

Aus der Klinik für Neurologie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

(Direktor: Prof. Dr. Klaus Faßbender)

Wertigkeit einer qualitativen Riechtestung in der prämotorischen Diagnose des Morbus Parkinson

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von: Niko Robert Egon Schneider

geb. am 07.08.1972 in Kaiserslautern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1. Zusammenfassung und Summary	5
1.1 Zusammenfassung	5
1.2 Summary.....	6
2. Einleitung	8
3. Material und Methodik.....	17
3.1 Stichprobe.....	17
3.2 Studiendesign.....	17
3.2.1 Anamnese	18
3.2.2 Klinische Untersuchung	18
3.2.2.1 Geruchstest „Sniffin´ Sticks“	18
3.2.2.2 Unified Parkinson´s Disease Rating Scale, motorischer Teil III (UPDRS-III).....	20
3.3 Statistische Analyse	21
4. Ergebnisse	23
4.1 Deskriptive Auswertung	23
4.1.1 Stichprobe.....	23
4.1.2 Testergebnisse zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (BU).....	25
4.1.2.1 Riechtestung.....	25
4.1.2.2 Neurologische Untersuchung und Quantifizierung motorischer Defizite mittels UPDRS III.....	26
4.1.3 Parkinson-Konvertierer	28
4.1.3.1 Ergebnisse der Riechtestung der Parkinson-Konvertierer	29
4.1.3.2 Ergebnisse der UPDRS-III-Untersuchung der Parkinson-Konvertierer	30
4.1.4 Korrelative Zusammenhänge	31
4.1.5 Gruppenvergleiche zwischen Parkinson-Konvertierern und Gesund- gebliebenen.....	33

4.1.6	Evaluation des Sniffin´ Sticks Test	34
4.1.7	Vorkommen von Riechstörungen und milden motorischen Defiziten in der Baseline-Untersuchung bei Parkinson-Konvertierern und bei Gesund- gebliebenen.....	38
5.	Diskussion	43
6.	Literaturverzeichnis.....	49
7.	Publikationen.....	59
8.	Danksagung	59
9.	Lebenslauf	59
10.	Anhang	60
10.1	Abkürzungsverzeichnis.....	60
10.2	Abbildungsverzeichnis.....	62
10.3	Tabellenverzeichnis	63
10.4	Probandenaufklärung	65
10.5	Anamnesebogen	66
10.6	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale, motorischer Teil III	68

1. Zusammenfassung und Summary

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Beim Morbus Parkinson als fortschreitende neurodegenerative Erkrankung besteht die Überlegung, diese Erkrankung möglichst früh zu diagnostizieren, um dann durch frühzeitige Interventionen den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen zu können bzw. dadurch eine Studienpopulation zu gewinnen, mit der zukünftige effektive frühzeitige Behandlungen entwickelt werden können. Bereits Mitte der siebziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurden Zusammenhänge zwischen Riechstörungen und Morbus Parkinson festgestellt. Laut Studien wiesen Patienten mit Morbus Parkinson zu mehr als 80 % Riechstörungen auf. Des Weiteren wurde festgestellt, dass dieses Symptom bereits in der Frühphase der Erkrankung auftritt. Daher ergab sich die Frage, inwieweit eine Riechstörung einen prognostischen Faktor für das zukünftige Auftreten eines Morbus Parkinson darstellen kann. Im Rahmen der großen Multicenterstudie „Prospective validation of risk markers for the development of idiopathic Parkinson’s disease (PRIPS)” dient die vorliegende Arbeit der Klärung der Wertigkeit einer qualitativen Riechtestung zur prämotorischen Diagnose des Morbus Parkinson.

Methoden: Als Datenbasis diente die Homburger Kohorte der PRIPS-Studie. Die Ursprungskohorte der Baseline-Untersuchung (BU, 2001-2003) setzte sich aus 500 Personen zusammen. Von diesen nahmen an der ersten Folgeuntersuchung (FU1, 2007-2008) 374 Personen und an der zweiten Folgeuntersuchung (FU2, 2010-2011) 281 Personen teil. Es wurden eine ausführliche Anamnese, eine Riechtestung (Sniffin’ Sticks Test), das Beck Depressions Inventar (BDI), der Mini-Mental Status Test (MMST) zur Erfassung des kognitiven Status, der motorische Teil der Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS-III) und die planimetrische Ausmessung der Substantia nigra mittels transkranieller Sonographie durchgeführt.

Ergebnisse: Im Verlauf der Studie erkrankten 5 Personen an Morbus Parkinson (Parkinson-Konvertierer). Bei 38,7 % der durchgeführten Riechprüfungen lag zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ein auffälliges Riechtestergebnis vor. Es zeigte sich ferner eine negative Korrelation von $\rho = -0,18$ ($p < 0,001$) zwischen dem Alter der Probanden und der Riechtestleistung. Der Zusammenhang zwischen der Riechprüfung in der Baseline-Untersuchung und der UPDRS-III zum Zeitpunkt der zweiten Follow up-Untersuchung war signifikant mit einer leicht negativen Assoziation ($\rho = -0,13$, $p = 0,034$). Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung wiesen die später an Morbus Parkinson erkrankten Probanden bereits deutlich niedrigere Riechtestleistungen auf als die gesunden Probanden (Mann-Whitney U-Test, $p < 0,001$). Die Spezifität des

Sniffin´ Sticks Test betrug 62 %, die Sensitivität von 100 %, der positive prädiktive Wert lediglich 0,03. Die Krankheitswahrscheinlichkeit bei dem positiven Likelihood-Quotienten (LQ+) von 2,63 in der vorliegenden Stichprobe erhöhte sich um ca. 15-20 %, welches als leichte Erhöhung zu interpretieren ist.

Diskussion: Eine relativ hohe Prävalenz von Riechstörungen in der Allgemeinbevölkerung wirkt sich negativ auf die Spezifität eines entsprechenden Testverfahrens aus, welches sich auch in der vorliegenden Untersuchung bemerkbar machte. Der geringe positive prädiktive Wert ist im Kontext der geringen Prävalenz der Erkrankung in der Stichprobe zu sehen. Der Wert des LQ+, der auf eine Erhöhung der Krankheitswahrscheinlichkeit um 15-20 % schließen lässt, deutet an, dass zusätzlich zur Riechtestung weitere Informationen zur Frühdiagnose des Morbus Parkinson benötigt werden. Der in der vorliegenden Studie gefundene Zusammenhang zwischen Riechtestung und UPDRS-III bedeutet lediglich einen geringen Effekt. Der bedeutsame Unterschied in der Riechtestung zur Baseline zwischen den später an Morbus Parkinson Erkrankten und den gesunden Probanden unterstützt die Argumentation, dass Riechstörungen ein Frühzeichen des Morbus Parkinson sein könnten.

1.2 Summary

Significance of a qualitative olfactory test in the premotor diagnosis of Morbus Parkinson

Background: In Parkinson´s disease as a progressive neurodegenerative disease there are attempts to establish a diagnosis as early as possible in order to influence the course of the disease by early interventions. Another reason for this approach is to find a study population with which future effective treatments could be discovered. Already in the seventies of the past century associations between olfactory deficits and Morbus Parkinson were found. Studies found a proportion of up to 80 % olfactory deficits in patients with Morbus Parkinson. Furthermore, this symptom was already present in the early stages of the disease. Therefore, the question arose if olfactory deficits could be a prognostic factor for the later development of Morbus Parkinson. As part of the large multi-center study „Prospective validation of risk markers for the development of idiopathic Parkinson´s disease (PRIPS)“ the present work deals with the significance of a qualitative olfactory test in the premotor diagnosis of Morbus Parkinson.

Methods: The data base is the Homburg sample of the PRIPS. The sample of the baseline examination (BU, 2001-2003) consisted of 500 subjects. Of these, 374 participated in the first follow up examination (FU1, 2007-2008) and 281 in the second follow up examination (FU2,

2010-2011). Detailed anamnestic information were collected, an olfactory test (Sniffin' Sticks Test), the Beck Depression Inventory (BDI), the Mini-Mental Status Test (MMST) to measure cognitive status, the motor part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) and the transcranial ultrasound of the substantia nigra were administered.

Results: In the course of the study 5 subjects developed Morbus Parkinson (Parkinson-converter). In 38,7 % of olfactory examinations at baseline there were olfactory deficits. There was a negative correlation of $\rho = -0,18$ ($p < .001$) between age and olfactory test results. The association between olfactory test results at baseline and UPDRS-III at FU2 was significant ($\rho = -0,13$, $p = 0,034$). At baseline those who later developed Morbus Parkinson had significantly lower olfactory test scores than healthy controls (Mann-Whitney U-Test, $p < .001$). Specificity of the Sniffin' Sticks Test was 62 %, Sensitivity was 100 %, the positive predictive value just 0,03. The disease probability with a positive likelihood ratio (LQ+) of 2,63 was 15-20 % higher, which has to be interpreted as a slight elevation.

Discussion: A relatively high prevalence of olfactory deficits in the general population has a negative effect on specificity as can be seen in the actual study. The low positive predictive value has to be regarded in connection with the low prevalence of the disease in the sample. The value of LQ+ offers the conclusion that one needs additional information to olfactory testing in order to establish an early diagnosis of Morbus Parkinson. The association between olfactory testing and UPDRS-III represents a small effect. The significant difference between olfactory testing at baseline between those subjects who later developed Morbus Parkinson and healthy subjects supports the argument that olfactory deficits might be an early sign of Morbus Parkinson.

2. Einleitung

Schon um die Jahre 500 vor Christus werden in den Chinesischen Schriften von Huang Di Nei Jing Su Wen (2011; übersetzt von Paul U. Unschuld und Herrmann Tessenow) Symptome beschrieben, die über 2300 Jahre später im Jahre 1817 von James Parkinson in seinem Werk „An Essay on the Shaking Palsy“ (Eine Abhandlung über die Schüttellähmung) (Parkinson, 1817) im Kapitel I als „Paralysis agitans“ beschrieben wurden und die wir heute als Morbus Parkinson (MP) kennen. Zwischen 1817 und 1861 beobachteten auch Cooke (1820), Good (1824, 1829), Elliotson (1827, 1829, 1830, 1831, 1833), Gowry (1831), Anonymous (1832), Todd (1833), Watson (1872), Gibson (1839), Hall (1838, 1841), Thompson (1842), Graves (1843), Birkett und Poland (1853), Paget (1855) sowie Reynolds (1855) drei Symptome, die einen Komplex aus Rigidität, posturaler Instabilität und Bradykinese beinhalteten (Louis, 1997). Im Jahre 1884 war es dann schließlich Jean Marie Charcot, der den Begriff „Morbus Parkinson“ in einer Vorlesung verwendete und von anderen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose oder der Amyotrophen Lateralsklerose abgrenzte (Charcot, 1881). 1919 entdeckte der russische Neurologe Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff (Lees et al., 2008) den Zusammenhang zwischen Veränderungen der Substantia nigra und des MP. Die Entdeckung des Dopamindefizits im Striatum und der Substantia nigra bei verstorbenen Parkinsonkranken durch Ehringer und Hornykiewicz (Ehringer und Hornykiewicz, 1960) führten zu ersten medikamentösen Interventionsansätzen unter Anwendung von Levodopa (Birkmayer und Hornykiewicz, 1961; Barbeau et al., 1962). Die Ehre des Nobelpreises wurde allerdings im Jahr 2000 Arvid Carlsson zuteil, der die Rolle von Dopamin als Botenstoff im Gehirn beschrieb (Carlsson, 1993; Yeragani et al., 2010).

