risikofaktoren

###### 4.3.1.1.1 Alter

Im Gruppenvergleich zwischen Probanden, die im Studienverlauf zum klinisch manifesten Morbus Parkinson konvertierten gegenüber Probanden, die im gesamten Untersuchungszeitraum kein IPS entwickelten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Alters bei Studieneinschluss (Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant).

Die Parkinson-Konvertierer waren im Mittel bei der Erstdiagnose 65,8 ( $\pm 4,6$ ) Jahre alt. Der Älteste war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 72 Jahre, der Jüngste 61 Jahre. Daher bildeten wir eine Variable „hohes Alter“ und definierten diese als ein Probandenalter von „>60 Jahre“ bei Erstuntersuchung. Diese Variable wurde nun in Bezug auf eine Risikoerhöhung zur Entwicklung eines IPS im Beobachtungszeitraum überprüft. Hierbei ging es speziell um die Frage, ob ein Proband mit einem Alter von über 60 Jahren bei der BU ein höheres Risiko zur Entwicklung eines IPS im Beobachtungszeitraum hatte, als ein Proband der jünger als 61 Jahre war. Es ließ sich in unserer Kohorte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter >60 Jahre und der Entwicklung eines Morbus Parkinson im Beobachtungszeitraum erkennen (Exakter Test nach Fisher nicht signifikant).

Berücksichtigt werden muss hier, dass es sich bei unserem Kollektiv um ein altersmäßig eng umgrenztes Kollektiv mit einem festgelegten Einschlussalter von 50 bis 65 Jahre handelte.

		Erkrankt an Morbus Parkinson		gesamt
		ja	nein	
Alter (Jahre)	≥60	5	283	288
	<60	0	183	183
gesamt		5	466	471

Tabelle 13: Hohes Alter und Morbus Parkinson.

#### 4.3.1.1.2 Geschlecht

Alle Probanden, die im Verlauf der Studie an einem IPS erkrankt sind (n=5) waren Männer. Es ließ sich in unserem Kollektiv ein statistischer Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und der Entwicklung eines IPS zeigen (Exakter Test nach Fisher  $p=0,022$ ). Das Odds Ratio ließ sich statistisch nicht errechnen, da alle Konvertierer diesen epidemiologischen RF erfüllten und somit eine Zelle den Wert 0 enthält (siehe Tabelle 14).

		Erkrankt an Morbus Parkinson		gesamt
		ja	nein	
Geschlecht	m	5	216	221
	w	0	250	250
gesamt		5	466	471

Tabelle 14: Geschlecht und Morbus Parkinson.

#### 4.3.1.1.3 Positive Familienanamnese

Der errechnete p-Wert zeigte, dass wir für unsere Kohorte keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer positiven Familienanamnese und der Entwicklung eines IPS feststellen konnten (Exakter Test nach Fisher  $p=1$ ).

#### 4.3.1.1.4 Zigarettenkonsum

Es wurde untersucht, ob im Beobachtungszeitraum ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Parameter - niemals im Leben geraucht zu haben - und der Entwicklung eines Morbus Parkinson besteht. Bei Betrachtung des p-Wertes zeigte sich, dass in unserer Kohorte der Faktor „niemals-Raucher“ keinen Einfluss auf die Entwicklung eines IPS hatte (Exakter Test nach Fisher nicht signifikant).

### 4.3.1.2 *Prämotorische Marker*

#### 4.3.1.2.1 Beck Depression Inventar

Probanden, die während des Untersuchungszeitraumes einen Morbus Parkinson entwickelten und solche, die gesund blieben, zeigten bei Studieneinschluss keinen Unterschied in der Punktzahl des Depressions-Scores BDI (Mann-Whitney-U-Test). In der kategorialen Auswertung des Vorliegens „pathologischer BDI“ und Entwicklung eines IPS zeigte sich, dass man in unserem Kollektiv keinen Zusammenhang zwischen pathologischem BDI-Ergebnis, also einer depressive Verstimmung und der Entwicklung eines IPS erkennen konnte (Exakter Test nach Fisher nicht signifikant).

#### 4.3.1.2.2 Mini-Mental Status-Test

Der Gruppenvergleich Parkinson-Konvertierer und gesund gebliebene Probanden zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Punktzahl im Mini-Mental Status-Test bei Erstuntersuchung (Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant).

Ferner wurde ein Zusammenhang zwischen einem pathologischen Ergebnis des Mini-Mental Status-Tests (<28/30 Punkte) und dem Auftreten eines IPS untersucht. Der Exakte Test nach Fisher zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Variablen.

#### 4.3.1.2.3 SN-Hyperechogenität

Probanden, die im Verlauf ein IPS entwickelten, zeigten in der Erstuntersuchung statistisch signifikant größere hyperechogene Flächen der SN in der Erstuntersuchung auf der rechten Seite als solche, die während der gesamten Studie gesund blieben (Mann-Whitney-U-Test  $p=0.007$ ). Für die Ultraschallbefunde, die auf der linken Seite erhoben wurden, galt dies jedoch nicht. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Probandengruppen (Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant). Das Vorliegen einer SN-Hyperechogenität (SN+) ist jedoch definiert als ein- oder beidseitige SN-Fläche über der 90%-Perzentile (in unserem Labor  $\geq 0,20 \text{ cm}^2$ ). Drei der 5 an IPS erkrankten Probanden zeigten schon in der BU einen deutlichen ein- oder beidseitigen Echogenitätsanstieg der SN im transkraniellen Ultraschall. Bei einem weiteren Parkinson-Konvertierer konnte bei der BU keine SN+ gefunden werden, jedoch in der ersten Folgeuntersuchung 57 Monate später. Der fünfte Proband mit späterer Entwicklung eines IPS konnte leider aufgrund eines insuffizienten transtemporalen Schallfensters linksseitig nicht optimal sonographisch untersucht werden. Auf der rechten Seite zeigte er jedoch einen Normalbefund, wie auch in der FU1 56 Monate später auf beiden Seiten, sodass er als SN- einkategorisiert wurde. Es zeigte sich in den

Kreuztabellen ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer SN+ bei der BU und der Entwicklung eines IPS im Verlauf von bis zu 10 Jahren (Fisher's Exakter Test  $p=0,048$ ). Anhand des Odds Ratio ließ sich berechnen, dass das Vorliegen einer SN+ mit einem 6,7-fach höheren Risiko verbunden war, im Beobachtungszeitraum ein IPS zu entwickeln (Odds Ratio 6,739; 95%-Konfidenzintervall 1,106-41,082).

Aufgrund der Tatsache, dass einer unserer Parkinson-Konvertierer bei Erstuntersuchung eine SN- aufwies, jedoch in der Folgeuntersuchung eine deutliche SN+ entwickelt hatte (und auch motorisch manifeste Symptome des Morbus Parkinson, die zur Diagnose führten), betrachteten wir einen weiteren Parameter, der die Probanden nach dem „jemals“-Vorliegen einer SN+ zu einem der drei Untersuchungszeitpunkte BU bis FU2 kategorisierte. Das Vorliegen einer „jemals SN+“ war statistisch signifikant mit einem deutlich erhöhten, 11,1-fachen Risiko ein IPS zu entwickeln verbunden (Fisher's Exakter Test  $p=0,020$ ; Odds Ratio 11,140; 95% Konfidenzintervall 1,231-100,783).

#### 4.3.1.2.4 Sniffin' Sticks Test

Es wurde ermittelt, ob sich ein statistischer Zusammenhang zwischen Probanden mit einer Riechstörung bei der BU und der späteren Entwicklung eines IPS errechnen lässt. Im Gruppenvergleich zwischen Parkinson-Konvertierern und Gesundgebliebenen hatten Parkinson-Konvertierer - gemessen an der Anzahl richtig erkannter Sniffin' Sticks - ein deutlich schlechteres Reichvermögen (Mann-Whitney-U-Test  $p<0,001$ ). Der Median lag in der Parkinson-Konvertierer-Gruppe bei 5, in der Gruppe der Gesundgebliebenen bei 12. Tatsächlich zeigte sich in unserer Kohorte, dass alle fünf an Morbus Parkinson erkrankten Probanden bei der BU eine Riechstörung aufwiesen, d.h. kategorial einen pathologischen Wert in der initialen Riechprüfung hatten. Der Exakte Test nach Fisher ergab eine Signifikanz von  $p=0,008$ . Somit bildete sich ein statistischer Zusammenhang zwischen einer Riechstörung und der späteren Entwicklung eines IPS ab. Ein Odds Ratio ließ sich angesichts der 0 in einer Zelle (keine späteren IPS-Konvertierer *ohne* initiale Riechstörung) nicht berechnen (siehe Tabelle 15).

		Erkrankt an Morbus Parkinson		gesamt
		ja	nein	
RS	ja	5	172	177
	nein	0	280	280
gesamt		5	452	457

Tabelle 15: Sniffin' Sticks Test und Morbus Parkinson.  
RS: Riechstörung.

#### 4.3.1.2.5 UPDRS-III

Die Gruppe der Parkinson-Konvertierer zeigte im Verlauf der Erstuntersuchung, als Maß für das Vorhandensein motorischer Auffälligkeiten, die auf ein Parkinson-Syndrom hinweisen, signifikant höhere Werte im UPDRS-III Score, als die Gruppe der Probanden, die im gesamten Studienverlauf gesund blieben (Mann-Whitney-U-Test  $p=0,002$ ).

Daneben wurde das UPDRS-III Ergebnis von mindestens einem Punkt bei der BU als kategorialer Parameter mit der Entwicklung eines IPS in Bezug gesetzt. Zwei der fünf erkrankten Probanden zeigten bei der BU ein pathologisches Ergebnis im UPDRS-III. Es bestand in unserer Kohorte ein statistischer Zusammenhang zwischen dem pathologischem UPDRS-III Ergebnis und der späteren Entwicklung eines Morbus Parkinson (Exakter Test nach Fisher  $p=0,032$ ). Ein Proband mit pathologischem UPDRS-III Ergebnis, also mit subtilen motorischen Bewegungsstörungen, hatte ein 11,1-fach erhöhtes Risiko zur späteren Entwicklung eines IPS, verglichen mit einem Proband, der ein unauffälliges UPDRS-III Ergebnis hatte (Odds Ratio 11,077; 95% Konfidenzintervall 1.773-69.221).

#### 4.3.1.3 *Zusammenfassung der Einzelfaktorenanalyse*

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der **epidemiologische RF „männliches Geschlecht“** ( $p=0,022$ ) sowie die bei Studieneinschluss erhobenen **PM „Riechstörung“** ( $p=0,008$ ), **„subtile motorische Bewegungsstörungen“** ( $p=0,032$ ; 11,1-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko) und **„SN+“** ( $p=0,048$ ; 6,7-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko) in der Einzelfaktorenanalyse einen signifikanten Zusammenhang mit der späteren Entwicklung eines IPS hatten und dass sie das Risiko zur Entwicklung eines IPS in unserer Kohorte signifikant erhöhten.

Ein Alter über 60 Jahre lag zum Erkrankungszeitpunkt aller unserer Parkinson-Konvertierer vor. Statistisch ließ sich dies jedoch nicht als Risikofaktor abbilden, da unser Kollektiv

ohnehin ein eng umgrenztes Alter bei Einschluss von 50 bis 65 Jahren hatte, sodass kein Vergleich mit wesentlich jüngeren oder wesentlich älteren Probanden möglich war.

### 4.3.2 Punktesummen und Testbatterien

Im nun folgenden Abschnitt wurde analysiert, ob die gemeinsame Auswertung des Vorliegens epidemiologischer Risikofaktoren (RF) und prämotorischer Marker (PM) als individuelle Summe auf die zukünftige Entwicklung eines IPS hindeutet. Hierzu wurden verschiedene Kombinationen bzw. Batterien der RF und PM betrachtet. Folgende RF und PM wurden berücksichtigt:

- RF: männliches Geschlecht, positive Familienanamnese, Niemals-Rauchen
- PM: Substantia nigra Hyperechogenität, Riechstörung, subtile motorische Zeichen, depressive Symptome, kognitive Einbußen

#### 4.3.2.1 Summe prämotorischer Marker (PM-Batterie)

Die Parkinson-Konvertier-Gruppe zeigte hochsignifikant mehr Punkte für PM in der BU als die Gruppe der Gesundgebliebenen (Mann-Whitney-U-Test  $p=0,003$ ; Mediane 3 versus 1). Mit Hilfe einer ROC-Kurve wurde der Trennwert ermittelt, der die höchste Sensitivität bzw. Spezifität hat, Kranke als krank und Gesunde als gesund zu erkennen (Fläche unter der Kurve 0,865; siehe Abbildung 12). Bei einer PM-Batterie-Summe von  $\geq 2$  war die Sensitivität 80% und die Spezifität 74%. Der positiv prädiktive Wert (PPV), der aussagt, ob bei einer PM-Punkte-Summe  $\geq 2$  korrekt eine tatsächlich zukünftige Parkinson-Konversion angezeigt wird, war jedoch nur 0,03. Der negative prädiktive Wert (NPV) war 1,0. Bei einer PM-Batterie-Summe von  $\geq 3$  Punkten war die Sensitivität 60%, die Spezifität 94%, der PPV 0,1 und der NPV 1,0.

Bei einem Trennwert von  $\geq 2$  PM-Batterie-Punkten zeigte der Exakte Test nach Fisher einen signifikanten Unterschied der Gruppen ( $p=0,018$ ) und ein 11,7-fach erhöhtes Risiko, ein zukünftiges IPS zu entwickeln (Odds Ratio 11,661; 95% Konfidenzintervall 1,290-105,374). Der Trennwert von  $\geq 3$  PM-Batterie-Punkten bei Erstuntersuchung erhöhte das Erkrankungs-Risiko sogar um den Faktor 23,3 (Odds Ratio 23,250; 95% Konfidenzintervall 3,731-144,873; Exakter Test nach Fisher  $p=0,002$ ).