Die Prävalenz des MP beträgt bei den über 65-jährigen 1,8 % (Berg, 2016). MP stellt damit eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankung dar. Seine Häufigkeit steigt mit zunehmendem Lebensalter (de Rijk et al., 1995). Das bedeutet, dass bei den über 80-jährigen sogar 4 % betroffen sind (de Rijk et al., 1995). Die Inzidenzraten werden mit 11-19/100 000 pro Jahr angegeben (de Rijk et al., 1995; von Campenhausen et al., 2005), bei den 65-jährigen und Älteren 160 pro 100 000 (Hirtz et al., 2007) Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Berg, 2016; Kessler, 1978). Das Lebenszeitrisko in den USA liegt im Alter von 40 Jahren bei Männern bei 2 % und bei Frauen bei 1-3 % (Ascherio und Schwarzschild, 2016).

Das klinische Bild wird dominiert von einer fortschreitenden Verlangsamung der willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen. Diese Symptome sind anfangs meist einseitig vorhanden, weiten sich jedoch auf beide Körperhälften aus, wobei eine einseitige Betonung bestehen bleibt (Berg, 2016). Als Hauptsymptom gilt die Bewegungsverlangsamung (Bradykinese) (Parkinson,

1817), die Reduktion der Bewegungsamplitude (Hypokinese), die im Extremfall in den Verlust (Akinese) spontaner automatischer und bewusster Bewegungen münden kann (Berg, 2016). Bereits zu Beginn können Einschränkungen der feinmotorischen Funktionen der Hände, eine Verkleinerung der Schrift (Mikrographie), eine maskenhafte Gesichtsmimik (Hypomimie), eine monotone Aussprache oder eine reduzierte Mitbewegung der Arme beim Gehen vorhanden sein (Berg, 2016). Der Rigor basiert auf der gleichzeitigen Kontraktion agonistischer und antagonistischer Muskelgruppen (Berg, 2016). Die Betroffenen klagen häufig über rheumaähnliche Schmerzen, oder diese werden als Schulter-Arm-Syndrom fehlgedeutet (Berg, 2016). Das Zahnradphänomen bei passiver Bewegung lässt sich durch ein dem Rigor unterliegenden Tremor erklären (Berg, 2016). Der Ruhetremor entsteht durch alternierende Aktivität agonistischer und antagonistischer Muskeln, hauptsächlich in den distalen Armmuskeln, wodurch eine Bewegung entsteht, die an das „Pillendreher“ erinnert, d.h., es liegt eine Störung der Halte- und Stellreflexe vor. Die Tremorfrequenz liegt bei ca. 4-6 Hz. Bei Stresssituationen kann sich der Tremor verstärken, er kann jedoch bei bewussten Bewegungen und im Schlaf nicht feststellbar sein (Hartmann und Oertel, 1999). Die posturale Instabilität entwickelt sich meist im weiteren Verlauf der Erkrankung (Gerlach et al., 2007). Wenn die Betroffenen angestoßen werden, können sie dies nicht ausgleichen und drohen zu stürzen (Poewe und Gerstenbrand, 1986). Die geschilderten Symptome entsprechen im Wesentlichen den von der British Brain Bank vorgeschlagenen Diagnosekriterien (Hughes et al., 1992, 1993). Diese beschreiben als obligates klinisches Zeichen die Hypokinese, die begleitet wird von mindestens einem der Kardinalsymptome Ruhetremor, Rigor oder posturale Instabilität. Als unterstützende Kriterien werden unter anderem ein gutes Ansprechen auf eine Medikation mit L-Dopa, ein Ansprechen auf L-Dopa von mindestens 5 Jahren und eine Krankheitsdauer von mindestens 10 Jahren angeführt (Hughes et al., 1992). Ausschlusskriterien seien zum Beispiel ein zerebraler Tumor, eine Intoxikation mit MPTP, ein Hirninfarkt, eine Enzephalitis, Schädel-Hirn-Traumata, zerebelläre Symptome oder Blickparesen (Hughes et al., 1992). 2015 wurden von der Movement Disorders Society (MDS) neue Diagnosekriterien vorgeschlagen, die die posturale Instabilität nicht mehr als Kardinalsymptom definieren und die sich bezüglich der Ausschlusskriterien gering unterscheiden, zum Beispiel eine frühe Demenz oder die Einnahme von Neuroleptika zum Diagnosezeitpunkt nicht mehr als Ausschlusskriterien führen (Postuma et al., 2015; Zach et al., 2017).

Die genaue Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Das Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken, ist höher, wenn ein höherer Konsum an Milch und Milchprodukten vorliegt, wenn eine erhöhte Exposition zu Pestiziden vorliegt, bei Metamphetaminkonsum, bei malignem Me-

Zentral für die Pathophysiologie ist der Dopaminmangel verursacht durch die Degeneration der dopaminergen, melaninhaltigen Zellen der Substantia nigra (Braak et al., 2004). Dies korrespondiert mit den pathologischen Stadien, die von Braak et al. beschrieben wurden (2004), und zu dem Auftreten von Lewy-Körperchen und -Neuriten, die das pathologische Korrelat der dem klinischen MP zugrundeliegenden aufsteigenden und fortschreitenden Neurodegeneration darstellen (Braak et al., 2004). Die Neurodegeneration beim MP folgt 6 Stadien, die fließend ineinander übergehen (Braak et al., 2004). Im Stadium 1 finden sich erste Ablagerungen von Lewy-Neuriten und Lewy-Körpern im Nucleus dorsalis nervi vagi, im Bulbus und Tractus nervi olfactori und im peripheren enteritischen Nervensystem. Auch Hawkes et al. konnten in post-mortem-Untersuchungen in allen Gehirnen von verstorbenen Parkinson-Patienten Lewy-Körper im Nucleus olfactorius anterior nachweisen (Hawkes et al., 1997). Im Stadium 2 steigt dieser Prozess weiter auf und erreicht den pontinen Hirnstamm mit dem Locus coeruleus, pendunculopontinen Kernen und den Raphe-Kernen. Braak et al. gehen davon aus, dass zu diesem Zeitpunkt eine Diagnose noch nicht möglich ist und bezeichnen diese als präsymptomatische Phase (Braak et al., 2004). Im Stadium 3 werden das basale Mittelhirn und das Vorderhirn erreicht, so dass die Schädigung der Substantia nigra mit dem Resultat des striatalen Dopaminmangels und der klinischen Korrelaten Hypokinese, Rigor und Tremor einsetzt. Im Stadium 4 blasst die Substantia nigra durch die Schädigung der pigmentierten nigralen dopaminergen Neurone auch makroskopisch weiter ab. In den Stadien 5-6 werden der Neokortex und präfrontale Areale erreicht (Braak et al., 2004).

Die motorischen Symptome des MP werden begleitet von einer Vielzahl nicht-motorischer Symptome: autonome Dysfunktionen wie arterielle Hypotonie, insbesondere die orthostatische Hypotonie, vermehrter Speichelfluss, sexuelle Dysfunktionen, Harndrang und Nykturie finden sich bei 40-60 % der Patienten (Goldman und Postuma, 2014). Zu den Zeichen der Dysautonomie gehören auch gastrointestinale Beschwerden, wie Völlegefühl und vor allem Obstipation (Abbott et al., 2007). Angststörungen und Depressionen treten bei ungefähr 30 % der Betroffenen auf, häufig bereits zu Beginn der Erkrankung (Goldman und Postuma, 2014). Leichte kognitive Störungen wurden bei bis zu 42,5 % der Patienten gefunden (Yarnall et al., 2014). Diese können fortschreiten bis zur Demenz, die bei über 20jährigem Krankheitsverlauf 80 % der Patienten betrifft (Hely et al., 2008; Hanagasi et al., 2017).

Bereits 1975 stellten Ansari und Johnson das Auftreten von Riechstörungen bei MP fest. Sie untersuchten 22 Parkinsonpatienten unterschiedlicher Krankheitsdauer und in unterschiedlichen Krankheitsstadien mit dem Geruchsstoff Amylacetat, einem Lösungsmittel, das auch als

Birnenöl oder Birnenäther bezeichnet wird (Ansari und Johnson, 1975). Die Autoren vermuteten entsprechende Defizite bei den Parkinsonpatienten, da bekannt war, dass sich dopaminhaltige Zellen im Tuberculum olfactorium befinden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die Parkinsonpatienten eine deutlich beeinträchtigte Riechleistung in Form von einer deutlich erhöhten Riechschwelle. Zusätzlich korrelierte die Riechleistung signifikant mit dem Krankheitsstadium, so dass die Autoren zum damaligen Zeitpunkt davon ausgingen, dass es sich um einen prognostischen Faktor handeln könnte (Ansari und Johnson, 1975). Doty et al. (1988) berichteten, dass 90 % der Patienten in ihrer Stichprobe schlechtere Riechleistungen zeigten als die Kontrollgruppe. Bei 38,3 % war eine erhebliche Riechstörung feststellbar. Diese war sowohl bei der Schwellenbestimmung als auch bei der Identifizierung vorhanden und war unabhängig von der Art der Gerüche. Eine Veränderung der Riechstörung im Längsschnitt konnte nicht festgestellt werden. Es konnten keine bedeutsamen Zusammenhänge zwischen Riechstörungen und Medikation, Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und -schwere hergestellt werden. Die Art der Riechstörungen war nicht von denen bei Patienten mit Morbus Alzheimer zu unterscheiden, so dass eine gemeinsame Neuropathologie vermutet wurde (Doty et al., 1988). Die Riechstörung war bilateral ausgeprägt und unabhängig von der Applikation einer Anti-Parkinson-Medikation. Wiederum war kein Zusammenhang zur Schwere der Erkrankung feststellbar (Doty et al., 1992). Hawkes et al. (1997) berichten, dass 70 % ihrer Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe deutliche Riechstörungen aufwiesen. Diese waren zum Teil spezifisch für bestimmte Gerüche und im Fall von Schwefelsäure bei den olfaktorisch evozierten Potenzialen seitendifferent (Hawkes et al., 1997). Casjens et al. (2013) bestätigten den Wert der Riechtestung in der Diagnostik bei 148 Parkinson-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Es wurde die 16-Stifteversion des Sniffin´ Sticks Test verwendet (Hummel et al., 2001). Die Patienten identifizierten im Mittel 7 Gerüche richtig, während es in der Kontrollgruppe 12 waren. In der Kontrollgruppe war ein höherer Anteil mit normaler Riechleistung vorhanden (31,1 % versus 16,8 %). Patienten mit Rigor-Dominanztyp hatten eine zweifach erhöhte Prävalenz von Riechstörungen. Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Riechstörungen und der Schwere der Erkrankung. Die Verschlechterung der Riechleistung mit zunehmendem Alter war bei Parkinson-Patienten deutlicher ausgeprägt als in der Kontrollgruppe (Casjens et al., 2013). Eine weitere Studie demonstrierte, dass über 80 % der Patienten mit MP Riechstörungen haben können (Cavaco et al., 2015). Es konnte mit Hilfe der Hoehn und Yahr Skala ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Riechstörung und der Schwere der Erkrankung hergestellt werden, selbst wenn für die Erkrankungsdauer kontrolliert wurde. Eine

beeinträchtigte Riechfunktion war somit assoziiert mit einer erhöhten Schwere und einer schnelleren Progression der Erkrankung (Cavaco et al., 2015).

Double et al. (2003) zeigten, dass eine Riechstörung bei 40 Patienten (82%) im Vergleich zu 12 der Kontrollgruppe (23%) vorhanden war. Die B-SIT-Punktzahl wurde von Rauchverhalten, Krankheitsdauer oder Schweregrad nicht beeinflusst. Die Sensitivität der B-SIT für Parkinson-Krankheit betrug 0,82, mit einer Spezifität und einem prädiktiven Wert von 0,82 bzw. 0,77. Nur 5 der 12 B-SIT-Gerüche (Benzin, Bananen, Ananas, Rauch und Zimt) waren erforderlich, um Patienten mit Parkinson-Krankheit von Kontrollen adäquat zu unterscheiden (Double et al., 2003).

Riechstörungen waren über einen Zeitraum von 3 Jahren in der Lage, bei neu diagnostizierten Parkinson-Patienten zunehmende kognitive Auffälligkeiten in den Bereichen verbales Gedächtnis, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit vorherzusagen und könnten somit als Biomarker für den Bereich kognitive Leistungen bei Patienten mit neu diagnostiziertem MP dienen (Fullard et al., 2016). Eine zusätzliche Kombination mit Liquorparametern könnte die Vorhersage weiter verbessern (Fullard et al., 2016). Das gleichzeitige Vorhandensein von tiefen Hyperintensitäten der weißen Substanz und Riechstörungen hatte bei nicht-dementen Parkinson-Patienten deutlich negative Auswirkungen auf die semantische Flüssigkeit und kann daher als additive Belastung für die kognitive Leistungsfähigkeit betrachtet werden (Ham et al., 2016). Chen et al. (2012) versuchten, Parkinson-Patienten und Patienten mit essenziellem Tremor mittels Riechtestung (16-Punkt-Geruchsidentifikationstest aus der erweiterten Version von Sniffin-Stöcken und transkranieller Sonographie der Substantia nigra), Tremor (die Diagnose des essentiellen Tremors wurde durch Konsenskriterien festgelegt (Bain et al., 2000)) und sonographisch erfassbarer Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) zu differenzieren. Dabei zeigten sich eine deutlich höhere Rate an Riechstörungen bei den Parkinson-Patienten (62,2 % versus 3,8 %) und ein deutlich höherer Anteil an SN+ (48,6 % versus 15,4 %). Es war keine bedeutsame Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und der Riechleistung feststellbar, wobei zu bemerken ist, dass die Stichprobe aus Patienten bestand, die sich im Durchschnitt erst ca. 3,5 Jahre nach Diagnosestellung befanden. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Kombination aus Riechtestung und SN+ das Potenzial für eine verbesserte Differenzierung von Parkinson-Patienten und Patienten mit essenziellem Tremor besitzt (Chen et al., 2012). Dies wurde durch eine spanische Studie bestätigt, in der bei 63 % der Parkinson-Patienten beide dieser Merkmale auffällig waren, jedoch bei keinem der Studienteilnehmer mit essenziellem Tremor und bei nur 4 % der Kontrollpersonen (Lopez Hernandez et al., 2015). Daraus resultiert die

Schlussfolgerung, dass eine Kombination von SN+ und Riechtestung, einschließlich der Abgrenzung zwischen idiopathischem Morbus Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen in der Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen hilfreich sein kann. Die Kombination von SN+ und Riechtestung erreicht dabei ähnliche Werte wie bildgebende Verfahren (Herting et al., 2008; Herting, 2010). Es konnte ein signifikanter Riechverlust bei MP-Patienten gezeigt werden (51% anosmisch, 35% schwer-, 14% mittelgradig hyposmisch) (Herting, 2010; Wenning et al., 1995; Müller et al., 2002a; Müller et al., 2002b).

Eine multizentrische Studie an 400 MP-Patienten erbrachte, dass bei Zugrundelegung von entsprechenden Altersnormen des Sniffin´ Sticks Tests 74,5 % erhebliche Riechstörungen aufwiesen (Haehner et al., 2009). Es lag kein Zusammenhang zwischen der Riechstörung und der Dauer oder der Schwere der Erkrankung vor (Haehner et al., 2009). Dies erklären die Autoren damit, dass eine Riechstörung eher als ein Frühzeichen im Rahmen der Erkrankung anzusehen sei. Keine Unterschiede im Ausmaß der Riechstörung wurden zwischen verschiedenen Parkinson-Subtypen gefunden. Eine Riechtestung solle nach Meinung der Autoren routinemäßig zur Diagnostik des Morbus Parkinson gehören. Die Diagnose Morbus Parkinson solle bei intakten Riechfunktionen zumindest angezweifelt werden (Haehner et al., 2009). Die Geruchsdiskrimination war negativ mit dem Ausmaß motorischer Defizite gemessen anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III (Fahn et al., 1987), und der Krankheitsstadieneinteilung in der Hoehn und Yahr-Skala korreliert in einer Untersuchung mit neu diagnostizierten und fortgeschrittenen MP-Patienten (Tissingh et al., 2001). Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse dahingehend, dass dieses Defizit als sekundär zu den degenerativen Prozessen bei Morbus Parkinson zu betrachten sei, da andere Teilbereiche der Riechleistung wie Riechschwelle und Identifikation nicht mit Erkrankungsparametern zusammenhängen (Tissingh et al., 2001). Auch eine auf 8 Items reduzierte Version des Sniffin´ Sticks Test war in der Lage, Parkinson-Patienten von Kontrollpersonen und von Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen zu differenzieren (Mahlknecht et al., 2016). Es wurden gute Kennwerte wie eine Area under the curve (AUC) >0,9 sowie Sensitivitäten und Spezifitäten >0,80 erreicht (Mahlknecht et al., 2016). Basierend auf dieser breiten Evidenz in der Literatur haben Riechstörungen in der Diagnose des manifesten MP als unterstützendes Kriterium Eingang in die neuen MDS-Diagnosekriterien des MP gefunden (Postuma et al., 2015; Zach et al., 2017).

Die Ursache für die Riechstörung bei Morbus Parkinson ist unklar. Es wird vermutet, dass das Riechepithel als Eintrittspforte für Toxine oder Erreger gelten kann, die dann entsprechende Veränderungskaskaden anstoßen. Dabei ist davon auszugehen, dass bei Parkinson-Patienten

eine entsprechende Vulnerabilität vorhanden sein müsste (Doty et al., 1995). Huisman et al. meinen hingegen, dass die von ihnen gefundene deutlich erhöhte Anzahl von inhibitorischen dopaminergen Neuronen im Bulbus olfactorius von Parkinson-Patienten dafür verantwortlich sein könnten, da diese sich hemmend auf die olfaktorische Transmission auswirken würden (Huisman et al., 2004). Dies korrespondiert zu weiteren Befunden, die keinen wesentlichen Zelluntergang im Bulbus olfactorius feststellen konnten (Herting et al., 2008). Anhand der von Braak im Stadium I gefundenen Veränderungen im Bulbus und Tractus olfactorii würde man annehmen, dass die selektive Neurodegeneration selbst Ursache des funktionellen Defizits im Bereich Riechen darstellt (Braak et al., 2004). Auch spricht die Beschreibung der pathologischen Veränderungen in den von Braak angenommenen präklinischen Stadien I bis III dafür, dass nicht-motorische klinische Defizite vor Diagnosestellung bei Auftreten der motorischen Kardinalsymptome auftreten könnten, die ein klinisch fassbares Prodromalstadium des MP vor der Diagnosestellung darstellen. Im Hinblick auf Riechstörungen werden diese tatsächlich von den Patienten retrospektiv angegeben (Braak et al., 2004). In der Honolulu-Asia-Aging-Studie wurde bei den Probanden mit Riechtestergebnissen im untersten Quartil ein 5,2fach erhöhtes Risiko festgestellt, im weiteren Verlauf einen manifesten MP zu entwickeln (Ross et al., 2008). Bei Familienmitgliedern von Parkinson-Patienten entwickelten 4 von 40 (10 %) mit Riechtestergebnissen im untersten Quartil in den folgenden zwei Jahren einen MP (Ponsen et al., 2004).

Die Untersuchung eines klinisch fassbaren MP-Prodromalstadiums hat in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen (Hawkes, 2008; Olanow und Obeso, 2012), weil beschrieben wurde, dass zum Zeitpunkt des Auftretens der motorischen Kardinalsymptome bereits 60 % der dopaminergen Neurone der Substantia nigra untergegangen und ein Dopaminmangel von 60-80 % im Striatum entstanden ist (Gerlach et al., 2007). Auch konnte systematisch gezeigt werden, dass nicht-motorische Defizite vor den motorischen Symptomen auftreten können, zum Teil mit Jahren bis Jahrzehnten Latenz (Übersicht in Hawkes, 2008). Olanow und Obeso haben die Wichtigkeit der Identifikation der prodromalen Phase des Morbus Parkinson betont (2012). Dadurch könnten wichtige Einsichten in die Ätiologie und Pathophysiologie der Erkrankung gewonnen und besondere Zellvulnerabilitäten entdeckt werden. Damit könnte eine Gruppe von Probanden für neuartige klinische Studien definiert werden, die krankheitsverändernde Therapien zu einem Zeitpunkt testen, zu dem diese potentiell besser abgrenzbare, andere oder länger anhaltende Effekte hätten (Olanow und Obeso, 2012), weil noch nicht ein Großteil der nigrostriatalen Neurone irreversibel zugrunde gegangen ist (Postuma und Montplaisir, 2009). Zuverlässige Biomarker für die Frühdiagnose des Morbus Parkinson sind aktuell nicht vorhanden (Gerlach et al., 2012). Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Forschung in diesem Bereich.

Hieraus stellt sich die Frage, inwieweit der Nachweis einer Riechstörung als Diagnostikum für einen drohenden Morbus Parkinson, also eine bereits eingesetzte Neurodegeneration, genutzt werden könnte, oder zumindest als einen Risikofaktor dafür, im weiteren Lebensverlauf einen manifesten Morbus Parkinson zu entwickeln.