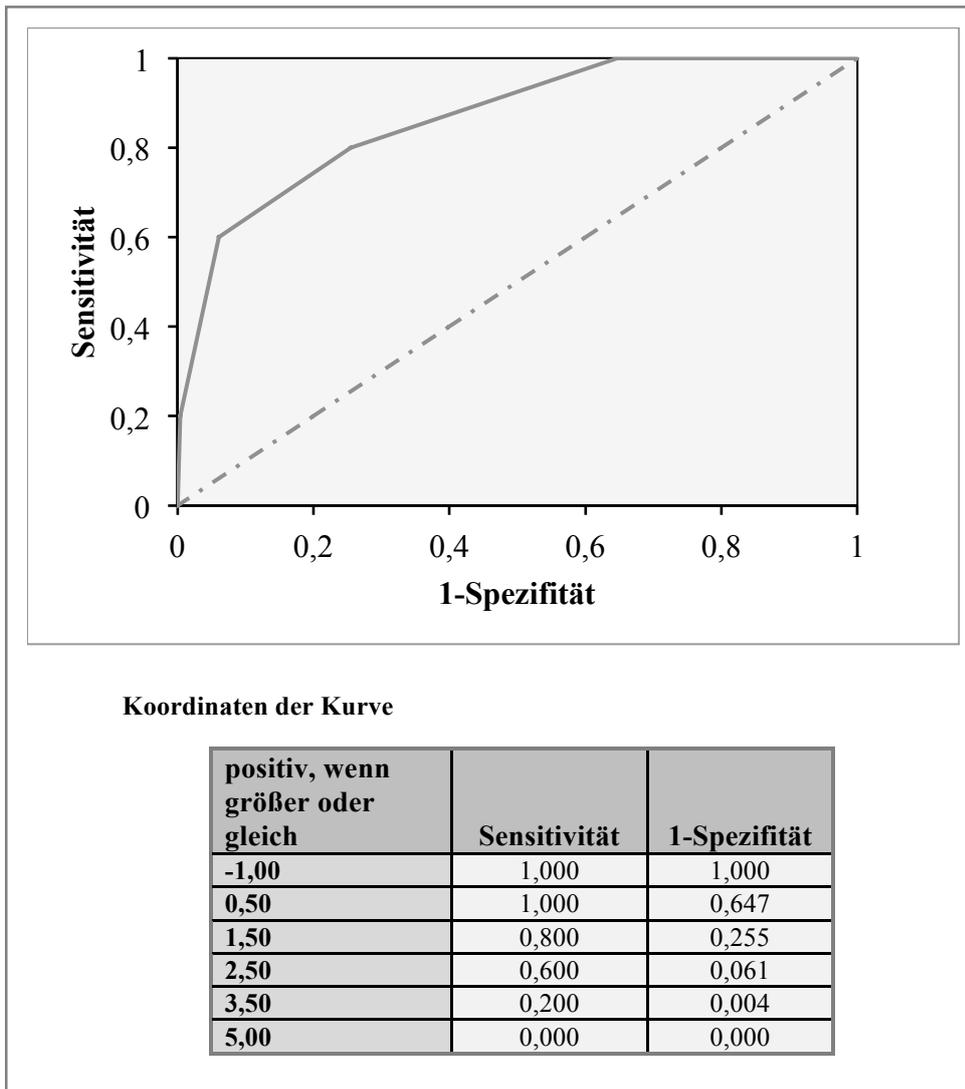


Abbildung 12: ROC-Kurve zur Trennwertanalyse der PM-Batterie.  
Gestrichelte Diagonale: Referenzlinie; durchgezogene Kurve: ROC-Kurve.

#### 4.3.2.2 *Summe epidemiologischer Risikofaktoren und prämotorischer Marker (RF+PM-Batterie)*

Hier zeigte die Gruppe der Parkinson-Konvertier in der BU ebenfalls hochsignifikant mehr Punkte für die Summe aus PM und RF als die Gruppe der Gesundgebliebenen (Mann-Whitney-U-Test  $p=0,001$ ; Mediane 4 versus 2). Mit Hilfe einer ROC-Kurve wurde erneut der Trennwert ermittelt, der die höchste Sensitivität bzw. Spezifität hat, Kranke als krank und Gesunde als gesund zu erkennen (Fläche unter der Kurve 0,918; siehe Abbildung 13). Bei einer Punkte-Summe von  $\geq 3$  in der PM+RF-Batterie war die Sensitivität 80% und die Spezifität 87%. Der PPV für diesen Trennwert war 0,06, der NPV erneut 1,0. Bei diesem Trennwert war der Gruppenunterschied hochsignifikant (Fisher's Exakter Test  $p=0,001$ ) und das Odds Ratio zu erkranken lag bei 27,254 (95% Konfidenzintervall 2,995-248,014).

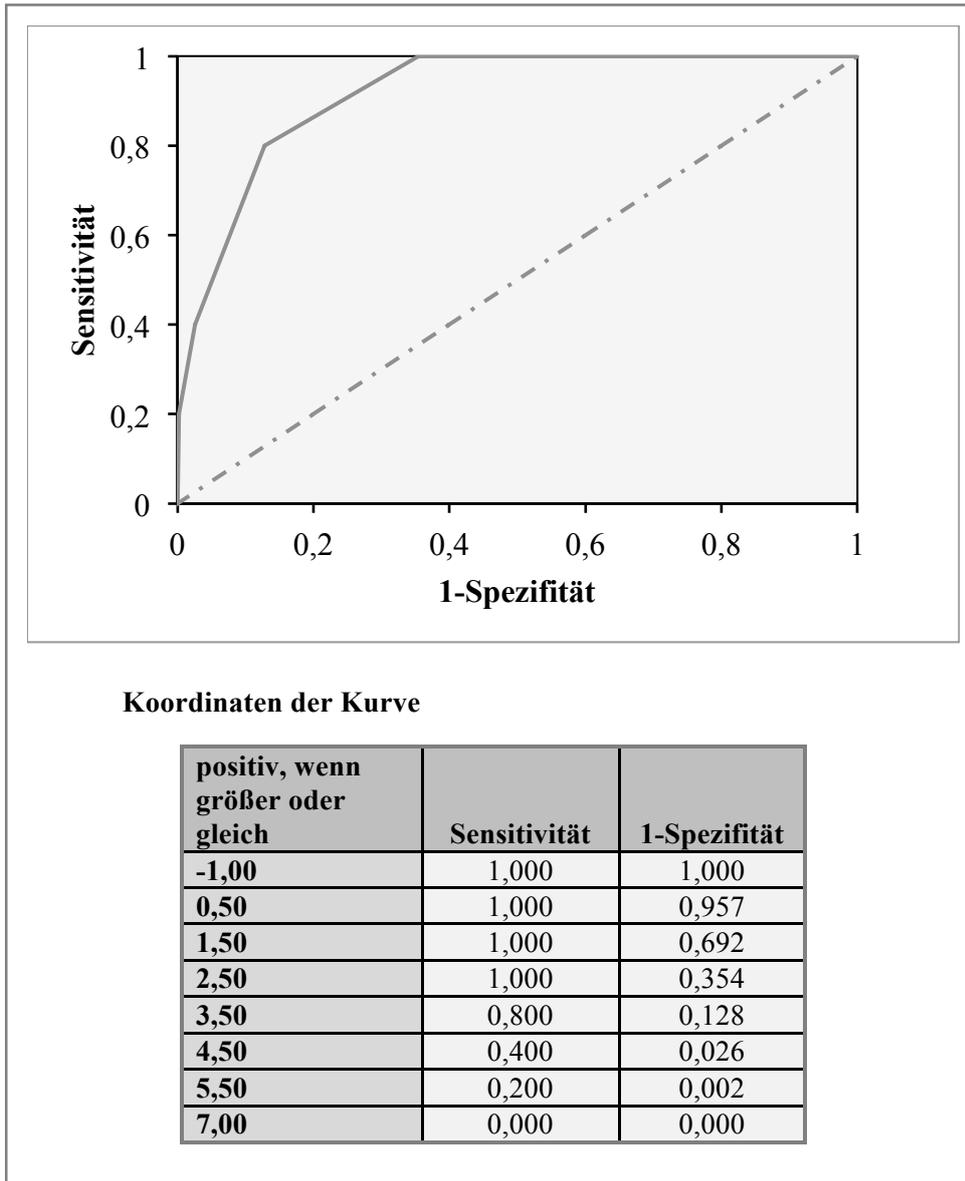


Abbildung 13: ROC-Kurve zur Trennwertanalyse der RF+PM-Batterie.  
Gestrichelte Diagonale: Referenzlinie; durchgezogene Kurve: ROC-Kurve.

#### 4.3.2.3 Batterie selektiver epidemiologischer Risikofaktoren und prämotorischer Marker (selektive Batterie)

Basierend auf den in der Einzelfaktorenanalyse als signifikant analysierten RF und PM wurde eine weitere Batterie (selektive Batterie) erstellt. Berücksichtigt wurden folgende Variablen:

→ Männliches Geschlecht	1
→ Alter über 60 Jahren	1
→ Subtile motorische Bewegungsstörung (UPDRS-III)	1
→ Riechstörung	1
→ SN-Hyperechogenität	1
<i>gesamt</i>	5
Abbildung 14: Selektive Batterie.	

Es wurde wieder pro vorhandenem RF oder PM ein Punkt vergeben, sodass für jeden Probanden eine bestimmte Punktzahl von minimal 0 bis maximal 5 Punkte ermittelt wurde.

Die Gruppe der Parkinson-Konvertierer zeigte signifikant mehr Punkte in der selektiven Batterie als die Gruppe der gesundgebliebenen Probanden (Median 4 versus 1; Mann-Whitney-U-Test  $p=0,001$ ).

Mittels ROC-Kurve wurde ein Wert von  $\geq 3$  Punkten in der selektiven Batterie als der beste Trennwert für die Unterscheidung zwischen den im Beobachtungszeitraum Erkrankten und Gesundgebliebenen ermittelt (Fläche unter der Kurve 0,927; Sensitivität 80%, Spezifität 88%; siehe Abbildung 15). Mit Hilfe dieses Trennwertes konnte eine 29,9-fache Risikoerhöhung zu erkranken ermittelt werden (Exakter Test nach Fisher  $p=0,001$ ; Odds Ratio 29,891; 95% Konfidenzintervall 3,281-272,287).

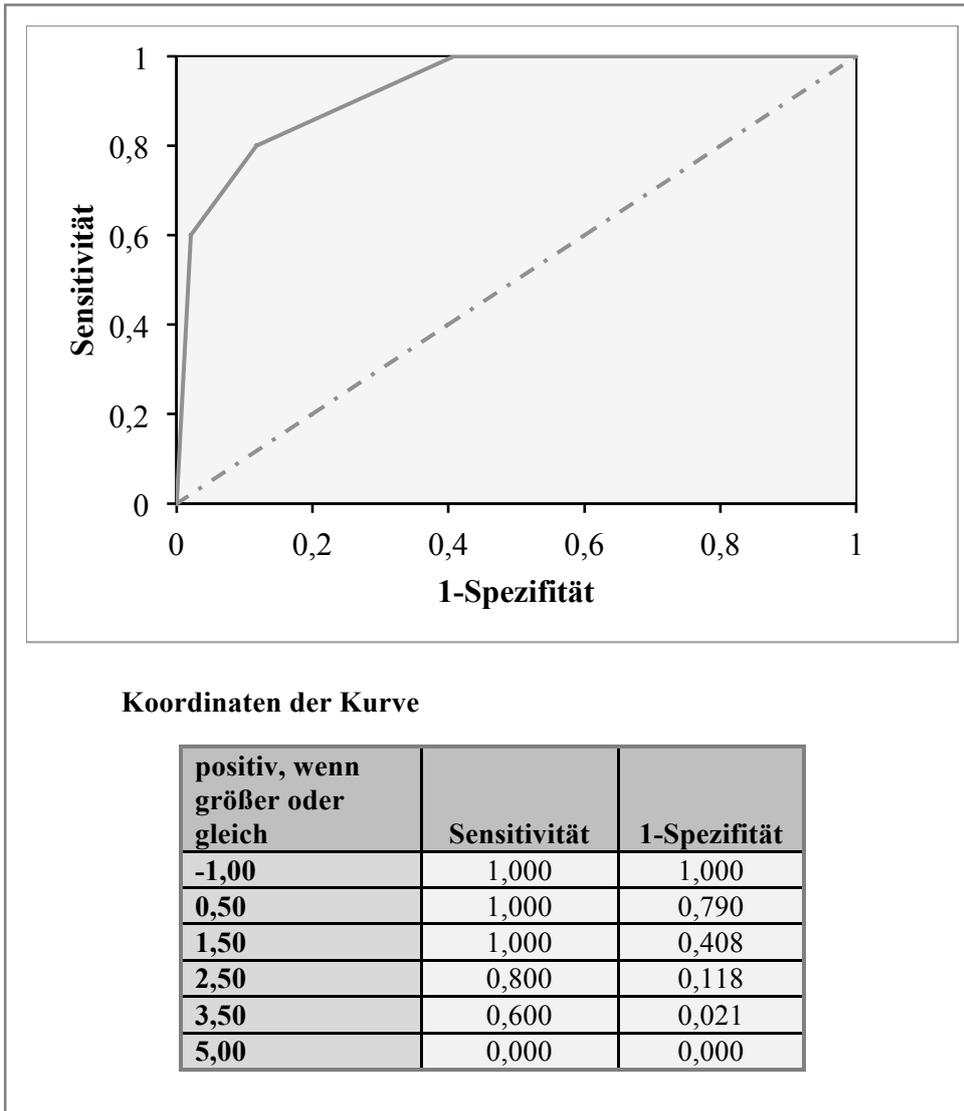


Abbildung 15: ROC-Kurve zur Trennwertanalyse der selektiven Batterie.  
Gestrichelte Diagonale: Referenzlinie; durchgezogene Kurve: ROC-Kurve.