Basierend auf den geschilderten Überlegungen soll die vorliegende Dissertationsarbeit folgende Fragestellungen bearbeiten:

1. Wie häufig lassen sich qualitative Riechstörungen mit einer einfachen Screening-geeigneten Testmethode innerhalb der gesunden Bevölkerung im Manifestationsalter des Morbus Parkinson nachweisen?
2. Korreliert das Riechvermögen mit diskreten klinischen Zeichen der motorischen Verlangsamung, die möglicherweise Ausdruck einer frühen nigrostriatalen Dysfunktion sein könnten und das Konstrukt eines prämotorischen Stadiums des Morbus Parkinson stützen?
3. Lassen sich bei Menschen, die einen Morbus Parkinson entwickeln, Riechstörungen nachweisen bevor die motorischen Symptome der Erkrankung manifest werden und die Diagnose gestellt wird?
4. Erhöht der Nachweis einer Riechstörung das relative Risiko, zukünftig an einem Morbus Parkinson zu erkranken?
5. Wie lässt sich auf dem Boden dieser Fragen ein potenzieller Nutzen von Riechtestungen in der prämotorischen Diagnosestellung des Morbus Parkinson zusammenfassend beurteilen?

3. Material und Methodik

3.1 Stichprobe

Um zu einer Definition der Stichprobe für die vorliegende Untersuchung zu gelangen, ist es zunächst notwendig, diese in den Gesamtzusammenhang einzuordnen. Das Probandenkollektiv basiert auf der PRIPS-Studie (Prospective Validation of Risk Factors for the Development of Parkinsonian Syndromes), welche eine prospektive Kohortenstudie darstellt, mit dem Ziel, die Bedeutung der Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) sowie weiterer prämotorischer Symptome hinsichtlich der zukünftigen Entwicklung eines Morbus Parkinson bei Gesunden im Manifestationsalter des idiopathischen Parkinsonsyndroms zwischen 50 und 65 Jahren zu untersuchen (Berg et al., 2013). Es handelt sich um eine Multicenterstudie der drei neurologischen Abteilungen der Universitätskliniken Tübingen, Homburg und Innsbruck. An der Baseline-Untersuchung (BU) 2001-2003 nahmen insgesamt 1847 neurologisch unauffällige Probanden teil (in Tübingen n=812, in Homburg n=500, in Innsbruck n=535). Die erste Folgeuntersuchung (FU1) wurde 2007-2008 und die zweite Folgeuntersuchung (FU2) 2010-2011 durchgeführt.

Die vorliegende Untersuchung bezieht sich ausschließlich auf die Homburger Probanden. Eine Genehmigung von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes lag vor (Ethikkommissions-Votum Nr. 166/01). Die Probandenrekrutierung zur Baseline-Untersuchung erfolgte über große lokale Firmen sowie Bekanntmachung der Studie in der örtlichen Presse. Zu den Folgeuntersuchungen wurden die Probanden zunächst per Post kontaktiert und über die anstehende Folgeuntersuchung informiert. Genaue Terminabsprachen erfolgten dann telefonisch.

Eingeschlossen wurden gesunde Frauen und Männer, die zum Zeitpunkt der BU mindestens 50 und maximal 65 Jahre alt waren. Die Probanden durften anamnestisch keine aktuelle oder vorangegangene Erkrankung des zentralen Nervensystems aufweisen.

3.2 Studiendesign

Am jeweiligen Termin erfolgte zunächst eine ausführliche Aufklärung über die bevorstehenden Bestandteile der Untersuchung. Danach konnten die Probanden erneut ihr freiwilliges Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklären und schriftlich fixieren (siehe Anhang).

Zuerst wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Weiterhin kamen in der klinischen Untersuchung der Geruchstest Sniffin´ Sticks (Hummel et al., 2001) und die Unified Parkinson´s

Disease Rating Scale, Teil III (Fahn et al., 1987) zum Einsatz. Diese Verfahren werden im Folgenden genauer beschrieben.

3.2.1 Anamnese

Die Anamnese bestand aus verschiedenen standardisierten Fragebögen zu epidemiologischen Angaben und zur Parkinsonsymptomatik, die im Anhang beigefügt sind. Es wurden u.a. folgende Bereiche erfragt:

- Name, Geburtsdatum und Alter
- Relevante Vorerkrankungen und Medikation
- Spezielle Fragen zur Parkinson-Symptomatik
- Positive Familienanamnese: Gefragt wurde nach erstgradigen Verwandten mit IPS

3.2.2 Klinische Untersuchung

3.2.2.1 Geruchstest „Sniffin´ Sticks“

Der standardisierte Sniffin´ Sticks Geruchstest ist ein Test der nasalen chemosensorischen Funktion und besteht aus 12 bis 16 Filzstiften mit einer Länge von 14 cm und einem Durchmesser von 1,3 cm (Abbildung 2), die jeweils einen Alltagsduft enthalten (Hummel et al., 2001). Die korrekten Lösungen der 12-Stifte-Version sind in Tabelle 1 aufgeführt.

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

Tabelle 1: Richtige Lösungen im Sniffin´ Sticks Geruchstest



Abbildung 2: Geruchstest „Sniffin' Sticks“

Vor der Durchführung wurde eruiert, dass die Probanden keinen respiratorischen Infekt hatten oder an einer angeborenen oder erworbenen Riechstörung litten, da dies das Untersuchungsergebnis kontaminiert hätte. In solchen Fällen war der Test nicht durchführbar. Die Stiftkappe wurde abgenommen, so dass die Duftstoffe freigesetzt wurden. Daraufhin wurde die Stiftpitze im Abstand von 2 cm in der Mitte der Nase 3-4 Sekunden platziert. Den Probanden wurde ein Bogen mit 4 möglichen Antworten (forced choice-Format) pro Geruch vorgelegt mit der Instruktion, sich jeweils für einen dieser Gerüche zu entscheiden. Das Intervall zwischen 2 Geruchspräsentationen betrug 20 Sekunden. Auf eine ausreichende Raumlüftung zwischen mehreren Untersuchungen wurde geachtet. Während der BU und der FU1 wurde eine Version des Sniffin´ Sticks Test mit 16 Stiften angewandt. Im Rahmen der weiteren Kooperation mit den Instituten in Tübingen und Innsbruck wurde auf die Version mit 12 Stiften umgestellt. Die mögliche Punktzahl für die Identifikation bewegte sich somit zwischen 0 und 16 bzw. 0 und 12. Ab einem Prozentsatz von <75 % richtig erkannter Stifte ist von einer Hyposmie auszugehen und das Geruchsvermögen folglich als auffällig zu klassifizieren (Hummel et al., 2001). Dies entsprach einer Punktzahl von ≤ 12 bei der 16-Stifte-Version und einer Punktzahl von ≤ 9 bei der 12-Stifte-Version. Ab diesem Grenzwert von <75 % richtig erkannter Stifte wurde der Test als pathologisch gewertet bzw. das Vorliegen einer Hyposmie angenommen.

3.2.2.2 Unified Parkinson´s Disease Rating Scale, motorischer Teil III (UPDRS-III)

Die Unified Parkinson´s Disease Rating Scale (UPDRS) ist eine Fremdbeurteilungsskala und wurde zur Verlaufskontrolle von Parkinsonpatienten entwickelt (Fahn et al., 1987). Die UPDRS besteht aus vier verschiedenen Teilen:

- I. einer Abschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit (4 Items),
- II. einer Erhebung von Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben (13 Items),
- III. einer motorischen Untersuchung (14 Items),
- IV. einer Beurteilung von Dyskinesien, Fluktuationen und anderen Behandlungskomplikationen (11 Items).

Für die zugrundeliegende Studie wurde für den motorischen Teil (UPDRS-III), dessen Items auf einer Skala von 0-4 einzuschätzen sind und die die Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Tremor, posturale Instabilität, Sprache und Gangbild enthält, gewählt. Ein Score größer 0 wurde als auffällig gewertet. Konkret wurden die folgenden Items geprüft (UPDRS-III):

1. Sprache
2. Gesichtsausdruck
3. Ruhetremor: (Gesicht, rechte Hand, linke Hand, rechter Fuß, linker Fuß)
4. Aktions- oder Haltetremor: (rechte und linke Hand)
5. Rigidität: (passive Bewegung der großen Gelenke)
6. Fingerklopfen: (berühren des Daumens mit dem Zeigefinger in rascher Reihenfolge und größtmöglicher Amplitude)
7. Handbewegungen: (öffnen und Schließen der Hände in rascher Reihenfolge und größtmöglicher Amplitude)
8. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronations-Supinationsbewegungen)
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.)
10. Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit verschränkten Armen von einem Stuhl auszustehen)
11. Haltung
12. Gang
13. Haltungsstabilität: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten)
14. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

Die Skala ist im Anhang angefügt.

3.3 Statistische Analyse

Demographische Daten wurden als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich zwischen Minimum und Maximum angegeben. Die metrisch skalierten Variablen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Es wurde festgestellt, dass diese signifikant von einer Normalverteilung abweichen ($p < 0,05$). Daher wurden alle weiteren Variablen mittels deskriptiver Kennwerte wie Median, oberes und unteres Quartil (25 % und 75 % Perzentile) beschrieben. Bei der Analyse von Kreuztabellen wurde der Fisher's Exact Test angewendet, da sich eine zu hohe Anzahl von Zellen mit Erwartungswerten < 5 ergab. Für korrelative Zusammenhänge wurde aufgrund der Nichtnormalverteilung der Daten der nichtparametrische Spearman-Rangkorrelationskoeffizient eingesetzt. Testung auf Gruppen-Unterschiede erfolgten

mit dem ebenfalls nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Test. Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Die Berechnung und Interpretation diagnostischer Testparameter (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert, positiver Likelihood-Quotient) basierte auf den Angaben in Fletcher et al. (2011). Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm IBM SPSS 19.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Auswertung

4.1.1 Stichprobe

Die Ursprungsstichprobe der Baseline-Untersuchung (BU, 2001-2003) setzte sich aus 500 Personen zusammen. Von diesen nahmen an der ersten Folgeuntersuchung (FU1, 2007-2008) 374 Personen und an der zweiten Folgeuntersuchung (FU2, 2010-2011) 281 Personen teil. In den beiden Folgeuntersuchungen wurden weitere Personen in die Untersuchung aufgenommen, um die Anzahl der Teilnehmer konstant zu halten. Dies waren bei der FU1 129 und bei der FU2 44 Probanden. Von den 129 zum Zeitpunkt der FU1 neu rekrutierten Probanden konnten zum Zeitpunkt der FU2 97 nachuntersucht werden.

Die folgenden Auswertungen beziehen sich zum einen auf 471 Probanden, von denen mindestens zwei vergleichbare Untersuchungen (eine Baseline-Untersuchung und mindestens eine Folgeuntersuchung) vorhanden sind. Diese Zahl ergibt sich durch die Addition von 374 Probanden, die zum Zeitpunkt der FU1 ihre zweite Untersuchung erhielten und der 97 Probanden, die zum Zeitpunkt der FU2 das zweite Mal untersucht wurden. Drei Untersuchungstermine wurden von 281 Personen absolviert (siehe Abbildung 3).

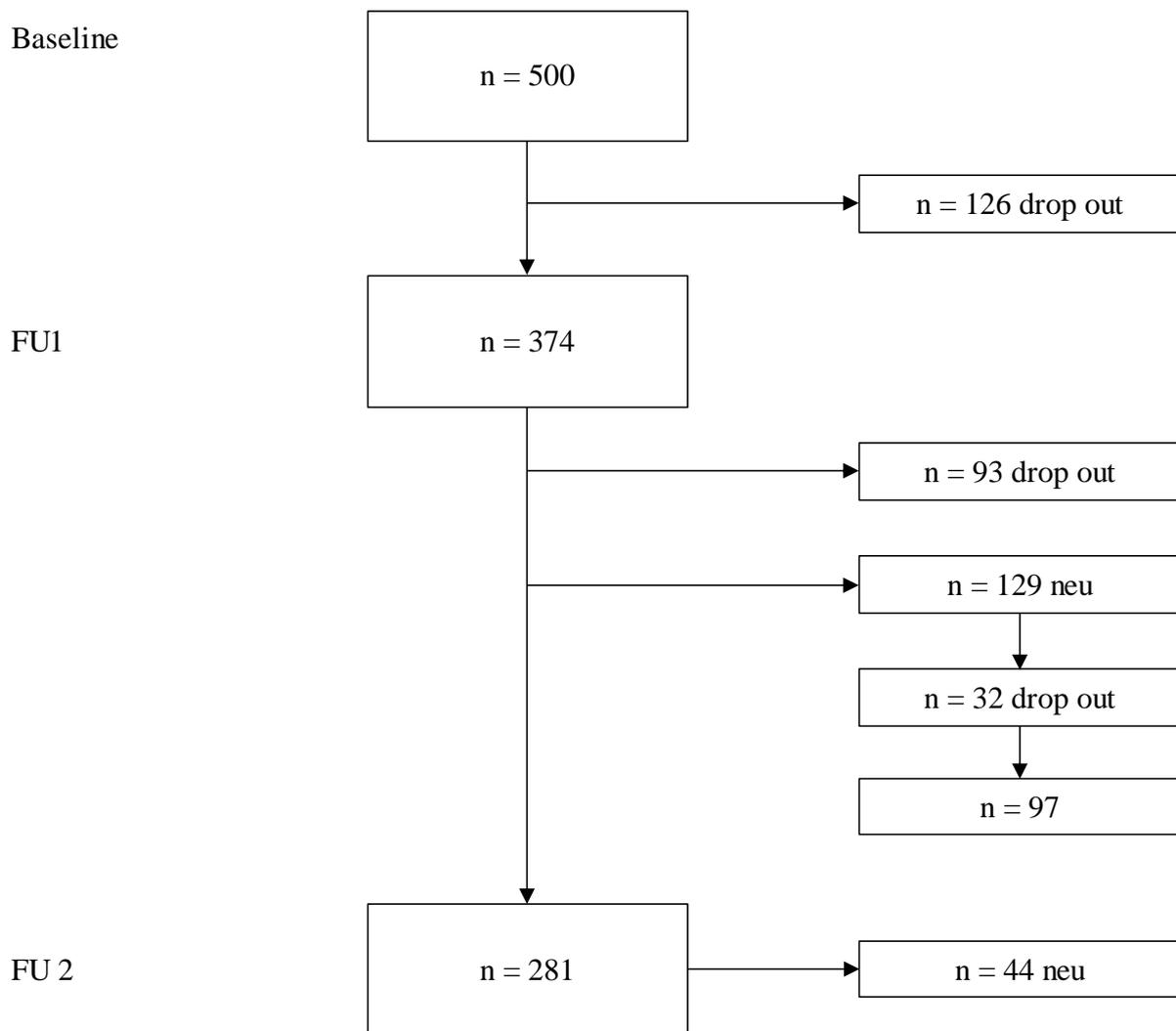


Abbildung 3: Entwicklung der Probandenstichprobe von der Baseline-Untersuchung über die erste bis zur zweiten Follow up-Untersuchung

Nach den obigen Ausführungen wird somit von einer Baseline-Stichprobe von 471 Probanden ausgegangen, von denen 221 (46,9 %) männlich und 250 (53,1 %) weiblich waren. Das mittlere Alter lag bei 57,5 Jahren ($\pm 5,2$ Jahre Standardabweichung), die Altersspanne bei 45-73 Jahren.

Es gaben 52 (11,0 %) eine positive Familienanamnese hinsichtlich Morbus Parkinson an, von denen 18 männlichen und 34 weiblichen Geschlechts waren.

Der durchschnittliche Abstand zwischen BU und FU1 betrug 57,3 Monate ($\pm 14,7$ Monate), mit einer Spannweite von 26-107 Monaten. Das Durchschnittsalter bei der FU1 lag bei 62,8 Jahre ($\pm 4,7$ Jahre) mit einem Minimum von 51 und einem Maximum von 76 Jahren.

Der durchschnittliche Abstand zwischen FU1 und FU2 betrug 38,7 Monate ($\pm 3,2$ Monate), mit einer Spannbreite von 29-48 Monaten. Der durchschnittliche Abstand zwischen BU und FU2 betrug 102,0 Monate ($\pm 5,7$ Monate), mit einer Spannbreite von 88-120 Monaten. An der FU2 nahmen 281 Personen, 125 Männer (44,5 %) und 156 Frauen (55,5 %) teil. Das Durchschnittsalter lag bei 65,4 Jahren ($\pm 4,5$ Jahre) mit einem Minimum von 54 und einem Maximum von 75 Jahren.

4.1.2 Testergebnisse zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (BU)

4.1.2.1 Riechtestung

Tabelle 1/Tabelle 2 zeigt die deskriptiven Kennwerte der Teilnehmer im Sniffin´ Sticks Test. Diese beziehen sich auf die 16-Stifte-Version des Tests, die bei der Baseline-Untersuchung verwendet wurde. Bei 14 Probanden konnte der Test nicht durchgeführt werden, da zum Untersuchungszeitpunkt eine allergische oder infektiöse Rhinitis vorlag.

Der Median, der die Stichprobe in zwei Hälften teilt, lag bei 12 und damit bei 75 % richtiger Lösungen. Der Wert von 13 bei Perzentile 75 bedeutet, dass 25 % der Stichprobe einen Wert von 13 und größer im Sniffin´ Sticks Test gezeigt haben.

		Riechprüfung [Punktzahl richtige] in Baseline-Untersuchung
N	Gültig	457
	Fehlend	14
Median		12,00
Minimum		1
Maximum		16
Perzentile	25	11,00
	75	13,00

Tabelle 2: Deskriptive Kennwerte des Sniffin´ Sticks Test zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (BU)

Einen pathologischen Riechtest mit <75 % richtig erkannter Riechstifte hatten 37,8 % der untersuchten Probanden.

4.1.2.2 Neurologische Untersuchung und Quantifizierung motorischer Defizite mittels UPDRS III

N	Gültig	462
	Fehlend	9
Median		,00
Minimum		0
Maximum		8
Perzentile	25	,00
	75	,00

Tabelle 3: Deskriptive Kennwerte der UPDRS-III zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (BU)

9 Probanden konnten nicht mittels UPDRS-III beurteilt werden, da konkurrierende orthopädische Beschwerden die Beurteilung verfälschten. Tabelle 3 zeigt einen UPDRS-III-Median zum Zeitpunkt der BU von 0, die folgende Tabelle 4 demonstriert jedoch, dass immerhin bei 28 Probanden (5,9 %) ein auffälliges UPDRS-III-Ergebnis zum Zeitpunkt der BU vorlag. Dies bedeutet eine Punktzahl von >0. Das Maximum der Punkte betrug 8. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (92,1 %) war bei BU neurologisch unauffällig.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	UPDRS=0 in U1	434	92,1
	UPDRS>0 in U1	28	5,9
	Gesamt	462	98,1
Fehlend	System	9	1,9
Gesamt		471	100,0

Tabelle 4: Anzahl der Probanden mit auffälligem UPDRS-III-Ergebnis zum Zeitpunkt der BU

Unabhängig vom Ergebnis der UPDRS-III-Untersuchung war ein auffällig einseitig reduziertes Armschwingen bei 10 Probanden (2,1 %) zum Zeitpunkt der BU feststellbar. Dies war bei allen betroffenen Probanden auf der rechten Seite der Fall.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Normal	452	96,0
	rechts reduziert	10	2,1
	Gesamt	462	98,1
	Fehlend	7	1,5
	nicht untersucht	2	,4
	Gesamt	9	1,9
Gesamt		471	100,0

Tabelle 5: Armschwingen in der Baseline-Untersuchung

Probanden mit oder ohne Riechstörung zeigten keinen statistisch signifikant unterschiedlichen Wert in der Quantifizierung motorischer Defizite in der UPDRS-III (Mann-Whitney U Test). Ebenso zeigten Probanden mit oder ohne neurologische Auffälligkeit (UPDRS-III > 0 ja oder

nein) keine statistisch signifikant unterschiedlichen Ergebnisse in der Riechtestung (Mann-Whitney U Test). Das Vorkommen einer Riechstörung war nicht signifikant mit dem Vorkommen einer motorischen Störung oder einem asymmetrischen Armschwingen assoziiert (Chi²-Test).

4.1.3 Parkinson-Konvertierer

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Nein	466	98,9	98,9	98,9
Gültig Ja	5	1,1	1,1	100,0
Gesamt	471	100,0	100,0	

Tabelle 6: Anzahl der Probanden, die bis zum Zeitpunkt der FU2 eine Parkinson-Erkrankung entwickelten („ja“), als „Parkinson-Konvertierer“ bezeichnet

Innerhalb der Stichprobe entwickelten bis zur FU2 fünf Probanden (1,1 %) eine Parkinson-Erkrankung. Diese wurden als „Parkinson-Konvertierer“ bezeichnet. Alle Parkinson-Konvertierer waren männlichen Geschlechts. Vier der fünf Betroffenen gaben in der ausführlichen Anamnese an, niemals geraucht zu haben. Bei keinem der Probanden war bei Verwandten ersten Grades ein Morbus Parkinson bekannt. Alle fünf Probanden nahmen bereits an der ersten Untersuchung 2001-2003 als ihre BU teil und waren zu diesem Zeitpunkt im Mittel $58,6 \pm 4,5$ Jahre alt (Bereich 55 – 64 Jahre). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug $64,2 \pm 3,8$ Jahre (Minimum 61, Maximum 70 Jahre). Zwischen BU und Diagnosestellung waren im Mittel $65,2 \pm 27$ Monate vergangen (minimal 24, maximal 94 Monate). Bei zwei Personen wurde die Erkrankung zum Zeitpunkt der FU1 diagnostiziert, bei einem Probanden ein halbes Jahr nach der FU1 und bei den anderen beiden Probanden während der FU2. In allen Fällen war die Diagnose durch einen Neurologen gestellt worden und wurde im Rahmen der Studienuntersuchung in der Universitätsklinik für Neurologie überprüft. In allen Fällen war eine zerebrale Bildgebung mittels Computer- oder Magnetresonanztomographie zum Ausschluss konkurrierender Ursachen erfolgt, bei vier Patienten ebenfalls eine nuklearmedizinische Sicherung der klinischen Diagnose mittels DATScan. Bei allen fünf war ein Ansprechen auf L-Dopa als diagnostisches Kriterium erfragbar.