#### 4.3.2.4 Gewichteter Score aus selektiven prämotorischen Markern und epidemiologischen Risikofaktoren (gewichteter Score)

Hierbei wurde in Anlehnung an die selektive Batterie eine weitere Variante (gewichteter Score) betrachtet, bei welcher diejenigen Variablen, die in der Einzelfaktorenanalyse die signifikantesten Unterschiede zwischen Gruppen zeigten, doppelt gezählt wurden. So stellte sich folgende Konstellation zusammen:

→ Männliches Geschlecht	1
→ Alter über 60 Jahren	1
→ Subtile motorische Bewegungsstörung (UPDRS-III)	2
→ Riechstörung	2
→ SN-Hyperechogenität	1
<i>gesamt</i>	7
Abbildung 16: Gewichteter Score.	

Es wird ersichtlich, dass das Vorhandensein subtiler motorischer Defizite oder Riechstörungen bei der Baselineuntersuchung jeweils doppelt gezählt wurde. Auf diese Weise erhielt man für jeden Probanden einen Wert von minimal 0 bis maximal 7 Punkte für den gewichteten Score.

In der Gruppe der Parkinson-Konvertierer ergaben sich signifikant mehr Punkte im gewichteten Score als in der Gruppe der Gesundgebliebenen (Median 5 versus 2; Mann-Whitney-U-Test  $p=0,001$ ).

Mittels ROC-Kurve wurde ein Wert von  $\geq 4$  Punkten im gewichteten Score als der beste Trennwert für die Unterscheidung zwischen Parkinson-Konvertierern und Gesundgebliebenen ermittelt (Fläche unter der Kurve 0,935; Sensitivität 80%, Spezifität 88%; siehe Abbildung 17). Mit Hilfe dieses Trennwertes war das Risiko im Beobachtungszeitraum zu erkranken um den Faktor 30,6 erhöht (Exakter Test nach Fisher  $p=0,001$ ; Odds Ratio 30,605; 95% Konfidenzintervall 3,343-280,167).

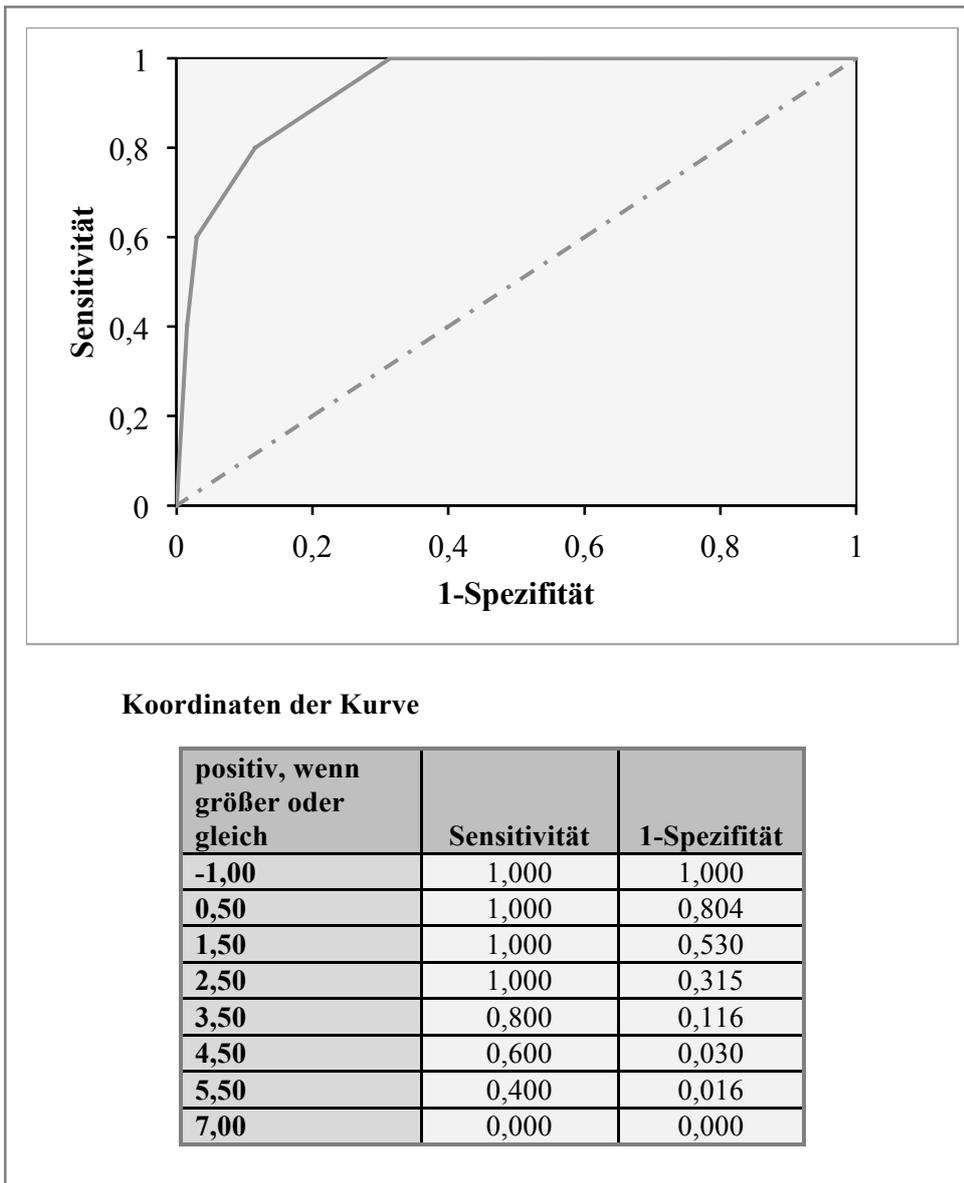


Abbildung 17: ROC-Kurve zur Trennwertanalyse des gewichteten Score.  
Gestrichelte Diagonale: Referenzlinie; durchgezogene Kurve: ROC-Kurve.

#### 4.3.2.5 Zusammenfassung

In Tabelle 16 sind die statistischen Ergebnisse als Signifikanzen der Gruppenunterschiede und als Erkrankungsrisikoerhöhungen (Odds Ratio) für alle Tests/Testkombinationen zusammengefasst und gegenüber gestellt. Erfasst ist der Mann-Whitney-U-Test für die stetigen Parameter, der Exakte Test nach Fisher und das Odds Ratio für die kategorialen Parameter.

Testmethode	Gruppenunterschied		Odds Ratio
	Mann-Whitney-U-Test	Exakter Test nach Fisher	
Alter	n.s.	n.s.	
männliches Geschlecht		p=0,022	
niemals-Raucher		n.s.	
positive Familienanamnese		n.s.	
Mini-Mental Status-Test	n.s.	n.s.	
Beck's Depression Inventar	n.s.	n.s.	
Substantia nigra Hyperchogenität	rechts p=0,007 links n.s.	p=0,048	6,7
UPDRS III	p=0,002	p=0,032	11,1
Sniffin' Sticks Test	p=0,001	p=0,008	*
PM-Batterie (Trennwert $\geq 2$ )	p=0,003	p=0,018	11,7
Rf+PM-Batterie (Trennwert $\geq 3$ )	p=0,001	p=0,001	27,3
selektive Batterie (Trennwert $\geq 3$ )	p=0,001	p=0,001	29,9
gewichteter Score (Trennwert $\geq 4$ )	p=0,001	p=0,001	30,6

Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse.

n.s.: nicht signifikant; \*: aus mathematischen Gründen nicht berechenbar.

## 5 Diskussion

### 5.1 Zielsetzung

Der Morbus Parkinson ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, dessen Ursache bis heute noch nicht eindeutig geklärt werden konnte. Viele klinische, epidemiologische, neuropathologische und funktionell bildgebende Studien weisen aber darauf hin, dass die heutzutage klinisch erfassbaren motorischen Symptome des IPS das Ergebnis eines neurodegenerativen Prozesses sind, welcher gewissermaßen als Prodromalphase (prämotorische Phase des Morbus Parkinson) lange vor dem klinischen Vollbild der Erkrankung begonnen hat. Aus diesem Sachverhalt ergeben sich zwei wesentliche Fragen:

Wann beginnt bzw. wie lange dauert diese Prodromalphase und welchen Auslöser hat sie? Bislang liegt die Antwort dieser Frage noch weitestgehend im Dunkeln. Man geht jedoch davon aus, dass diese Phase bereits Jahre bis Jahrzehnte vor den klassischen motorischen Symptomen des IPS, wie vor allem der Bradykinese, dem Ruhetremor und dem Rigor, beginnt (GONERA *et al.*, 1997). Diese Prodromalphase kann von subtilen motorischen Defiziten, Störungen des Geruchsinnes, diskreten kognitiven Leistungsminderungen, Schlafstörungen oder depressiven Verstimmungen begleitet werden (TOLOSA *et al.*, 2009).

Die zweite Frage bezieht sich darauf, wie man die genannten Frühsymptome der Prodromalphase, die oft sehr diskret und schleichend sind, quantifizierbarer und fassbarer machen kann, damit zukünftig eine Frühdiagnose des IPS im prämotorischen Stadium möglich ist. Eine frühe Diagnosestellung könnte nicht nur zu einem besseren pathophysiologischen Verständnis der Erkrankung führen (HAWKES, 2008), sondern auch wesentlich zu einer Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten beitragen, ließen sich nun pharmakologische Substanzen entwickeln und an Kollektiven testen, bei denen nicht bereits der Großteil der selektiv degenerierenden Neuronenpopulationen irreversibel zugrunde gegangen sind (SCHAPIRA, OLANOW, 2004). Das Ziel klinischer, epidemiologischer und pharmakologischer Forschungen muss sein, erstens ein neuroprotektiv wirksames Agens zu entwickeln, um damit Patienten behandeln zu können, bevor sich diese relevanten und behindernden motorischen Symptome des IPS ausbilden. Zweitens müssten Personen mit hohem Lebenszeitrisiko an einem manifesten Morbus Parkinson zu erkranken, rechtzeitig identifiziert werden.

Die vorliegende Arbeit soll als Teil der groß angelegten multizentrischen PRIPS Studie zur Verbesserung der Frühdiagnose des Morbus Parkinson durch eine Auswahl von verschiedenen Screening-Testbatterien beitragen.

Die Besonderheit der PRIPS Studie gegenüber vergleichbaren Studien ist ihr prospektiver Charakter, die Größe des Studienkollektivs, der lange Zeitraum des Follow-ups und die Betrachtung einer Vielzahl von nicht-motorischen Symptomen. Es existieren derzeit weltweit keine vergleichbaren Studien, die dieser Konstellation entsprechen.

Wir untersuchten das Homburger Kollektiv der PRIPS Studie im Hinblick auf den Biomarker SN+ und erweiterten die Untersuchungen durch verschiedene klinische Testverfahren. Darüber hinaus betrachteten wir deren Dynamik in einem Zeitraum von 8 bis 10 Jahren, um eine mögliche Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Morbus Parkinson anhand auffälliger nicht-motorischer Marker in einem statistisch ausreichenden Zeitraum bestimmen zu können.

Die Entwicklung einer potentiellen Screening-Testbatterie anhand der zugrundeliegenden klinischen Testergebnisse, ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit. Diese Batterie würde aus verschiedenen klinischen Testverfahren bestehen, die in Kombination als primäres Screening-Instrument mit hoher Sensitivität und Spezifität das individuelle Risiko für eine zukünftige Konversion eines zunächst klinisch unauffälligen Bildes in ein manifestes IPS vorhersagen. Eine solche Screening-Testbatterie könnte möglicherweise dazu beitragen, die Diagnose Morbus Parkinson wesentlich früher als bisher zu stellen, und dementsprechend rechtzeitig eine geeignete Therapie einzuleiten.

## **5.2 Bewertung der epidemiologischen Risikofaktoren und prämotorischen Marker**

Wir konnten anhand des Homburger Kollektivs zunächst in der Einzelfaktorenanalyse zeigen, dass auf der einen Seite das männliche Geschlecht ( $p=0,022$ ) ein signifikanter epidemiologischer Risikofaktor für die Entwicklung eines Morbus Parkinson war und dass sich auf der anderen Seite als signifikante prämotorische Marker eine Riechstörung ( $p=0,008$ ), ein subtiles motorisches Defizit ( $p=0,032$ ) und eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) ( $p=0,048$ ) herausstellten.

Der in der Literatur breit anerkannte epidemiologische Risikofaktor „Alter“ konnte anhand unseres Kollektivs nicht statistisch bestätigt werden. Jedoch ist hier zur berücksichtigen, dass wir mit einem Einschlussalter von 50 bis 65 Jahren gezielt ein altersmäßig sehr eng

umgrenztes Kollektiv betrachteten. Der Grund hierfür war, dass die Assoziation zwischen höherem Alter und Morbus Parkinson bereits in vielen epidemiologischen Studien statistisch nachgewiesen wurde, wie zum Beispiel in der Rotterdam Studie (DE RIJK *et al.*, 1995) oder auch in der Honolulu-Asia Aging Study (HAAS) (ABBOTT *et al.*, 2003). In der HAAS Studie war das mittlere Alter bei Diagnosestellung der 137 an Morbus Parkinson erkrankten Probanden 73 Jahre. In den bereits veröffentlichten Ergebnissen der PRIPS Studie konnte ein fast 3,5-fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines IPS für über 60-Jährige nachgewiesen werden. Hier konnte auch der epidemiologische Risikofaktor „männliches Geschlecht“ bestätigt werden (BERG, 2012).

Nur ein geringer Teil der Parkinson-Patienten weist eine positive Familienanamnese auf (ROCCA *et al.*, 2004). Diese Tatsache deckt sich mit unseren Ergebnissen, denn keiner der in unserer Kohorte an Morbus Parkinson erkrankten Probanden hatte eine positive Familienanamnese.

Erste Hinweise auf eine Riechminderung bei Parkinson-Patienten hatten bereits 1975 Ansari *et al.* (ANSARI, JOHNSON, 1975). Zudem gehören Riechstörungen zu den Frühsymptomen des IPS (TOLOSA *et al.*, 2009). Der mittlerweile vielfach bestätigte prämotorische Marker Riechstörung (DOTY *et al.*, 1992; ROSS *et al.*, 2008) zeigte in der Parkinson At-Risk Syndrome Study (PARS) aus Nordamerika eine deutliche Assoziation mit anderen Symptomen der Prodromalphase (SIDEROWF *et al.*, 2012). In unserer Studie hatte jeder der fünf im Verlauf an Morbus Parkinson erkrankten Probanden (Parkinson-Konvertierer) ein Riechdefizit in der Baselineuntersuchung. Auch daran kann man das enorme Potential dieses prämotorischen Markers erkennen, der eine mögliche Disposition zur Entwicklung des IPS anzeigen kann. Die Hyposmie tritt nämlich schon sehr früh, teilweise sogar Jahre vor der motorischen Symptomatik auf (SOMMER *et al.*, 2004). Bei unseren Probanden lagen im Mittel etwa 3,5 Jahre (84,2 Monate) zwischen dem Erkennen des Riechdefizits und der Diagnosestellung. Ross *et al.* konnten zeigen, dass ein Riechdefizit etwa 4 Jahre vor den klassischen motorischen Symptomen des Morbus Parkinson auftritt (ROSS *et al.*, 2008). In einer weiteren Studie von Ponsen *et al.* war ein Riechdefizit mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines Morbus Parkinson von mindestens 10% assoziiert (PONSEN *et al.*, 2004). Leider konnten wir aus mathematischen Gründen keine Risikoerhöhung für einen Probanden unserer Kohorte mit Hyposmie zukünftig Morbus Parkinson zu entwickeln berechnen. Allerdings spiegelt die signifikante Assoziation des Merkmals Riechstörung mit der späteren Erkrankung an Morbus Parkinson ( $p=0,008$ ) auch in unserem Studienkollektiv die beschriebene Relevanz deutlich wieder. Dennoch kommt die Riechstörung als alleiniges

Screening-Tool zur Identifizierung von klinisch Gesunden mit hohem IPS Risiko nicht infrage, da eine Riechstörung innerhalb der älteren gesunden Bevölkerung häufig vorkommt und somit unspezifisch ist (BRAMERSON *et al.*, 2004). Auch in unserem Kollektiv hatten je nach Untersuchung zwischen 10% und 38,7% der Probanden eine Riechstörung, es erkrankten jedoch über den Beobachtungszeitraum nur gut 1% an einem IPS.

In diversen Studien wurde die Korrelation zwischen idiopathischer Hyposmie und TCS untersucht und es konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen einem Riechdefizit und dem Vorliegen einer SN+ gezeigt werden (SOMMER *et al.*, 2004).

Trotzdem ist der von uns verwendete Sniffin' Sticks Test methodisch nicht ganz unproblematisch, da das Testergebnis auch von der Kooperation des Probanden abhängig war. Bei relevanten Einflussfaktoren, wie den anamnestischen Angaben starkes Rauchen oder Vorliegen von Erkrankungen der Atemwege, waren wir auf die Aussage der Testperson angewiesen. Dies konnte von uns nicht objektiviert werden. Viele Probanden hatten darüber hinaus Probleme mit der Menge an Geruchsstoffen in der relativ kurzen Zeit von 10 bis 20 Minuten, welche der Hersteller für den Test pro Testperson veranschlagt (HUMMEL *et al.*, 1997).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Geruchstestung von mehreren Einflussgrößen abhängt. Zudem kommen andere Ursachen einer Riechstörung wie Noxen (Zigarettenrauch), altersbedingte Degeneration oder andere Erkrankungen hinzu, die sich in unserem Setting nicht von einem im Rahmen des IPS aufgetretenen Riechdefizit abgrenzen ließen. Trotzdem decken sich unsere Ergebnisse mit denen in der Literatur und wir konnten bekräftigen, dass ein Riechdefizit zu den Frühsymptomen des IPS gezählt werden kann.

Erste Ergebnisse der PRIPS Studie nach einem 3-Jahres-Follow-up konnten zeigen, dass allein das Vorhandensein des Ultraschall-Merkmals SN+ im Vergleich zu Personen ohne dieses Merkmal, das Relative Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken um 17,37 (95% CI, 3.71-81.34) erhöht (BERG *et al.*, 2011). Vergleichend hierzu hatte ein Proband in unserer Studie mit SN+ in der Baselineuntersuchung gegenüber einem Studienteilnehmer ohne dieses Merkmal ein 6,7-fach (95% CI 1,106-41,082) erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines IPS. Der Nachweis einer SN+ in der Baseline- und/oder einer der Folgeuntersuchungen erhöhte das Risiko um den Faktor 11,1. Hier lassen sich also deutliche Parallelen zwischen unseren Ergebnissen und denen der PRIPS-Gesamtkohorte erkennen. Des Weiteren konnte bereits in einer Reihe von Studien mit Gesunden die Assoziation zwischen einer SN+ mit einzelnen weiteren prämotorischen Symptomen – wie subtile motorische Zeichen der Verlangsamung, Hyposmie, Depression, neuropsychologische Defizite (BEHNKE *et al.*, 2010) – beschrieben

werden, was auch ein Hinweis darauf ist, welchen enormen Stellenwert der Echomarker SN+ mittlerweile in der Diskussion um die Früherkennung des Morbus Parkinson eingenommen hat.

Obwohl der transkranielle Ultraschall (TCS) zur Visualisierung der mesencephalen Substantia nigra (SN) in vielen klinischen Studien breite Anwendung zur Verbesserung der Frühdiagnose Morbus Parkinson erfährt, ist dieses Verfahren dennoch kein unumstrittenes. Etwa 90% der Parkinson Patienten weisen eine SN+ auf (BERG *et al.*, 2008). Die Sensitivität des Biomarkers SN+ erreichte in Studien bis zu 91% bei einer Spezifität von 96% (WALTER *et al.*, 2003). Neben vielen Vorteilen der TCS, wie eine breite Verfügbarkeit des Ultraschalls, niedrige Kosten, direkte Beurteilbarkeit des erhaltenen Bildes, keine Strahlenbelastung für den Probanden und auch fehlende Invasivität dieser Methode (BERG *et al.*, 2008), muss sich die TCS Kontroversen stellen und sich mit anderen funktionellen oder bildgebenden diagnostischen Verfahren messen.

Der Hauptkritikpunkt der TCS ist die Abhängigkeit der Methodik von einem suffizienten transtemporalen Knochenfenster. 5-15% der Patienten weisen kein geeignetes transtemporales Knochenfenster auf und eignen sich deshalb schon von vornherein nicht für eine solche Untersuchung (WALTER *et al.*, 2007a). Auch in unserer Studie hatten 17% der Studienteilnehmer kein suffizientes transtemporales Knochenfenster.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher. Um ein gut verwertbares Bild und eine gute Interpretation zu erzielen, ist die TCS des Hirnparenchyms von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (SKOLOUDIK *et al.*, 2007). Dennoch konnte in verschiedenen Studien eine gute intra-rater und inter-rater Reliabilität der TCS gezeigt werden (BEHNKE *et al.*, 2007; VAN DE LOO *et al.*, 2010), sodass zumindest unter erfahrenen Untersuchern keine große Diskrepanz zu bestehen scheint. Die TCS kann sich sogar mit anderen bildgebenden Verfahren messen, denn die Auflösung der TCS ist der Kernspintomographie überlegen (WALTER *et al.*, 2008) und zudem korreliert die planimetrische SN-Flächenausmessung mit den Ergebnissen von kernspintomographischen Untersuchungen der SN (BEHNKE *et al.*, 2009).

Allerdings korreliert eine SN+ weder mit der Krankheitsdauer oder der klinischen Schwere des IPS noch mit dem Stadium der dopaminergen nigralen Zelldegeneration, gemessen in der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) (BEHNKE *et al.*, 2013; SPIEGEL *et al.*, 2006; WALTER *et al.*, 2007b). Deshalb lässt sich die TCS auch nicht als quantitatives Messinstrument für die nigrale Degeneration oder zur Beurteilung des Fortschritts der Erkrankung verwenden (BERG *et al.*, 2005).

Einschränkend ist ferner festzuhalten, dass das Merkmal SN+ auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie zum Beispiel beim orthostatischen Tremor (SPIEGEL *et al.*, 2005), der Lewy Body Demenz (WALTER *et al.*, 2008) und der Kortikobasalen Degeneration (WALTER *et al.*, 2004a) nachgewiesen werden konnte.

Zusammenfassend wird dennoch angenommen, dass die transkraniale Sonographie eine erhöhte Vulnerabilität des nigrostriatalen Systems anzeigen kann (BEHNKE *et al.*, 2003) und sich sowohl ideal für die Routinediagnostik als auch, aufgrund ihrer hohen Sensitivität, als Screening-Instrument für epidemiologische Studien zur Frühdiagnose des Morbus Parkinson eignet (BERG, BECKER, 2002). Darüber hinaus ist die TCS gut geeignet, um im Vorfeld einer klinischen Studie diejenigen Probanden herauszufiltern, welche ein erhöhtes Risiko haben an Morbus Parkinson zu erkranken (VAN DE LOO *et al.*, 2010).

Ein subtiles motorisches Defizit zeigte in unserer Kohorte innerhalb des Untersuchungszeitraumes einen ebenfalls signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines IPS ( $p=0,032$ ) mit einer 11,1-fachen Risikoerhöhung für eine klinische Konversion zum manifesten Morbus Parkinson (95% CI 1.773-69.221). Der UPDRS-III wird bisher im klinischen Alltag zur Diagnose der Erkrankung anhand der motorischen Symptome bzw. zu deren Quantifizierung im weiteren Krankheitsverlauf verwendet (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003). Wir verwendeten den UPDRS-III allerdings, um die mit der Prodromalphase einhergehenden subtilen motorischen Symptome zu detektieren. Die Zugehörigkeit der subtilen motorischen Verlangsamung zu der Prodromalphase bestätigen auch die Ergebnisse einer Studie, in der noch nicht an Morbus Parkinson erkrankte Mutationsträger der Parkinson-Gene (LRRK2, G2019S) untersucht wurden. Die Probanden mit einer dieser Mutationen zeigten eine größere Gangvariabilität, insbesondere bei schnellem Gehen (MIRELMAN *et al.*, 2011). Darüber hinaus sind milde motorischen Zeichen wie ein Gefühl der Steifigkeit, Tremor oder posturale Instabilität bei Personen ohne klinische Zeichen eines Morbus Parkinson mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines IPS assoziiert (DE LAU *et al.*, 2006).

Dank seiner umfassenden Untersuchung und der dafür kurzen Testdauer von 10 bis 20 Minuten, ist der UPDRS-III methodisch vor allem für klinische Studien mit großen Kohorten gut geeignet (MARTINEZ-MARTIN *et al.*, 1994). Ein weiterer Vorteil des UPDRS-III ist, dass er nicht unbedingt von Ärzten selbst durchgeführt werden muss, um verlässliche Ergebnisse zu erhalten. Dies konnte durch Studien belegt werden, in welchen die Ergebnisse von Ärzten mit denen von geschultem medizinischem Personal verglichen wurden (BENNETT *et al.*, 1997). Der UPDRS-III ist in der klinischen Praxis einfach durchzuführen,

so benötigt er beispielsweise keinen speziellen Versuchsaufbau und verzichtet gänzlich auf Apparaturen.

Es konnte in verschiedenen Studien eine Korrelation zwischen erhöhten UPDRS-III Ergebnissen und einer SN+ aufgezeigt werden (BERG *et al.*, 2010b; TODD *et al.*, 2010). Hinzu kommen Hinweise, dass höhere UPDRS-III Ergebnisse mit der verminderten striatalen Aufnahme des [<sup>123</sup>I]FP-CIT in der SPECT Untersuchung korrelieren (SPIEGEL *et al.*, 2006). Ein Hauptproblem des UPDRS-III in der Prodromalphase des Morbus Parkinson ist allerdings, dass er die mit der Erkrankung assoziierten, sehr frühen subtilen motorischen Auffälligkeiten nicht ausreichend erfassen kann (VIEREGGE *et al.*, 1997). Aus diesem Grund werteten wir in unserer Studie schon einen Punktwert über 0 als pathologisch.

Ein Kritikpunkt speziell für den dritten Teil des UPDRS ist eine relativ schlechte inter-rater Reliabilität einzelner Items, wie die Einschätzung des Gesichtsausdrucks, der Bradykinese, des Tremors und der Rigidität (RICHARDS *et al.*, 1994).

Dass etwa die Hälfte der Parkinsonpatienten unter einer depressiven Verstimmung in der Frühphase der Erkrankung leiden (RICHARD, 2000), konnten wir nach Analyse unserer Daten nicht nachvollziehen, sodass wir eine Depression als prämotorischen Marker nicht bestätigen konnten. Konsekutiv berücksichtigten wir den prämotorischen Marker Depression in der konfirmatorischen Auswertung nicht weiter.

Das Gleiche galt für milde kognitive Leistungsminderungen. Auch hier sahen wir keine Assoziation zwischen einem pathologischen Mini-Mental Status-Test bei der Baselineuntersuchung und der späteren Entwicklung des IPS, sodass auch dieser, in der Literatur beschriebene prämotorische Marker (TOLOSA *et al.*, 2009) in unsere weitere statistische Auswertung nicht mit einging.

Ein methodisches Problem beider in unserer Studie verwendeter Testverfahren – das Beck Depression's Inventar (BDI) und der Mini-Mental Status-Test (MMST) – ist sicherlich deren sehr oberflächliche und grobe Einschätzung für ein depressives Befinden oder ein neuropsychologisches Defizit. Beide Testverfahren erfassen nur die aktuelle Situation und können zum Beispiel mögliche vergangene depressive Episoden nicht korrekt evaluieren. Ferner ist die geforderte Selbsteinschätzung des Probanden im BDI ein weiteres Problem, denn hier könnte das Testergebnis durch Wunschvorstellungen oder bewusste Falschbeantwortung der einzelnen Items verfälscht werden. Zudem ist der BDI abhängig von der Mitarbeit und Kooperation des Probanden (BECK *et al.*, 1961).