4.1.3.1 Ergebnisse der Riechtestung der Parkinson-Konvertierer

Sniffin´ Sticks Punkte	BU max. 16 Pkt.	FU1 max 16 Pkt.	FU2 max. 12 Pkt.
Proband 1	4 (25 %)	2 (12,5 %)	-
Proband 2	6 (37,5 %)	5* (31,25 %)	-
Proband 3	5 (31,25 %)	7* (43,75 %)	-
Proband 4	3 (18,75 %)	7 (43,75 %)	0* (100 %)
Proband 5	8 (50 %)	9 (56,25 %)	10* (83,33 %)

Tabelle 7: Übersicht über die Sniffin´ Sticks-Ergebnisse der Parkinson-Konvertierer im Verlauf der Studie. * klinische Präsentation im Rahmen der Untersuchung führte zur Diagnose Morbus Parkinson. - nicht weiter teilgenommen, da Diagnose Morbus Parkinson bereits gestellt. Kursiv gesetzte Werte entsprechend einem pathologischen Befund

Zum Zeitpunkt der BU und FU1 wiesen alle zukünftigen Parkinson-Konvertierer eine Riechstörung (weniger als 75 % richtig erkannter Duftstoffe) auf.

4.1.3.2 Ergebnisse der UPDRS-III-Untersuchung der Parkinson-Konvertierer

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

Tabelle 8: Übersicht über die UPDRS-III-Ergebnisse der Parkinson-Konvertierer im Verlauf der Studie. * klinische Präsentation im Rahmen der Untersuchung führte zur Diagnose Morbus Parkinson. - nicht weiter teilgenommen, da Diagnose Morbus Parkinson bereits gestellt

Zum Zeitpunkt der BU waren 2 der zukünftigen 5 Parkinson-Konvertierer in der UPDRS-III auffällig (40 %). Diese erhielten beide je 1 Punkt. In der Folge waren in der FU1 und FU2 Konvertierer in der UPDRS-III auffällig.

4.1.4 Korrelative Zusammenhänge

			Alter bei Baseline- Unter- suchung	Riech- prüfung [Punktzahl richtige] in Baseline- Unter- suchung	UPDRS III bei Base- line- Unter- suchung
Spearman- Rho	Alter bei Base- line-Unter- suchung	Korrelations- koeffizient	1,000	-,179**	,141**
		Sig. (2-seitig)		,000	,002
		N	471	457	462
	Riechprüfung [Punktzahl rich- tige] in Baseline- Untersuchung	Korrelations- koeffizient	-,179**	1,000	-,046
		Sig. (2-seitig)	,000		,333
		N	457	457	448

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

Tabelle 9: Spearman-Korrelations-Koeffizienten zwischen dem quantitativen Ergebnis der Riechprüfung (richtig erkannte Stifte) und dem Alter sowie der UPDRS-III-Punktzahl zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung

Zum Zeitpunkt der BU bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Ergebnis der Riechprüfung und dem Alter der Probanden. Dies bedeutet, dass je älter die Probanden waren, desto geringer die Leistung im Sniffin´ Sticks Test ausfiel bzw. je jünger die Probanden waren, umso höher waren deren Punktwerte in diesem Testverfahren ($\rho = -0,179$, $p = 0,001$).

Der korrelative Zusammenhang zwischen Riechprüfung und UPDRS-III war zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung nicht signifikant ($\rho = -0,046$, $p = 0,33$).

			Riechprüfung [Punktzahl richtige] in Baseline- Untersu- chung	UPDRS III FU1	UPDRS III bei FU2
Spearman- Rho	Riechprüfung [Punktzahl richtige] in Baseline- Untersuchung	Korrelations- koeffizient	1,000	-,060	-,130*
		Sig. (2-seitig)		,201	,034
		N	457	455	267
	UPDRS III FU1	Korrelations- koeffizient	-,060	1,000	,288**
		Sig. (2-seitig)	,201		,000
		N	455	469	277

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

Tabelle 10: Spearman-Korrelations-Koeffizienten zwischen dem Ergebnis der Riechprüfung in der BU und der UPDRS-III zum Zeitpunkt der FU1 und FU2

Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Riechprüfung in der Baseline-Untersuchung und der UPDRS-III zum Zeitpunkt der ersten Follow up-Untersuchung ($\rho = -0,06$, $p = 0,20$). Der Zusammenhang zwischen der Riechprüfung in der Baseline-Untersuchung und der UPDRS-III zum Zeitpunkt der zweiten Follow up-Untersuchung war hingegen signifikant mit einer leicht negativen Assoziation ($\rho = -0,13$, $p = 0,034$). Dies bedeutet, dass je höher der Punktwert in der UPDRS-III und somit je höher die motorische Beeinträchtigung, desto niedriger der Punktwert in der Riechprüfung bzw. je niedriger der Punktwert in der UPDRS-III und somit je niedriger die motorische Beeinträchtigung, desto höher der Punktwert in der Riechprüfung. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass zum Zeitpunkt der FU1 2 der 5 Parkinson-Konvertierer bereits klinisch manifest erkrankt waren. Zum Zeitpunkt der FU2 war dies bei den verbleibenden 3 ebenfalls der Fall (siehe Tabelle 11).

4.1.5 Gruppenvergleiche zwischen Parkinson-Konvertierern und Gesundgebliebenen

Tabelle 11 zeigt, dass die „jemals an MP Erkrankten“ (also „Parkinson-Konvertierer“) mit 5,2 +/- 1,9 (Std.abw.) bei Baseline-Untersuchung weniger Riechstifte erkannten als die „Nicht-Erkrankenden“ (also „Gesundgebliebene“) mit 11,8 +/- 2,0 Riechstifte. Dieser Unterschied hatte sich im Gruppenvergleich (Mann-Whitney-U-Test, siehe Abbildung 4) mit einem p-Wert von 0,001 statistisch deutlich signifikant gezeigt.

	Mittelwert	N	Standard-abweichung
Gesunde Probanden	11,83	452	2,05
Parkinson-Konvertierer	5,20	5	1,92
Insgesamt	11,75	457	2,16

Tabelle 11: Durchschnittliche Anzahl der richtig erkannten Stifte im Sniffin´ Sticks Test zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung, aufgeschlüsselt nach gesunden Probanden und Parkinson-Konvertierern

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von Riechprüfung [Punktzahl richtige] in Baseline-Untersuchung ist über Kategorien von erkrankt an MParkinson jemals, unabh. von Erkr.Datum gleich.	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben	,000	Nullhypothese ablehnen.
2	Die Verteilung von UPDRS III bei Baseline-Untersuchung ist über Kategorien von erkrankt an MParkinson jemals, unabh. von Erkr.Datum gleich.	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben	,002	Nullhypothese ablehnen.
3	Die Verteilung von Alter berechnet aus U.Datum1-Geb.Datum ist über Kategorien von erkrankt an MParkinson jemals, unabh. von Erkr.Datum gleich.	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben	,538	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 4: Ergebnisse der Testung der Baseline-Variablen Riechprüfung, UPDRS-III und Alter zwischen gesunden Probanden und Parkinson-Konvertierern

Des Weiteren wiesen die Parkinson-Konvertierer bereits zur Baseline-Untersuchung einen höheren Wert in der UPDRS-III auf ($p=0,002$, Mann-Whitney U-Test). Hinsichtlich des Alters zur Baseline-Untersuchung unterschieden sich beide Gruppen nicht ($p=0,538$, Mann-Whitney U-Test).

4.1.6 Evaluation des Sniffin´ Sticks Test

Im Folgenden soll der Sniffin´ Sticks Test gemäß der Kriterien für diagnostische Tests (Fletcher et al., 2011) evaluiert werden. Bei Baseline wurde ein Untersuchungsergebnis als auffällig klassifiziert, wenn der Proband weniger als 75 % der präsentierten Riechstifte richtig erkannt hatte.

		Parkinson-Konvertierer		Gesamt
		Nein	Ja	
Riechstörung bei Baseline- Untersuchung auffällig?	Nein	280	0	280
	Ja	172	5	177
Gesamt		452	5	457

Tabelle 12: Kreuztabelle der Klassifizierung der Riechprüfung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und der Parkinson-Konvertierer

Diese Klassifizierung wird wie in Tabelle 12 ersichtlich mit der Kategorie der Parkinson-Konvertierer in einer Kreuztabelle untersucht. Der Exakte Test nach Fisher zeigt mit einer Signifikanz von $p=0,008$ an, dass die Gruppen „Parkinson-Konvertierer“ versus „Gesundgebliebene“ sich bei Baseline-Untersuchung bezüglich des Merkmales „Riechstörung nachweisbar oder nicht“ signifikant voneinander unterscheiden. Insgesamt lag bei 38,7 % der durchgeführten Riechprüfungen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ein auffälliges Riechtestergebnis vor.

Um die Parameter für einen diagnostischen Test zu berechnen, wird diese Kreuztabelle wie in Tabelle 13 umformuliert.

MP \ Riechtest	Krank geworden bei FU (rp + fn)	Gesundgeblieben bei FU (fp + rn)	Gesamt
Test positiv (Riechstörung bei BU) (rp + fp)	5 (rp)	172 (fp)	179 (rp + fp)
Test negativ (keine Riechstörung bei BU) (fn + rn)	0 (fn)	280 (rn)	280 (fn + rn)
Gesamt	5 (rp + fn)	452 (fp + rn)	457

Tabelle 13: Umformulierung der Kreuztabelle zur Berechnung diagnostischer Parameter für das Vorliegen von Riechstörungen bei Baseline-Untersuchung.

Abkürzungen: MP = Morbus Parkinson; BU = Baseline-Untersuchung; FU = Follow-up-Untersuchungen; rp = richtig Positive; fp = falsch Positive; rn = richtig Negative; fn = falsch Negative

Aus Tabelle 13 lassen sich somit folgende Parameter berechnen:

Sensitivität = Richtig-positiv-Rate:

$$\text{Sensitivität} = \text{rp} / \text{rp} + \text{fn} = 5 / 5 + 0 = 1,0 \text{ oder } 100 \%$$

Bei 100 % der Probanden mit der Erkrankung war somit der Test, der als Früherkennung für die Parkinson-Erkrankung gedacht war, positiv. Damit ist der Test als sehr sensitiv (empfindlich) zu beurteilen.

Spezifität = Richtig-negativ-Rate:

$$\text{Spezifität} = \text{rn} / \text{rn} + \text{fp} = 280 / 280 + 172 = 0,62 \text{ oder } 62 \%$$

Bei 62 % der Probanden ohne die Erkrankung fällt der Test negativ aus. Damit ist die Spezifität nicht als ausreichend zu bezeichnen.