Der MMST hat das Problem, dass mit ihm längst nicht alle Variationen der kognitiven Leistungsminderungen zu erfassen sind. Da sich diese in einer Vielzahl von kognitiven

Leistungseinbußen in einer Person bemerkbar machen können, müsste man zur kompletten Erfassung der kognitiven Leistungsminderung bei jedem Probanden eine vollständige neuropsychologische Testung durchführen (FOLSTEIN *et al.*, 1975). Der zeitliche Aufwand, der hierzu nötig wäre, ist allerdings in so groß angelegten Studien nicht realisierbar, sodass man in diesen Settings auf Screeningtests wie den BDI oder den MMST angewiesen ist (ANTHONY *et al.*, 1982).

### 5.3 Bewertung der Testbatterien als Screening-Instrument

Das Hauptziel dieser Arbeit war es, die Möglichkeiten der Frühdiagnose der Morbus Parkinson zu verbessern. Viele der bislang in der Literatur bzw. in dieser Arbeit einzeln betrachteten epidemiologischen Risikofaktoren und prämotorischen Marker sind in der Risikoerhöhung zur Entwicklung eines IPS noch zu schwach, um sich als Screening-Instrument zu eignen. Auch ist ihr Vorkommen mit Ausnahme der REM-Schlafverhaltensstörung (CHIU *et al.*, 2000) in der Bevölkerung häufig und somit unspezifisch. Dies führt zu einer geringen Spezifität und bei der Suche nach einer vergleichsweise seltenen Erkrankung zu einem geringen positiv prädiktiven Wert. Die Idee, eine klinische Screening-Testbatterie zu erstellen, in die mehrere epidemiologische Risikofaktoren und prämotorische Marker einfließen, damit sowohl die Sensitivität als auch der PPV und die Spezifität erhöht werden, führte uns zunächst zu der Diskussion, welche Kriterien diese Batterie erfüllen sollte.

In der Literatur lassen sich bereits einige Vorschläge zu Gestaltung und Inhalt einer möglichen klinischen Testbatterie zur Frühdiagnose des Morbus Parkinson finden. So sollte auf die einfache Handhabung und auf die statistische Sicherheit, dass sich die Ergebnisse auf eine Gesamtheit beziehen lassen, geachtet werden. Die einzelnen Methoden sollten möglichst kostengünstig und nicht-invasiv sein (WASSON *et al.*, 1985). Letztendlich muss sich ein klinisches Screening-Testverfahren hinsichtlich der Testgütekriterien, wie Sensitivität und Spezifität, messen lassen, um eine realistische und breite klinische Anwendung zu finden.

Der erste Schritt zur Entwicklung einer Screening-Testbatterie führte uns zu der einfachen Kombination aller in unserer Kohorte getesteten prämotorischen Marker („PM-Batterie“), dann zu der Summenbildung aus allen epidemiologischen Risikofaktoren und prämotorischen Markern („RF+PM-Batterie“) und zuletzt zu der selektiven Auswahl derjenigen epidemiologischen Risikofaktoren bzw. prämotorischen Marker („selektive Batterie“), welche in der Einzelfaktorenanalyse signifikante Unterschiede zwischen Gruppen zeigten. Ferner

betrachteten wir eine weitere Konstellation der „selektiven Batterie“, bei welcher wir eine Gewichtung für diejenigen RF und PM vornahmen, die in der Einzelfaktorenanalyse die signifikantesten Gruppenunterschiede zeigten und zählten diese doppelt („gewichteter Score“).

Im zweiten Schritt ermittelten wir mit Hilfe von ROC-Kurven für jede der vier von uns entwickelten Testbatterien diejenigen Trennwerte (Cut-off-Werte), bei denen die besten Werte für die Test-Gütekriterien Sensitivität und Spezifität zu erzielen waren.

Auf diese Weise konnten wir zeigen, dass die PM-Batterie eine Sensitivität von 80% bzw. Spezifität von 74% bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 2$  Punkten hatte. Ein Proband, der bei der Baselineuntersuchung einen Wert von mindestens zwei der getesteten PM aufwies, hatte in der statistischen Auswertung ein 11,7-fach höheres Risiko zukünftig ein IPS zu entwickeln, als einer, der weniger Punkte in der PM-Batterie hatte. Die RF+PM-Batterie zeigte eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 87% bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 3$  Punkten. Hier war das Risiko im Verlauf ein IPS zu entwickeln 27,3-fach erhöht. Die selektive Batterie hatte eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 88% bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 3$  Punkten und sogar eine 29,9-fache Risikoerhöhung. Letztendlich wies der gewichtete Score eine Sensitivität von 80% und Spezifität von 88% bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 4$  Punkten auf und eine 30,6-fache Risikoerhöhung zukünftig ein IPS zu bekommen.

Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, wie sinnvoll die Kombination der einzelnen Faktoren im Vergleich zur Betrachtung einzelner RF und PM ist. Mit einem Test, wie beispielsweise dem Riechtest, wird man nur mit einer sehr geringen Sensitivität potentielle Parkinson-Konvertierer herausfiltern, da ein Großteil mit dem alleinigen unspezifischen Symptom Riechstörung nicht erkranken werden. Mit einer gleichzeitigen motorischen Testung und Untersuchung einer möglichen hyperechogenen Substantia nigra sowie der Erfassung der epidemiologischen RF Alter und männliches Geschlecht konnten wir zeigen, dass man – bezogen auf das Homburger PRIPS Kollektiv von 471 Probanden mit 5 Parkinson-Konvertierern – die individuelle Risikoerhöhung für eine gesunde Person, zukünftig an Morbus Parkinson zu erkranken, deutlich besser beurteilen kann.

Dennoch zeigte sich in allen vier von uns entwickelten potentiellen Testbatterien nur ein sehr geringer PPV als positiver Vorhersagewert, ob ein Proband mit der definierten erzielten Punktzahl tatsächlich künftig erkranken wird. Dies ist durch die Seltenheit des IPS bedingt, dessen Prävalenz altersabhängig von 1-2% auch in unserer Kohorte mit gut 1% Konvertierern repräsentativ abgebildet war. Es ist möglich, dass sich der PPV durch die Erkrankung zusätzlicher Probanden in einer längeren Beobachtungsdauer weiter erhöhen könnte. Dies ist

jedoch aufgrund der bekannten niedrigen Krankheitsprävalenz nur in sehr geringem Ausmaß zu erwarten. Der NPV war demgegenüber durchgehend 1,0. Das bedeutet, dass diejenigen Probanden, die später tatsächlich die Erkrankung entwickelten, mit unseren Testverfahren auch tatsächlich auffällig waren und nicht fälschlich als gesundbleibend eingestuft wurden.

Ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität sind von der kompletten Kohorte der PRIPS-Studie veröffentlicht worden (BERG *et al.*, 2013). Hier wurde vorgeschlagen, das Screening in drei Stufen einzuteilen. In der ersten Stufe wurden im Sinne eines pre-Screenings Personen ausgesucht, die mindestens 50 Jahre alt waren und die noch keinen Hinweis auf ein Morbus Parkinson aufwiesen. Dies entspricht den Einschlusskriterien der PRIPS-Studie. Die zweite Stufe beinhaltete nun das primäre Screening. Hier erfolgte eine Einteilung der Kohorte anhand einer Riechstörung und/oder dem Vorhandensein einer positiven Familienanamnese. Es konnte gezeigt werden, dass beim Zutreffen nur eines der beiden Marker im primären Screening die Sensitivität 100% war. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen im Hinblick auf die Riechstörung: alle unsere Parkinson-Konvertierer hatten bereits in der Erstuntersuchung eine Hyposmie.

Der Vorteil des primären Screenings sei die einfache Methodik der beiden Marker. Ein Riechtest könne beispielsweise von zu Hause aus durchgeführt werden, benötige so kein speziell geschultes Personal und wäre dementsprechend sehr kosteneffektiv (BERG *et al.*, 2013).

Schließlich wurde in der dritten Stufe, dem sekundären Screening, die Untersuchung der Substantia nigra durchgeführt, welche von Ärzten oder speziell geschultem Personal erfolgen müsse. Die Sensitivität des sekundären Screenings lag bei 80% mit einer Spezifität von 90,6%, der PPV blieb jedoch bei 0,06 (BERG *et al.*, 2013).

Durch diese Methodik werde das betrachtete Kollektiv immer kleiner und das Risiko für die Personen zukünftig ein IPS zu entwickeln immer größer. Laut den Autoren sei dies ein Vorschlag für eine sinnvolle und kosteneffektive Screening Methode (BERG *et al.*, 2013).

Ein weiteres Beispiel für eine Screening-Testbatterie zur Früherkennung des IPS entwarfen Montgomery *et al.* in den 2000er Jahren. In dieser Batterie waren eine motorische Untersuchung, der UPSIT Riechtest und der Beck Depression Inventory beinhaltet. Das Studienkollektiv bestand aus zwei unterschiedlichen Gruppen. Dies war zum einen eine Gruppe aus 18 Probanden, welche zwar klinische Auffälligkeiten aufwiesen, aber eine Diagnose IPS anhand der bisherigen klinischen Kriterien nicht zu ließ. Die zweite Gruppe stellte die Kontrollkohorte mit 19 Probanden dar. Das mittlere Alter beider Gruppen war 64

Jahre. Die Werte für Sensitivität und Spezifität der gesamten Batterie waren 68% und 92%, während für die einzelnen klinischen Testverfahren weitaus geringere Werte für die Testgüte erzielt wurden (MONTGOMERY *et al.*, 2000b).

Darüber hinaus gibt es einige klinisch verfügbare Skalen zur Erfassung der nicht-motorischen Symptome (NMS) des IPS, wie der NMS Quest (Non-Motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson's Disease), die NMS-Scale (Non-Motor Scale) und die SCOPA (Scales for Outcomes in Parkinson) (CHAUDHURI, MARTINEZ-MARTIN, 2008; CHAUDHURI *et al.*, 2006), die jedoch in der potentiellen Frühdiagnose weder untersucht noch validiert wurden.

Eines der Hauptprobleme bei der Entwicklung unserer Testbatterien war die geringe Prävalenz des Morbus Parkinson mit nur 5 Fällen in der prospektiven Homburger PRIPS Kohorte von 471 Probanden. Trotzdem spiegelten wir damit ziemlich genau die Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung mit etwa 1% wider (DE RIJK *et al.*, 1995). Neben der allgemeinen Krankheitsprävalenz des IPS ist ein weiterer Grund dieser wenigen Erkrankungsfälle in der Homburger PRIPS Kohorte vor allem der Sachverhalt, dass es bei Beginn der PRIPS Studie im Jahre 2001 nicht das primäre Ziel war, eine Screening-Testbatterie zu entwerfen, sondern bevölkerungsbasiert die hyperechogene Substantia nigra im Hinblick auf die spätere Entwicklung eines IPS genauer zu untersuchen (BERG *et al.*, 2013). Erst jetzt, nach dem dritten Durchlauf der Studie und der weiteren statistischen Analyse, wurden die Daten der anderen Testverfahren, wie der Riechtest, der UPDRS-III etc., genauer analysiert und es entstand die Idee eine Screening-Testbatterie zu entwickeln. Man ist sich allerdings bewusst, dass die Anzahl der sich im Verlauf entwickelten IPS-Fälle wesentlich größer sein müsste, um statistisch robuste Aussagen bezüglich der Gütekriterien einer Screening-Testbatterie treffen zu können (BERG *et al.*, 2013). Analog wirkte sich dieses Problem auch auf unsere Homburger Teilkohorte von 471 Probanden aus. Ein Ansatz, dieses Problem zu minimieren oder sogar zu lösen, wäre ein von Beginn an viel größeres Kollektiv zu rekrutieren.

Eine weitere Lösung wäre es, sogenannte enriched risk Gruppen zu bilden, um so dem statistischen Problem der geringen Krankheitsprävalenz und -inzidenz bei seltenen Erkrankungen in der zu untersuchenden Kohorte zu begegnen. Diese Gruppen müssten anhand eines übereinstimmenden Gruppenmerkmals, welches der Literatur nach ein Risikofaktor für die Entwicklung des IPS sein könnte, geformt werden. Der Vorteil dieses Vorgehens liegt darin, dass durch die Bildung einer enriched risk Kohorte nur Probanden untersucht werden, die ohnehin schon ein höheres Risiko zur Entwicklung eines Morbus Parkinson haben und so die Inzidenz der zu untersuchenden Erkrankung in diesen Kollektiven

höher liegt. Dadurch könnte man das Studienkollektiv relativ klein halten und trotzdem erhalte man eine relevante Anzahl an Probanden, welche an Morbus Parkinson erkranken werden. Auf diese Weise würde sich der PPV eines Testverfahrens erhöhen (BERG *et al.*, 2012).

In der Literatur findet man insgesamt drei Studien, die mit enriched risk Kohorten arbeiten. Diese sind die PARS Studie (Parkinson Associated Risk Study), die TREND Studie (Tübinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration) und die PMPP Studie (Progression markers in the suspected pre-motorphase).

In der aus zwei Phasen bestehenden nordamerikanischen PARS Studie, wurden zunächst 9000 über 50 Jahre alte Probanden mit dem per Post versandten Screening-Riechtest UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) auf eine mögliche Riechstörung untersucht. In der zweiten Phase wurden von den 5000 zurück gesendeten UPSIT Testergebnissen diejenigen Probanden mit einem pathologischem Ergebnis im UPSIT Test (n=203) und weitere 100 Probanden ohne Riechstörung einbestellt und einer differenzierteren neurologischen Untersuchung inklusive DAT-Szintigraphie unterzogen. Das primäre Ziel der PARS Studie ist es herauszufinden, ob sich Personen mit Riechstörungen für eine DAT-Szintigraphie prädisponieren. Erste Ergebnisse zeigten, dass der Marker Hyposmie alleine gesehen weder sensitiv noch spezifisch genug ist, um als Screeningverfahren oder zur Frühdiagnose des Morbus Parkinson geeignet zu sein (SIDEROWF *et al.*, 2012). Weitere Ergebnisse stehen zurzeit noch aus.

In das Kollektiv der TREND Studie wurden nur über 50-jährige Personen aufgenommen, die zusätzlich mindestens einen weiteren Marker (Depression, Hypsomie oder REM-Schlafunregelmäßigkeiten) aufwiesen. Das aus über 1200 Probanden plus einer Kontrollkohorte bestehende Studienkollektiv wird alle zwei Jahre mit einer Testbatterie untersucht. Diese besteht aus einem Depressionsfragebogen, einem Riechtest, dem UPDRS-III, einem Test zur autonomen Funktion, einem Test zur Überprüfung der kognitiven Funktion, einer transkranialen Sonographie der Substantia nigra und der hirnversorgenden Gefäße und weiteren medizinischen Fragebögen zu Medikation und Vorerkrankungen. Das Ziel dieser Studie ist dementsprechend erstens, eine Batterie zu entwickeln, welche mit hoher Sensitivität und Spezifität in weiteren klinischen Studien zur Frühdiagnose des IPS verwendet werden könnte, zweitens eine Zusammenstellung von Markern zu erstellen, anhand derer man neurodegenerative Erkrankungen voraussagen könnte und drittens die Dauer der Prodromalphase bis zur Konversion in einen klinisch manifesten Morbus Parkinson zu bestimmen (BERG *et al.*, 2012). Ergebnisse liegen allerdings im Moment noch nicht vor.

Das letzte Beispiel für ein solches Studiendesign ist die PMPP Studie. Hier besteht das Kollektiv aus 20 Probanden, welche eine Reihe von Kriterien erfüllen mussten, wie beispielsweise eine SN-Hyperechogenität. Die Methode dieser Studie ist, die Probanden in einem kleineren Zeitraum (alle 6 Monate) regelmäßig zu untersuchen, um die Progression der Biomarker während der Prodromalphase genauer in Betracht ziehen zu können (MAETZLER *et al.*, 2012). Auch hierzu liegen derzeit noch keine Veröffentlichungen der Ergebnisse vor.

#### **5.4 Ansätze für eine neuroprotektive Therapie**

Wenn es möglich wäre, mit einem Testverfahren Individuen mit einem stark erhöhten Risiko an einem IPS zu erkranken, identifizieren zu können, stellt sich die Frage nach der therapeutischen Konsequenz. Die konkrete Frage nach einer krankheits-modifizierenden oder sogar neuroprotektiven Therapie kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zufriedenstellend beantwortet werden (OLANOW, JANKOVIC, 2005).

Dennoch gibt es bereits einige Ansätze. So konnte gezeigt werden, dass bei Patienten in frühen Stadien der Erkrankung eine rechtzeitige Therapie mit Cabergolin sehr effektiv ist und dass Cabergolin die Entwicklung von motorischen Symptomen zu verzögern scheint (RINNE *et al.*, 1998). Zudem gibt es Daten, die zeigen, dass eine frühe Therapie mit dem Monoaminoxidase B Hemmer (MAO-B-Hemmer) Deprenyl bei Patienten, die sonst keine Therapie erhalten hätten, den Beginn motorischer Symptome signifikant verzögern konnte (SHOULSON, 1993). Für Selegilin, einen anderen MAO-B-Hemmer, konnte bis jetzt jedoch kein neuroprotektiver Effekt bestätigt werden (PALHAGEN *et al.*, 1998). Eine neuere Studie zeigte kürzlich, dass Statine das Risiko, an einem idiopathischem Parkinson-Syndrom zu erkranken, senken (GAO *et al.*, 2012), sodass auch über einen möglichen neuroprotektiven Effekt von Statinen diskutiert wurde. In der gleichen Studie war zudem ein geringeres Erkrankungsrisiko durch die Einnahme des Antiphlogistikums Ibuprofen zu verzeichnen (GAO *et al.*, 2011). Der definitive Nachweis eines neuroprotektiven bzw. eines krankheits-modifizierenden Agens gelang bislang nicht (DUNKEL *et al.*, 2012).

#### **5.5 Frühtherapie der nicht-motorischen Symptome des Morbus Parkinson**

Die nicht-motorischen Symptome (NMS), zu welchen auch viele der prämotorischen Marker zählen, sind diejenigen, welche hauptsächlich die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen und zu langen und kostspieligen Krankenhausaufenthalten führen

(CHAUDHURI, SCHAPIRA, 2009; REKTOROVA *et al.*, 2011). Deshalb stellt sich die Frage, wie die NMS therapiert werden sollten.

Dopaminerge Therapien führen zu einer Verbesserung der motorischen Symptome des Morbus Parkinson und der Lebensqualität (STRECKER, SCHWARZ, 2008). Die NMS sprechen allerdings nur eingeschränkt auf die dopaminergen Medikamente an und die Patienten entwickeln indes noch nicht-motorische Nebenwirkungen, wie vor allem psychotische Zustände und andere vegetative Begleitsymptome (HELY *et al.*, 2008). Auf der anderen Seite zeigen Studien aber, dass beispielsweise bei Patienten mit IPS im <sup>11</sup>C-raclopride PET des Hypothalamus eine dopaminerge Dysfunktion vorliegt und somit der Verdacht besteht, dass auch eine dopaminerge Beteiligung bei manchen NMS wie Schlafstörungen und autonome Dysfunktionen eine Rolle zu spielen scheint (POLITIS *et al.*, 2008). Somit wird deutlich, dass für die Entstehung der nicht-motorischen Symptome eine dopaminerge Ursache nicht auszuschließen ist (CHAUDHURI, SCHAPIRA, 2009).

Folgende Sachverhalte lassen sich nun anhand der aktuellen Literatur über die therapeutische Beeinflussung der NMS feststellen:

Sowohl für das NMS Depression als auch für die in diesem Zusammenhang möglichen Angstzustände konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass beide gut dopaminerg zu therapieren sind. So wurde nachgewiesen, dass zum Beispiel der Dopaminagonist Pramipexol einen größeren antidepressiven Effekt hat als der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Sertralin (BARONE *et al.*, 2006). Auch der Dopaminagonist Ropinirol und der selektive Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion scheinen antidepressive Wirkungen bei Parkinson Patienten zu haben (LEARNED-COUGHILIN *et al.*, 2003; PAHWA *et al.*, 2007). Ähnliches gilt für Angstzustände. Auch hier kann sich eine dopaminerge Therapie bewähren (LEMKE *et al.*, 2005).

Kognitive Leistungsminderungen, welche auch im Rahmen der NMS auftreten können, können zum einen von einer dopaminergen Wirkung profitieren, zum anderen kann sich die kognitive Leistung unter einer dopaminergen Therapie aber auch verschlechtern (CHAUDHURI, SCHAPIRA, 2009; COOLS *et al.*, 2002).

Dopaminerge Medikamente haben einen dosisabhängigen Effekt auf Schlafstörungen. Niedrige Dosen führen zu einer Zunahme des REM-Schlafs und zu Somnolenz, während hohe Dosen den REM-Schlaf reduzieren und zu Wachheit führen (RYE, JANKOVIC, 2002). In der RECOVER Studie konnte kürzlich gezeigt werden, dass Patienten mit Schlafstörungen signifikant von einer Therapie mit dem transdermalen Dopaminagonisten Rotigotin

profitieren (TRENKWALDER *et al.*, 2011). REM-Schlafverhaltensstörungen, welche bereits viele Jahre vor den motorischen Symptomen auftreten (POSTUMA, MONTPLAISIR, 2009), können sowohl mit Pramipexol (FANTINI *et al.*, 2003), als auch mit Levodopa (YAMAUCHI *et al.*, 2003) und Clonazepam (BOEVE *et al.*, 2007) behandelt werden.

Obstipationen bei Parkinson-Patienten in fortgeschrittenen Stadien scheinen sich auch unter einer dopamingergen Therapie zu verbessern, wie in einer Studie durch intrajeunale Infusionen mit Duodopa gezeigt werden konnte. Auch die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich deutlich unter dieser Infusionstherapie (HONIG *et al.*, 2009).

Bei Schmerzsymptomen im Rahmen der Parkinson-Erkrankung müssen zunächst primäre, also Schmerzen die in direktem Zusammenhang mit der Erkrankung stehen, und sekundäre Schmerzen, welche nicht in Verbindung mit Morbus Parkinson gebracht werden können, unterschieden werden. Zu den primären Schmerzen zählen zum Beispiel der oro-faziale- und muskulo-skeletale-Schmerz. Diese scheinen auf eine dopaminerge Therapie anzusprechen (BREFEL-COURBON *et al.*, 2005).

Ob die NMS ähnlich therapierbar wären und therapiert werden sollten, wenn sie als *prämotorische* Symptome auftreten und als potentiell Früh-Parkinson-assoziiert erkannt werden könnten, ist nicht untersucht und letztlich auch noch nicht relevant diskutiert. Hier stellen sich auch ethische Fragen, zum Beispiel ob bzw. wann Patienten ohne motorische Defizite mit der bislang nicht kausal behandelbaren Diagnose eines drohenden IPS konfrontiert werden sollten.

## 5.6 Ausblick

Im Rahmen der seit Jahren laufenden Forschung zur Früherkennung der Parkinsonerkrankung werden meiner Meinung nach Screening-Testbatterien, also eine Kombination von klinischen Testverfahren und epidemiologischen Risikofaktoren, wie beispielsweise die in dieser Arbeit dargestellten Batterien, zukünftig eine immer größere Rolle spielen. Mithilfe dieser Screening-Testbatterien kann die klinisch schwer fassbare prämotorische Phase des Morbus Parkinson möglicherweise erkannt werden. Darüberhinaus wird es darauf ankommen, Studien mit sogenannten enriched risk Kohorten zu bilden, damit dem Problem der niedrigen Krankheitsprävalenz der Erkrankung Rechnung getragen werden kann.

Zusammenfassend werden nach unseren Ergebnissen der Screening-Testbatterien, der Literatursauswertung sowie unter der Berücksichtigung der niedrigen Krankheitsprävalenz des Morbus Parkinson drei wesentliche Zusammenhänge deutlich:

Erstens um das Problem der niedrigen Krankheitsprävalenz einzudämmen, wird es in Zukunft darauf ankommen, Studien mit sogenannten enriched risk Kohorten zu bilden.

Zweitens zeigen unsere Ergebnisse, dass die klinisch schwer fassbare frühe prämotorische Phase des Morbus Parkinson nur durch eine Kombination von klinischen Testverfahren im Sinne einer Testbatterie detektiert werden kann.

Drittens ist deutlich erkennbar, dass die Entwicklung dieser Testbatterien durch die Kombination von epidemiologischen Risikofaktoren und prämotorischen Markern und möglicherweise deren Gewichtung für den klinischen Alltag realisierbar erscheint.

Es bleibt abzuwarten, ob sich durch die Bildung von enriched risk Kohorten eine geeignete klinische Testbatterie mit ausreichendem PPV entwickeln lässt, mit der zukünftig eine Frühdiagnose des Morbus Parkinson bereits in der prämotorischen Phase möglich sein wird. Denn eins ist unumstritten: Zu dem Zeitpunkt, zu dem neuroprotektive Medikamente zur Bekämpfung der Erkrankung verfügbar sein werden, wird die Frühdiagnose von enormer Wichtigkeit werden (TOLOSA *et al.*, 2009). Spätestens dann werden sich viele Therapeuten die Frage stellen, wer von ihren Patienten eine solche Therapie erhalten soll. Im Grunde genommen wird diese Frage in gewisser Weise auch das therapeutische Handeln grundsätzlich neu gestalten, denn es wäre zum jetzigen Zeitpunkt zumindest unüblich, bereits sehr milde, unspezifische Symptome einer spezifischen medikamentösen Therapie zu unterziehen. Personen, die eine unspezifische Riechstörung, eine REM-Schlafverhaltensstörung und vielleicht eine depressive Verstimmung haben, werden aktuell keine Medikamente zur Parkinson-Behandlung verschrieben. Deshalb sind die epidemiologischen

Studien, die im Moment parallel zu den experimentellen Studien zur Testung von potentiellen neuroprotektiven Medikamenten laufen, enorm wichtig.

Ob sich eine sinnvolle Kombination von epidemiologischen Risikofaktoren und prämotorischen Markern finden lässt, welche sensitiv und spezifisch genug und von ausreichendem Vorhersagewert ist, die zukünftige Konversion in ein manifestes Krankheitsbild zu erkennen, wird sich zeigen. Hierzu gilt es auch noch weitere wichtige Fragen zu beantworten:

1. In wieweit lässt sich die Methodik der TCS im Zusammenhang mit der Früherkennung des Morbus Parkinson durch technische Erneuerungen noch verfeinern bzw. präzisieren?
2. Welcher pathophysiologische Prozess steckt hinter den einzelnen prämotorischen Symptomen und in welchem Zusammenhang steht dieser mit den von Braak et al. beschriebenen Stadien und mit der Erkrankung selbst?
3. Wie entwickeln sich die prämotorischen Symptome im Verlauf und bis zur Entstehung der motorischen Symptome?

## 6 Literaturverzeichnis

- 1.) The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738-50.
- 2.) Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456-62.
- 3.) Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol* 2003;250 Suppl 3:III30-9.
- 4.) Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 1975;28:493-7.
- 5.) Anthony JC, LeResche L, Niaz U, von Korff MR, Folstein MF. Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 1982;12:397-408.
- 6.) Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, Lof J, Quigley EM. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord* 1997;12:946-51.
- 7.) Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006;253:601-7.
- 8.) Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67:588-97.
- 9.) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
- 10.) Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995;45:182-4.
- 11.) Behnke S, Berg D, Becker G. Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? *J Neurol* 2003;250 Suppl 1:I24-7.
- 12.) Behnke S, Double KL, Duma S, et al. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *Neuroimage* 2007;34:1054-9.
- 13.) Behnke S, Runkel A, Kassar HA, et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012.
- 14.) Behnke S, Runkel A, Kassar HA, et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:455-9.
- 15.) Behnke S, Schroder U, Berg D. Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:93-106.
- 16.) Behnke S, Schroeder U, Dillmann U, et al. Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET. *Neuroimage* 2009;47:1237-43.
- 17.) Bennett DA, Shannon KM, Beckett LA, Goetz CG, Wilson RS. Metric properties of nurses' ratings of parkinsonian signs with a modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Neurology* 1997;49:1580-7.
- 18.) Berg D. Hyperechogenicity of the substantia nigra: pitfalls in assessment and specificity for Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2011;118:453-61.
- 19.) Berg D. Is pre-motor diagnosis possible?--The European experience. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18 Suppl 1:S195-8.
- 20.) Berg D, Becker G. Perspectives of B-mode transcranial ultrasound. *Neuroimage* 2002;15:463-73.
- 21.) Berg D, Becker G, Zeiler B, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999a;53:1026-31.