Positiv prädiktiver Wert:

$$\text{PPV} = \text{rp} / \text{rp} + \text{fp} = 5 / 5 + 172 = 0,03 \text{ oder } 3 \%$$

Der positive prädiktive Wert ist die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung bei einem Patienten mit einem nicht normalen Testergebnis. Diese beträgt im vorliegenden Fall lediglich 0,03.

Negativ prädiktiver Wert:

$$\text{NPV} = \text{rn} / \text{rn} + \text{fn} = 280 / 280 + 0 = 1,0 \text{ oder } 100 \%$$

Der negative prädiktive Wert ist die Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung nicht zu haben, wenn das Testergebnis normal ist. Diese beträgt im vorliegenden Fall 1,00.

Positiver Likelihood-Quotient:

$$\text{LQ}_{+} = \frac{\frac{\text{rp}}{\text{rp} + \text{fn}}}{\frac{\text{fp}}{\text{fp} + \text{rn}}} = \frac{\frac{5}{5+0}}{\frac{172}{172+280}} = 2,63$$

Der Likelihood-Quotient fasst die Sensitivität und Spezifität in einem Wert zusammen (Pewsnor, 2001). Der Vorteil liegt darin, dass er nicht von der Prävalenz der Erkrankung abhängt, und somit für Stichproben mit unterschiedlichen Erkrankungen geeignet ist. Der LQ₊ stellt das Verhältnis des Anteils der erkrankten Menschen mit einem auffälligen Testergebnis (Sensitivität) zum Anteil der nichterkrankten Menschen mit einem positiven Testergebnis (1-Spezifität) dar

(Biggerstaff, 2000). Damit gibt der Quotient an, wie sich die Chance einer Erkrankung bei positivem Testergebnis verändert. Mit anderen Worten wie viel Mal wahrscheinlicher tritt ein positives Testergebnis bei Kranken ein als bei Gesunden. Daraus folgt, dass bei $LQ+ = 1$ ein Test ohne Informationsgewinn vorliegt (Fletcher et al., 2011). Ein Test wird dann als aussagekräftig eingestuft, wenn $LQ+$ möglichst hoch ist.

Nach Jaeschke et al. (1994) kann die folgende grobe Einteilung der Wahrscheinlichkeitsverhältnisse (LR) vorgenommen werden (Schwarzer et al., 2002):

Wahrscheinlichkeitsverhältnisse	Interpretation
$LR+ > 10$	„überzeugende diagnostische Evidenz“
$LR+ 5 - 10$	„hohe diagnostische Evidenz“
$LR+ 2 - 5$	„schwache diagnostische Evidenz“
$LR+ 1 - 2$	„kaum relevante diagnostische Evidenz“

Tabelle 14: Grobe Einteilung der Effizienz eines diagnostischen Tests

Die Krankheitswahrscheinlichkeit bei einem $LQ+$ von 2,63 erhöht sich um ca. 15-20 %, welches als leichte Erhöhung zu interpretieren ist (Fletcher et al., 2011). Dies bedeutet, dass zur Diagnosestellung noch weitere Informationen benötigt werden.

4.1.7 Vorkommen von Riechstörungen und milden motorischen Defiziten in der Baseline-Untersuchung bei Parkinson-Konvertierern und bei Gesundgebliebenen

Im Folgenden wird das kombinierte Vorkommen von Riechstörungen (richtig erkannte Stifte im Sniffin´ Sticks Test $<75\%$) und milden motorischen Defiziten (UPDRS-III >0) als diagnostisches Kriterium für die zukünftige Entwicklung eines MP evaluiert. Bei Baseline hatten insgesamt 13 Probanden von insgesamt 448 Probanden mit vollständiger Untersuchung ein auffälliges Ergebnis in beiden Tests.

**Riechstörung und UPDRS-III>0 in BU * erkrankt an MP jemals, unabhängig von
Erkrankungs-Datum**

Kreuztabelle

Anzahl

	Parkinson-Konvertierer		Gesamt
	nein	ja	
Riechstörung <u>und</u> UPDRS>0 in BU?			
nein	432	3	435
ja	11	2	13
Gesamt	443	5	448

Tabelle 15: Kreuztabelle der Klassifizierung des kombinierten Ergebnisses von Riechprüfung und motorischer Untersuchung (UPDRS-III) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und der Parkinson-Konversion

In der Kreuztabelle (Tabelle 16) wird ersichtlich, dass dies bei 2 der 5 Parkinson-Konvertierer der Fall war (40 %) und bei 11 der 443 gesundgebliebenen Probanden (2,5 %). Dieser Unterschied zeigte sich im Exakten Test nach Fisher statistisch signifikant ($p=0,007$).

MP	Krank geworden bei FU (rp + fn)	Gesundgeblieben bei FU (fp + rn)	Gesamt
Riech- test auf- fällig <u>und</u> UPDRS-III>0 bei BU			
Test positiv rp + fp	2 (rp)	11 (fp)	13 (rp + fp)
Test negativ fn + rn	3 (fn)	432 (rn)	435 (fn + rn)
Gesamt	5 (rp + fn)	443 (fp + rn)	448

Tabelle 16: Umformulierung der Kreuztabelle zur Berechnung diagnostischer Parameter für das Vorliegen von Riechstörungen und motorischen Defiziten bei Baseline-Untersuchung.

Abkürzungen: MP = Morbus Parkinson; BU = Baseline-Untersuchung; FU = Follow-up-Untersuchungen; rp = richtig Positive; fp = falsch Positive; rn = richtig Negative; fn = falsch Negative

Aus Tabelle 16 lassen sich somit folgende Parameter berechnen:

Sensitivität = Richtig-positiv-Rate:

$$\text{Sensitivität} = \text{rp} / \text{rp} + \text{fn} = 2 / 2 + 3 = 0,4 \text{ oder } 40 \%$$

Bei 40 % der Probanden mit der Erkrankung war somit der Test, der als Früherkennung für die Parkinson-Erkrankung gedacht war, positiv. Damit ist die Sensitivität als nicht ausreichend zu beurteilen.

Spezifität = Richtig-negativ-Rate:

$$\text{Spezifität} = \text{rn} / \text{rn} + \text{fp} = 432 / 432 + 11 = 0,98 \text{ oder } 98 \%$$

Bei 98 % der Probanden ohne die Erkrankung fällt der Test negativ aus. Damit ist die Spezifität im Vergleich zum ursprünglichen Wert deutlich gestiegen.

Positiv prädiktiver Wert:

$$\text{PPV} = \text{rp} / \text{rp} + \text{fp} = 2 / 2 + 11 = 0,15 \text{ oder } 15 \%$$

Der positive prädiktive Wert ist die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung bei einem Patienten mit einem nicht normalen Testergebnis. Diese beträgt im vorliegenden Fall bei 0,15, was einem Verfünffachen des Werts ohne Kombination entspricht.

Negativ prädiktiver Wert:

$$\text{NPV} = \text{rn} / \text{rn} + \text{fn} = 432 / 432 + 3 = 0,99 \text{ oder } 99 \%$$

Der negative prädiktive Wert ist die Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung nicht zu haben, wenn das Testergebnis normal ist. Diese beträgt im vorliegenden Fall 0,99, was nahezu identisch ist zu dem ursprünglichen Wert.

Positiver Likelihood-Quotient:

$$\text{LQ}_{+} = \frac{\frac{\text{rp}}{\text{rp} + \text{fn}}}{\frac{\text{fp}}{\text{fp} + \text{rn}}} = \frac{\frac{2}{2+11}}{\frac{11}{11+432}} = 16,11$$

Ein LQ^+ von 16,11 zeigt, dass ein Patient mit positivem Testergebnis mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit an MP erkranken wird. Wie bereits gezeigt, bedeutet ein $LQ^+ > 10$ eine überzeugende diagnostische Evidenz. Damit wären zur Diagnosestellung grundsätzlich keine weiteren Informationen erforderlich.

5. Diskussion

Anhand der Fragestellungen der vorliegenden Arbeit sollen die Hauptergebnisse zunächst zusammengefasst und anschließend diskutiert werden.

1. Wie häufig lassen sich qualitative Riechstörungen mit einer einfachen Screening-geeigneten Testmethode innerhalb der gesunden Bevölkerung im Manifestationsalter des Morbus Parkinson nachweisen?

In der Homburger Stichprobe der PRIPS-Multicenterstudie der drei neurologischen Abteilungen der Universitätskliniken Tübingen, Homburg und Innsbruck lag bei 38,7 % der durchgeführten Riechprüfungen zum Zeitpunkt der BU ein auffälliges Riechtestergebnis vor. Diese zeigte eine negative Korrelation von $\rho = -0,18$ zwischen dem Alter der Probanden und der Riechtestleistung. Dies korrespondiert zu Befunden aus der Literatur, nach denen bei 25 % der über 53-jährigen von einer Hyposmie auszugehen ist (Kuhn et al., 2016).

2. Korreliert das Riechvermögen mit diskreten klinischen Zeichen der motorischen Verlangsamung, die möglicherweise Ausdruck einer frühen nigrostriatalen Dysfunktion sein könnten und das Konstrukt eines prämotorischen Stadiums des Morbus Parkinson stützen?

Der Zusammenhang zwischen der Riechprüfung in der BU und der UPDRS-III zum gleichen Zeitpunkt war nicht signifikant. Untersucht werden sollte die Hypothese, ob Riechstörungen im Rahmen eines Prodromalstadiums des MP erkennbar sind und ob sie in diesem Rahmen mit dem Ausmaß eines anderen prodromalen Symptoms wie einer subtilen motorischen Störung, die alleine die Diagnose eines MP nicht zulässt, korrelieren. Bei der Vorstellung wurden alle eingeschlossenen gesunden Probanden bei der BU gezielt und ausführlich auf das Vorliegen diskreter motorischer Defizite untersucht und diese mittels der UPDRS-III quantifiziert. Ein quantitativer Zusammenhang konnte im Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Riechstörung korrelierte nicht mit dem Ausmaß der motorischen Defizite. Ursächlich hierfür sind am ehesten eine zu geringe Zahl der Gesamtkohorte mit lediglich fünf Parkinson-Konvertierern und die Nachweisbarkeit nur sehr subtiler motorischer Defizite. Dennoch ließen sich beide Prodromalsymptome für sich genommen, sowohl die Riechstörungen als auch Auffälligkeiten in der motorischen Untersuchung, qualitativ in der Gruppe der Parkinson-Konvertierer

signifikant häufiger zeigen. Milde motorische Zeichen wie ein Gefühl der Steifigkeit, ein diskretes Zittern, eine Störung des Gleichgewichtes haben in großen epidemiologischen Studien das Risiko, im Verlauf manifest an einem MP zu erkranken, erhöht und werden so als eines von weiteren prodromalen Symptomen des MP diskutiert (Rotterdam-Studie; de Lau et al., 2006b). Dies ist im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen. Es ist grundsätzlich bekannt, dass auch andere nicht-motorische Zeichen des MP den motorischen Kardinalsymptomen zum Teil um Jahrzehnte vorangehen können (Goldman und Postuma, 2014; Hawkes, 2008) und dass sie für sich genommen das Risiko, an einem MP zu erkranken, erhöhen. Dies wurde nicht nur für die Riechstörungen und die milden motorischen Symptome gezeigt (Ponsen et al., 2004; de Lau et al. 2006b). Auch das Vorliegen einer Obstipation wird als 2-5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Morbus Parkinson berichtet (Abbott et al., 2007). Das Risiko war sogar dann erhöht, wenn die Beschwerden bereits seit 10 bis 20 Jahren bestanden (Abbott et al., 2001; Savica et al. 2009). 20 % der MP-Patienten leiden unter depressiven Beschwerden ebenfalls Jahre bis Jahrzehnte vor Diagnosestellung eines MP (Nilsson et al., 2001) mit der höchsten Inzidenz 3-6 Jahre vor Entwicklung der motorischen Symptome, die zur Diagnose des MP führen (Shiba et al., 2000; Leentjens et al., 2003). Das Risiko, an einem MP zu erkranken, ist bei Vorliegen einer Depression um das 2-3fache erhöht (Leentjens et al., 2003). Die Beeinträchtigung des REM-Schlafs zeigte die höchste Assoziation mit dem Risiko für einen MP. Nach einer Katamnese von 14 Jahren entwickelten 76 % der Betroffenen eine Neurodegeneration (Iranzo et al., 2013).