- 22.) Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm* 2010a;117:1287-92.
- 23.) Berg D, Godau J, Seppi K, et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:102-8.
- 24.) Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:1044-55.
- 25.) Berg D, Grote C, Rausch WD, et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999b;25:901-4.
- 26.) Berg D, Jabs B, Merschdorf U, Beckmann H, Becker G. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 2001;50:463-7.
- 27.) Berg D, Marek K, Ross GW, Poewe W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov Disord* 2012;27:656-65.
- 28.) Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:383-5.
- 29.) Berg D, Roggendorf W, Schroder U, et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002;59:999-1005.
- 30.) Berg D, Seppi K, Behnke S, et al. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol* 2011;68:932-7.
- 31.) Berg D, Seppi K, Liepelt I, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov Disord* 2010b;25:1464-9.
- 32.) Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973;20:415-55.
- 33.) Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770-88.
- 34.) Bogdahn U, Becker G, Schlieff R, Reddig J, Hassel W. Contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography. Results of a phase-two study. *Stroke* 1993;24:676-84.
- 35.) Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, 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.
- 36.) Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 37.) Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-34.
- 38.) Braak H, Sandmann-Keil D, Gai W, Braak E. Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry. *Neurosci Lett* 1999;265:67-9.
- 39.) Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope* 2004;114:733-7.
- 40.) Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20:1557-63.
- 41.) Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Quantitation of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15 Suppl 2:2-7.
- 42.) Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, 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;21:916-23.

- 43.) Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464-74.
- 44.) Chiba K, Trevor AJ, Castagnoli N, Jr. Active uptake of MPP+, a metabolite of MPTP, by brain synaptosomes. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;128:1228-32.
- 45.) Chiu HF, Wing YK, Lam LC, et al. Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep* 2000;23:513-7.
- 46.) Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW, Owen AM. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain* 2002;125:584-94.
- 47.) Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443-54.
- 48.) de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study. *Arch Neurol* 2006;63:362-5.
- 49.) de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45:2143-6.
- 50.) Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988;38:1237-44.
- 51.) Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:138-42.
- 52.) Dunkel P, Chai CL, Sperlagh B, Huleatt PB, Matyus P. Clinical utility of neuroprotective agents in neurodegenerative diseases: current status of drug development for Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, and amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21:1267-308.
- 53.) Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-37.
- 54.) Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. *Ann Neurol* 1992;32:804-12.
- 55.) Fahn S ER, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. 1st edn Macmillan Healthcare Information New York 1987;2:153-63.
- 56.) Fantini ML, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2003;61:1418-20.
- 57.) Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114 ( Pt 5):2283-301.
- 58.) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- 59.) Freese R. Wilhelm von Humboldt: Sein Leben und Wirken, dargestellt in Briefen, Tagebüchern und Dokumenten seiner Zeit. Berlin: Verlag der Nation 1953.
- 60.) Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2011;76:863-9.
- 61.) Gao X, Simon KC, Schwarzschild MA, Ascherio A. Prospective study of statin use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2012;69:380-4.
- 62.) Gasser T. Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies. *Expert Rev Mol Med* 2009;11:e22.
- 63.) Gasser T, Hardy J, Mizuno Y. Milestones in PD genetics. *Mov Disord* 2011;26:1042-8.
- 64.) Godwin-Austen RB, Lee PN, Marmot MG, Stern GM. Smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:577-81.
- 65.) Gonera EG, van't Hof M, Berger HJ, van Weel C, Horstink MW. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:871-6.
- 66.) Hautzinger M. [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Nervenarzt* 1991;62:689-96.

- 67.) Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008;23:1799-807.
- 68.) Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-44.
- 69.) Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord* 2009;24:1468-74.
- 70.) Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987;45:19-34.
- 71.) Horowski R, Horowski L, Calne SM, Calne DB. From Wilhelm von Humboldt to Hitler-are prominent people more prone to have Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2000;6:205-14.
- 72.) Horowski R, Horowski L, Vogel S, Poewe W, Kielhorn FW. An essay on Wilhelm von Humboldt and the shaking palsy: first comprehensive description of Parkinson's disease by a patient. *Neurology* 1995;45:565-8.
- 73.) Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006a;13:1186-202.
- 74.) Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006b;13:1170-85.
- 75.) Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992a;42:1142-6.
- 76.) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992b;55:181-4.
- 77.) Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:976-81.
- 78.) Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22:39-52.
- 79.) Iova A, Garmashov A, Androuchtchenko N, et al. Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251:1451-4.
- 80.) Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;113:211-20.
- 81.) Jellinger K. Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) - Eine aktuelle Übersicht. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2005;6:9-18.
- 82.) Jost WH, Eckardt VF. Constipation in idiopathic Parkinson's disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:681-6.
- 83.) Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: report on eight and one-half years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966;19:1-125.
- 84.) Kessler, II. Parkinson's disease in epidemiologic perspective. *Adv Neurol* 1978;19:355-84.

- 85.) Kessler, II, Diamond EL. Epidemiologic studies of Parkinson's disease. I. Smoking and Parkinson's disease: a survey and explanatory hypothesis. *Am J Epidemiol* 1971;94:16-25.
- 86.) Klein C. [The genetics of Parkinson syndrome]. *Praxis (Bern 1994)* 2001;90:1015-23.
- 87.) Kohbata S, Beaman BL. L-dopa-responsive movement disorder caused by *Nocardia asteroides* localized in the brains of mice. *Infect Immun* 1991;59:181-91.
- 88.) Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957-9.
- 89.) Kuhner C, Burger C, Keller F, Hautzinger M. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt* 2007;78:651-6.
- 90.) LAKKE JP. Wilhelm von Hboldt and James Parkinson. An appraisal of observation and creativity. *Parkinsonism Relat Disord* 1996;2:225-9.
- 91.) Langston JW, Ballard PA, Jr. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *N Engl J Med* 1983;309:310.
- 92.) Learned-Coughlin SM, Bergstrom M, Savitcheva I, Ascher J, Schmith VD, Langstrom B. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2003;54:800-5.
- 93.) Lebouvier T, Tasselli M, Paillusson S, Pouclet H, Neunlist M, Derkinderen P. Biopsable neural tissues: toward new biomarkers for Parkinson's disease? *Front Psychiatry* 2010;1:128.
- 94.) Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003;18:414-8.
- 95.) Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:214-20.
- 96.) Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998;395:451-2.
- 97.) Liepelt I, Behnke S, Schweitzer K, et al. Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol Aging* 2011;32:1599-606.
- 98.) Maetzler W, Mancini M, Liepelt-Scarfone I, et al. Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. *PLoS One* 2012;7:e32240.
- 99.) Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005;15:76-82.
- 100.) Marder K, Levy G, Louis ED, et al. Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:507-13.
- 101.) Marsden CD, Olanow CW. The causes of Parkinson's disease are being unraveled and rational neuroprotective therapy is close to reality. *Ann Neurol* 1998;44:S189-96.
- 102.) Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gomez JB, Martinez-Sarries J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 1994;9:76-83.
- 103.) Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992;49:492-7.
- 104.) Mindham RH. Psychiatric symptoms in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:188-91.
- 105.) Mirelman A, Gurevich T, Giladi N, Bar-Shira A, Orr-Urtreger A, Hausdorff JM. Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Ann Neurol* 2011;69:193-7.
- 106.) Mizuno Y, Hattori N, Kubo S, et al. Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:2215-27.

- 107.) Montgomery EB, Jr., Koller WC, LaMantia TJ, et al. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: I. Development of a diagnostic test battery. *Mov Disord* 2000a;15:467-73.
- 108.) Montgomery EB, Jr., Lyons K, Koller WC. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: II. A prospective application of a diagnostic test battery. *Mov Disord* 2000b;15:474-8.
- 109.) Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci* 1985;36:2503-8.
- 110.) Olanow CW, Jankovic J. Neuroprotective therapy in Parkinson's disease and motor complications: a search for a pathogenesis-targeted, disease-modifying strategy. *Mov Disord* 2005;20 Suppl 11:S3-10.
- 111.) Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78.
- 112.) Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1108-15.
- 113.) Palhagen S, Heinonen EH, Hagglund J, et al. Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. Swedish Parkinson Study Group. *Neurology* 1998;51:520-5.
- 114.) Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Printed by Whittingham and Rowland, for Sherwood, Neely, and Jones; 1817.
- 115.) Poewe W, Gerstenbrand F. [Clinical subtypes of Parkinson disease]. *Wien Med Wochenschr* 1986;136:384-7.
- 116.) Politis M, Piccini P, Pavese N, Koh SB, Brooks DJ. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study. *Exp Neurol* 2008;214:112-6.
- 117.) Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-81.
- 118.) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-300.
- 119.) Postuma RB, Montplaisir J. Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 3:S105-9.
- 120.) Rektorova I, Aarsland D, Chaudhuri KR, Strafella AP. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011;2011:351461.
- 121.) Richard IH. Depression in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2:263-74.
- 122.) Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R. Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord* 1994;9:89-91.
- 123.) Riederer P, Wuketich S. Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. *J Neural Transm* 1976;38:277-301.
- 124.) Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998;55 Suppl 1:23-30.
- 125.) Rocca WA, McDonnell SK, Strain KJ, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease: The Mayo Clinic family study. *Ann Neurol* 2004;56:495-502.
- 126.) Romberg. A manual of the nervous disease of man. London: Sydenham Society 1853:234.
- 127.) Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63:167-73.

- 128.) Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source. *PD. Neurology* 2002;58:341-6.
- 129.) Salomone G, Arnone R. Charcot and his drawings: images from "les lecons du mardi a la Salpetriere 1887-1888". *Ital J Neurol Sci* 1994;15:203-11.
- 130.) Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986;36:1130-3.
- 131.) Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet* 1989;1:1269.
- 132.) Schapira AH, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths, and misconceptions. *JAMA* 2004;291:358-64.
- 133.) Scheid V, Ackermann R. [Postencephalitic parkinsonism and the problem of sporadic lethargic encephalitis (v. Economo)]. *Bratisl Lek Listy* 1969;51:335-40.
- 134.) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388-93.
- 135.) Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;25:120-38.
- 136.) Schweitzer KJ, Behnke S, Liepelt I, et al. Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J Neural Transm* 2007;114:1167-71.
- 137.) Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15:669-77.
- 138.) Shimura H, Hattori N, Kubo S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000;25:302-5.
- 139.) Shoulson I. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:176-83.
- 140.) Siderowf A, Jennings D, Eberly S, et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord* 2012;27:406-12.
- 141.) Skoloudik D, Fadrna T, Bartova P, et al. Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:1347-52.
- 142.) Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004;19:1196-202.
- 143.) Spiegel J, Behnke S, Fuss G, Becker G, Dillmann U. Echogenic substantia nigra in patients with orthostatic tremor. *J Neural Transm* 2005;112:915-20.
- 144.) Spiegel J, Hellwig D, Mollers MO, et al. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 2006;129:1188-93.
- 145.) Strecker K, Schwarz J. Parkinson's disease: emerging pharmacotherapy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;13:573-91.
- 146.) Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999;281:341-6.
- 147.) Todd G, Taylor JL, Baumann D, et al. Substantia nigra echomorphology and motor cortex excitability. *Neuroimage* 2010;50:1351-6.
- 148.) Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13 Suppl:S2-7.
- 149.) Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 2009;72:S12-20.

- 150.) Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011;26:90-9.
- 151.) van de Loo S, Walter U, Behnke S, et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1087-92.
- 152.) Vieregge P, Stolze H, Klein C, Heberlein I. Gait quantitation in Parkinson's disease--locomotor disability and correlation to clinical rating scales. *J Neural Transm* 1997;104:237-48.
- 153.) von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:473-90.
- 154.) Von Humboldt W. Briefe an Eine Freundin. Echo Library; 2007.
- 155.) Walter U, Behnke S, Eyding J, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007a;33:15-25.
- 156.) Walter U, Dressler D, Wolters A, Probst T, Grossmann A, Benecke R. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004a;63:504-9.
- 157.) Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007b;22:48-54.
- 158.) Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, Grossmann A, Benecke R, Niehaus L. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study. *Neuroimage* 2008;40:551-8.
- 159.) Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP, Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004b;19:1445-9.
- 160.) Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003;60:74-7.
- 161.) Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985;313:793-9.
- 162.) Yamauchi K, Takehisa M, Tsuno M, et al. Levodopa improved rapid eye movement sleep behavior disorder with diffuse Lewy body disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:140-2.
- 163.) Zecca L, Berg D, Arzberger T, 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;20:1278-85.

## 7 Publikationen

Erfolgte Publikation:

Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlkecht P, Liepelt-Scarfone I, Pausch C, Schneider N, Gaenslen A, Brockmann K, Huber H, Wurster I, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Gasperi A, Fassbender K, Gasser T, Poewe W.

**Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease.**

Mov Disord. 2013 Feb;28(2):216-9. doi: 10.1002/mds.25192. Epub 2012 Oct 31.

Geplante Publikation:

Pausch C, Schneider N, Spiegel J, Faßbender K, Behnke S.

**Experiences with premotor Screening for Parkinson's disease.**

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich zu allererst bei Frau PD Dr. med. Stefanie Behnke für die Überlassung des Themas und die Begutachtung dieser Arbeit bedanken. Insbesondere möchte ich mich für ihre unkomplizierte, stets positive und konstruktive Unterstützung bei der Durchführung der Studie und Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. Faßbender für die Möglichkeit, in seiner Abteilung zu promovieren und für die Nutzung der Räumlichkeiten der Klinik für Neurologie.

Mein Dank gilt ferner den Mitarbeitern der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes. Insbesondere Frau Anne Runkel danke ich für ihre Unterstützung bei den sonographischen Untersuchungen. Ferner möchte ich mich bei beiden medizintechnischen Assistentinnen des Ultraschalllabors für die gute Kooperation und die Mitbenutzung des Ultraschallgeräts auch während des Ambulanzbetriebes bedanken.

Ebenfalls möchte ich Herrn PD Dr. med. S. Gräber für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken.

Allen freiwilligen Probanden danke ich für die erneute bereitwillige Teilnahme an dieser Studie.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung des Medizinstudiums.

Zuletzt möchte ich Frau G. Gimbel für das Korrekturlesen und meiner Freundin Lena für das Korrekturlesen sowie die persönliche Unterstützung danken.

## 9 Anhang

### 9.1 Abkürzungsverzeichnis

BDI. Beck Depression Inventar

BU. Baselineuntersuchung

bzw. beziehungsweise

cm<sup>2</sup>. Quadratcentimeter

COMT. Catecholamin-O-Methyltransferase

DAT-Szintigraphie. Dopamintransporter-Szintigraphie

et al.. lat. et alii

etc. lat. et cetera

FU1. erste Folgeuntersuchung

FU2. zweite Folgeuntersuchung

IPS. idiopathisches Parkinson-Syndrom

MAO-B. Monoaminoxidase-B

MMST. Mini-Mental Status-Test

MPTP. 1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridin, 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

NPV. negativ prädiktive Wert

PET. Positronen-Emissions-Tomographie

PM. prämotorische Marker

PM-Batterie. Summe prämotorischer Marker

PMS. prämotorische Symptome

PPV. positiv prädiktive Wert

PRIPS. Prospective validation of risk markers for the development of idiopathic Parkinson's disease

REM. engl. Rapid Eye Movement

RF. epidemiologischen Risikofaktoren

RF+PM-Batterie. Summe epidemiologischer Risikofaktoren und prämotorischer Marker

ROC. Receiver Operating Characteristic

SN. Substantia nigra

SN+. Hyperechogenität der Substantia nigra

TCS. transkranieller Sonographie

UPDRS. Unified Parkinson's Disease Rating Scale

z.B.. Zum Beispiel

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der prämotorischen Symptome.....	11
Abbildung 2: Hypothetisches Schema der präklinischen, prämotorischen und motorischen Stadien des Morbus Parkinson mit Verknüpfung der Braak-Stadien und der Degeneration dopaminergener Neurone.....	13
Abbildung 3: Inhalt der Testserie.....	18
Abbildung 4: Duftstoffe des Sniffin' Sticks Test. ....	20
Abbildung 5: Sniffin' Sticks. ....	21
Abbildung 6: Positionierung des Schallkopfes. ....	22
Abbildung 7: Sonographische Übersicht der Hirnstammebene im Querschnitt. ....	23
Abbildung 8: Vergleich der sonographischen und schematischen Hirnstammebene. ....	24
Abbildung 9: Übersicht des mesencephalen Hirnstammes mit eingekreister planimetrisch ausgemessener Substantia nigra. ....	25
Abbildung 10: Zusammensetzung und Verlauf des Studienkollektivs der 3 Untersuchungen.	28
Abbildung 11: Zustandekommen des ausgewerteten Probandenkollektivs. ....	29
Abbildung 12: ROC-Kurve zur Trennwertanalyse der PM-Batterie.....	48
Abbildung 13: ROC-Kurve zur Trennwertanalyse der RF+PM-Batterie. ....	49
Abbildung 14: Selektive Batterie. ....	50
Abbildung 15: ROC-Kurve zur Trennwertanalyse der selektiven Batterie. ....	51
Abbildung 16: Gewichteter Score. ....	52
Abbildung 17: ROC-Kurve zur Trennwertanalyse des gewichteten Score.....	53
Abbildung 18: UPDRS, Teil III. ....	88
Abbildung 19: Beck Depression Inventar. ....	89
Abbildung 20: Mini-Mental Status-Test. ....	91

### 9.3 Tabellenverzeichnis

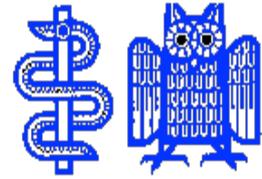
Tabelle 1: Auswahl formulierter Hypothesen zur Zelldegeneration der Substantia nigra. ....	10
Tabelle 2: Ergebnisse des Beck Depression Inventar. ....	31
Tabelle 3: Ergebnisse des Mini-Mental Status-Test.....	32
Tabelle 4: Ergebnisse der Transkraniellen Sonographie.....	34
Tabelle 5: Ergebnisse der Sniffin' Sticks.....	35
Tabelle 6: Ergebnisse des UPDRS-III.....	36
Tabelle 7: Übersicht der BDI-Punktzahl der Parkinson-Konvertierer. ....	38
Tabelle 8: Übersicht MMST Ergebnisse der Parkinson-Konvertierer. ....	38
Tabelle 9: Übersicht der SN-Flächen der Parkinson-Konvertierer. ....	39
Tabelle 10: Übersicht der Sniffin' Sticks Ergebnisse der Parkinson-Konvertierer. ....	40
Tabelle 11: Übersicht der UPDRS-III Ergebnisse der Parkinson-Konvertierer.....	40
Tabelle 12: Testergebnisse der Parkinson-Konvertierer im Überblick .....	41
Tabelle 13: Hohes Alter und Morbus Parkinson. ....	43
Tabelle 14: Geschlecht und Morbus Parkinson.....	43
Tabelle 15: Sniffin' Sticks Test und Morbus Parkinson.....	46
Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse. ....	54

## 9.4 Probandenaufklärung

### Universität des Saarlandes

Neurologische Klinik und Poliklinik der Universität  
Gebäude 90 • 66421 Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender



Neurologische Universitätsklinik •  
Gebäude 90 • 66421 Homburg/Saar

### Ultraschallstudie zur Früherkennung neurologischer Erkrankungen (Morbus Parkinson)

Sehr geehrte Studienteilnehmerin,  
sehr geehrter Studienteilnehmer,

wir freuen uns sehr, dass Sie an der o.g. Studie erneut teilnehmen wollen. Im Rahmen dieser Studie sollen gesunde Kontrollprobanden untersucht werden. Die Untersuchungen umfassen eine neurologische Untersuchung, eine kurze neuropsychologische Untersuchung, in deren Rahmen Sie einige Fragen beantworten sollen, die Ihre Merkfähigkeit und Konzentrationsfähigkeit testen. Außerdem bekommen Sie einen Fragebogen, der Fragen zur Stimmung, bestimmten Symptomen neurologischer Krankheiten wie Schlaf- oder Kreislaufstörungen, zu Vorerkrankungen, Medikamenten und Lebensgewohnheiten enthält. Des Weiteren soll wieder ein Hirn-ultraschall und ein Riechtest durchgeführt werden. Wie Sie möglicherweise aus früheren Untersuchungen wissen, sind alle Untersuchungen mit keinerlei Nebenwirkungen verbunden. Bei der Untersuchung wird Ihnen eine Ultraschallsonde auf die Schläfe gesetzt, um Ihr Hirngewebe darzustellen. Sollten Sie eine Allergie gegen das Ultraschallkontaktgel haben, bitten wir Sie, uns dies mitzuteilen.

Die Daten Ihrer Untersuchungen werden in anonymisierter Form gespeichert. Die Auswertung erfolgt ebenfalls in anonymisierter Form. Eine Weitergabe an Dritte oder nicht an dieser Studie Beteiligte ist nicht vorgesehen. Die Archivierung der Studienunterlagen wird durch uns lokal vorgenommen.

Ein unmittelbarer Nutzen für Sie ist aus der Untersuchung nicht zwingend zu erwarten. Dennoch helfen Sie uns mit Ihrer Teilnahme sehr, mehr über die Frühzeichen neurologischer Erkrankungen zu lernen. Die Teilnahme an dieser Stelle ist freiwillig. Sie können jederzeit auch während der Untersuchung die Studie ohne Angaben von Gründen abbrechen, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile erwachsen.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung. Wir danken Ihnen schon jetzt sehr herzlich, dass Sie noch einmal zu uns gekommen sind!

Nach ausreichender Aufklärung durch Frau Dr. Behnke, Fr. Runkel, Hr. Pausch oder Hr. Schneider bin ich mit dem Einschluss in die Studie einverstanden.

-----  
Ort, Datum

-----  
Unterschrift

## 9.5 Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorischer Teil III

### 1. Sprache:

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

### 2. Gesichtsausdruck:

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

### 3. Ruhetremor: (Gesicht, rechte Hand, linke Hand, rechter Fuß, linker Fuß)

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

### 4. Aktions- oder Haltetremor: (rechte und linke Hand)

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

### 5. Rigidity: (passive Bewegung der großen Gelenke)

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

### 6. Fingerklopfen: (berühren des Daumens mit dem Zeigefinger in rascher Reihenfolge und größtmöglicher Amplitude)

- 0 – Normal.
- 1 – Leicht 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.

### 7. Handbewegungen: (öffnen und Schließen der Hände in rascher Reihenfolge und größtmöglicher Amplitude)

- 0 – Normal.
- 1 – Leicht 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.

**8. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronations-Supinationsbewegungen)**

- 0 – Normal.
- 1 – Leicht 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.

**9. Agilität der Beine: (Patient klopft in rascher Reihenfolge mit Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Amplitude mindestens 7,5 cm.)**

- 0 – Normal.
- 1 – Leicht 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.

**10. Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit verschränkten Armen von einem Stuhl auszustehen)**

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

**11. 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.

**12. Gang:**

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

**13. Haltungsvermögen: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten)**

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

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

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

Abbildung 18: UPDRS, Teil III.  
 (FAHN S, 1987)

## 9.6 Beck-Depression-Inventar (BDI)

**1. Frage:**

- 0 – Ich bin nicht traurig.  
 1 – Ich bin traurig  
 2 – Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.  
 3 – Ich bin so traurig oder so unglücklich, dass ich es kaum noch ertragen kann.

**2. Frage:**

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

**3. Frage:**

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

**4. Frage:**

- 0 – Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.  
 1 – Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.  
 2 – Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung sehen.  
 3 – Ich bin mit allen unzufrieden.

**12. Frage:**

- 0 – Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.  
 1 – Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.  
 2 – Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.  
 3 – Ich habe mein ganzes Interesse an Menschen verloren.

**13. Frage:**

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

**14. Frage:**

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

**15. Frage:**

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

**5. Frage:**

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

**6. Frage:**

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

**7. Frage:**

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

**8. Frage:**

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

**9. Frage:**

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

**10. Frage:**

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

**11. Frage:**

- 0 – Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 – Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 – Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 – Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

**16. Frage:**

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

**17. Frage:**

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

**18. Frage:**

- 0 – Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 – Mein Appetit ist nicht mehr so wie früher.
- 2 – Mein Appetit hat stark nachgelassen.
- 3 – Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

**19. Frage:**

- 0 – Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 – Ich habe mehr als zwei Kilogramm abgenommen.
- 2 – Ich habe mehr als fünf Kilogramm abgenommen.
- 3 – Ich habe mehr als acht Kilogramm abgenommen.  
Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: ja/nein

**20. Frage:**

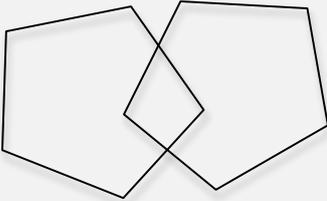
- 0 – Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 – Ich mache mir Sorgen um körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 – Ich mache mir so Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 – Ich mache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

**21. Frage:**

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

Abbildung 19: Beck Depression Inventar.

9.7 Mini-Mental Status Test (MMST)		
<b>A. Orientierung</b>		Score
Zeit	1. Jahr	1
(z.B. Welchen Tag haben wir heute?)	2. Jahreszeit	1
	3. Datum	1
	4. Wochentag	1
	5. Monat	1
	6. Land/Staat	1
	7. Bundesland	1
	8. Stadt/Ortschaft	1
	9. Klinik/Praxis/Altersheim	1
	10. Stockwerk	1
		Summe (max.10)
<b>B. Merkfähigkeit</b>	1. Auto	1
Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände	2. Blume	1
und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu	3. Kerze	1
wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort).		Summe (max.3)
Der Untersucher wiederholt die Wörter so lange, bis		
der Patient alle drei gelernt hat (höchstens 6		
Wiederholungen)		
<b>C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit</b>	1. >93<	1
Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein	2. >86<	1
Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden	3. >79<	1
Ergebnisse „verschoben“ sind, so wird nur ein Fehler	4. >72<	1
gegeben.	5. >65<	1
ODER	1. O	1
Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann	2. I	1
oder will, „RADIO“ rückwärts buchstabieren lassen:	3. D	1
O-I-D-A-R	4. A	1
	5. R	1
		Summe (max.5)
<b>D. Erinnerungsfähigkeit</b>	1. Auto	1
Der Untersucher fragt nach den drei zuvor genannten	2. Blume	1
Wörtern.	3. Kerze	1
		Summe (max.3)
<b>E. Sprache</b>	1. Armbanduhr	1
Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert	2. Bleistift	1
den Patienten auf, sie zu benennen.		
Der Untersucher fordert den Patienten auf,	3. „Sie leiht ihm kein Geld mehr.“	1
nachzusprechen.		
Der Untersucher lässt den Patienten folgendes	4. „Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte	1
Kommando befolgen.	Hand“	
	5. „Falten Sie es in der Mitte“	1
	6. „Legen Sie es auf den Boden“	1
Der Untersucher bittet den Patienten,	7. die Anweisung auf der Rückseite	1
	befolgen	
Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den	8. Einen vollständigen Satz zu schreiben	1
Patienten auf,	(Rückseite).	

Der Untersucher lässt den Patienten die auf der Rückseite vorgegebene Figur zeichnen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden.)	9. Nachzeichnen (Rückseite)	1 Summe (max. 9)
<b>Gesamtsumme</b>		/30
<b><u>Rückseite</u></b>		
<p>BITTE SCHLIESSEN SIE DIE AUGEN!</p>		
		
<hr/> <hr/>		
<hr/>		
Abbildung 20: Mini-Mental Status-Test.		