Diese risikoerhöhenden Prodromalsymptome treten kombiniert auf. Eine solche Kombination konnte in der vorliegenden Studie für die Riechstörungen und die diskreten motorischen Einschränkungen mit Signifikanz gezeigt werden. Ein kombiniertes Vorkommen beider war bei zwei der fünf Parkinson-Konvertierer nachweisbar (40 %), aber nur bei 11 % der Gesundgebliebenen (2,5 %). Auch dieses Ergebnis stützt andere Ergebnisse aus der Literatur. Bei Personen mit einer Riechstörung ohne die Diagnose eines MP konnte eine bedeutsame Anzahl von zusätzlichen nicht-motorischen Parkinson-Symptomen, die als prodromale Symptome angenommen werden, festgestellt werden (Siderowf et al., 2012). So waren 26 % derjenigen mit 4 oder mehr nicht-motorischen Symptomen wie zum Beispiel Ängsten, Depressionen, Obstipation oder REM-Schlafstörungen hypomisch im Vergleich zu 12 % mit 3 oder weniger dieser Symptome (Siderowf et al., 2012). Die Auswertung der Parkinson-at-Risk-Studie zeigte passend zu den hier vorliegenden Ergebnissen, dass auch subtile motorische Einschränkungen wie eine kleinere Schrift, eine Hypomimie, Feinmotorikstörungen, Gangveränderungen bei hypomischen Gesunden signifikant häufiger vorkamen als bei normomischen Gesunden (Siderowf

et al., 2012). Bei Kombination von Riechstörungen mit Störungen des REM-Schlafs war das Vorhandensein von Riechstörungen in einer weiteren 5-jährigen prospektiven Studie mit einem 3-fach erhöhten Risiko assoziiert, Morbus Parkinson zu entwickeln (Postuma et al., 2011). Es handelt sich hierbei um eine Vergesellschaftung von verschiedenen prodromalen Symptomen und widerspricht daher nicht den Ergebnissen zahlreicher Studien an manifest erkrankten Parkinsonpatienten, die keinen quantitativen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung gemessen am Ausmaß motorischer Defizite und dem Ausmaß der Riechstörung finden konnten (Doty et al., 1992; Haehner et al., 2009; Tissingh et al., 2001). Es war ebenso kein Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Erkrankung und der Riechstörung feststellbar (Doty et al., 1988).

Es bleibt zu bedenken, dass die meisten Personen mit einer Hyposmie innerhalb der gesunden Bevölkerung keine nicht-motorischen Symptome zeigen, die beim MP auftreten und dass viele Betroffene mit nicht-motorischen Symptomen, wie zum Beispiel Ängsten und Depressionen, normale Riechleistungen haben (Siderowf et al., 2012). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, dass bei einer Vielzahl von gesunden Probanden mit nachweisbarer Riechstörung keine motorischen Einschränkungen besteht.

3. Lassen sich bei Menschen, die einen Morbus Parkinson entwickeln, Riechstörungen nachweisen bevor die motorischen Symptome der Erkrankung manifest werden und die Diagnose gestellt wird?
4. Erhöht der Nachweis einer Riechstörung das relative Risiko, zukünftig an einem Morbus Parkinson zu erkranken?

Fünf der initial gesunden Studienteilnehmer entwickelten über den gesamten Studienverlauf motorische Defizite, die nach diagnostischen Kriterien zur Diagnose eines manifesten MP führten (1,1 %). Diese Konversionsrate entspricht der Prävalenz des MP bei den >55jährigen, die mit 1-2 % berichtet wird (de Rijk et al., 1995; de Lau und Breteler, 2006a). Bei allen fünf Parkinson-Konvertierern ließen sich zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung Riechstörungen nachweisen, und dies zwei bis knapp acht Jahre bevor die motorischen Symptome der Erkrankung manifest wurden, und die Diagnose gestellt wurde. Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung wiesen alle deutlich niedrigere Riechtestleistungen auf als die gesunden Probanden (Mann-Whitney U-Test, $p < 0,001$). Dieses Ergebnis bestätigt eindrücklich die Argumentation, dass Riechstörungen ein Prodromalzeichen des Morbus Parkinson sein können (Haehner et al.,

2009). Die relative Risikoerhöhung des zukünftigen Erkrankens bei Vorliegen einer Riechstörung konnte dennoch statistisch basierend auf der Kohorte nicht berechnet werden, da keiner der Parkinson-Konvertierer keine Riechstörung bei BU hatte, also in einem Feld der Kreuztabellen die 0 vorkommt und so die Berechnung nicht möglich ist.

5. Wie lässt sich auf dem Boden dieser Fragen ein potenzieller Nutzen von Riechtestungen in der prämotorischen Diagnosestellung des Morbus Parkinson zusammenfassend beurteilen?

Die Beurteilung der Testmethode Riechen für die Erkennung eines zukünftigen M. Parkinson zeigte anhand ihrer Gütekriterien Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, dass mit einer Sensitivität von 100 % alle unsere Parkinson-Konvertierer im Test als richtig auffällig klassifiziert und erkannt wurden. Mit einem negativen prädiktiven Wert von 1,0 ist kein Parkinson-Patient mit der Testmethode als (falsch) gesund eingestuft worden. Demgegenüber steht jedoch die Spezifität von 62 %, die zeigt, dass nicht alle Gesunden auch als korrekt gesund anhand der Testmethode Riechstörung klassifiziert wurden. Es hat in der Kohorte Gesunde gegeben, die ebenfalls ein auffälliges Testergebnis hatten, aber nicht krank wurden. Eine hohe Prävalenz von Riechstörungen in der Allgemeinbevölkerung wirkt sich negativ auf die Spezifität des Testverfahrens aus (Fletcher et al., 2011). Dieses Problem findet sich in der Literatur auch für andere nicht-motorische Zeichen des MP, die prämotorisch vorkommen können und das Risiko für die zukünftige Entwicklung eines MP erhöhen. So sind depressive Symptome in bevölkerungsbasierten europäischen Studien bei >12 % der Untersuchten nachweisbar (Copeland et al., 2004). Dieser Prozentsatz überschreitet die Prävalenz des MP deutlich. Auch eine Obstipation ist mit einem Vorkommen von 17 – 25 % innerhalb der Bevölkerung als unspezifisch einzustufen (Peppas et al., 2008; Goldman und Postuma, 2014). Die diskutierten milden motorischen Zeichen im Sinne einer Verlangsamung oder eines asymmetrischen Bewegungsablaufes finden sich bei zunehmendem Alter sogar in 27 – 40 % der Gesunden (Louis und Bennett, 2007). Dies reduziert die Spezifität der einzelnen Zeichen deutlich. Die aufgezeigte eher geringe Spezifität der Riechtestung von 62 % wird durch die Ergebnisse der Honolulu-Asia-Aging-Study bestätigt (Ross et al., 2007). Die Krankheitswahrscheinlichkeit bei dem positiven Likelihood-Quotienten von 2,63 im Kollektiv erhöht sich um ca. 15-20 %, welche durchaus als relevante Erhöhung zu interpretieren ist, jedoch die Diagnose eines Prodromalstadiums alleinig nicht zulässt. Es werden somit noch weitere Informationen zur Diagnosestellung benötigt. Diese könnten im Rahmen eines Testbatterieansatzes erhoben werden (Berg et al., 2013). Die Kombination mehrerer prodromaler Zeichen und Risikomarker erhöht bei

gleichzeitigem Vorkommen potentiell die Spezifität. Dies wurde inzwischen zumindest für den Einsatz bei wissenschaftlichen Studien vorgeschlagen (Berg et al., 2015). In der vorliegenden Studie zeigte sich dies bei Kombination der Riechstörungen mit den diskreten motorischen Einbußen. Die Spezifität erhöhte sich von 62 % auf 98 %. Ebenso stieg der positive prädiktive Wert von 3 % auf 15 %. Der negative prädiktive Wert blieb nahezu konstant. Auch ist die Krankheitswahrscheinlichkeit bei einem positiven Likelihood-Quotienten von 16,11 im Kollektiv deutlich erhöht. Bereits ein $LQ+ > 10$ wird als überzeugende diagnostische Evidenz interpretiert. Somit sind zur Diagnosestellung grundsätzlich keine weiteren Informationen erforderlich.

Der Einsatz einer alleinigen Riechprüfung in der prämotorischen Diagnose des MP wird ferner deutlich limitiert durch den positiven prädiktiven Wert, der im Kollektiv nur 0,03 betrug. Dieser macht deutlich, dass bei einem unspezifischen Testergebnis, das auch in der gesunden Gruppe häufig vorkommt, die Vorhersagewahrscheinlichkeit einer seltenen Erkrankung (in der Kohorte 1,1 % Erkrankte) mithilfe dieser Testmethode gering ist. Selbst bei Vorliegen des positiven Testergebnisses Riechstörung ist die Wahrscheinlichkeit an der seltenen Erkrankung zu erkranken, somit immer noch äußerst gering. Der geringe positive prädiktive Wert ist unmittelbar auf die geringe Prävalenz der Erkrankung in der Stichprobe zurück zu führen. Diese entspricht jedoch der niedrigen Prävalenz des Morbus Parkinson innerhalb der Normalbevölkerung, sodass sich die Ergebnisse durchaus übertragen lassen auf eine Diskussion der Anwendung von Riechprüfungen als bevölkerungsbasierte Screening. Bei niedrigen Prävalenzen tendiert der positive prädiktive Wert gegen Null (Fletcher et al., 2011). Dieser lässt sich nur durch Anheben der Prävalenz bzw. der Prä-Test-Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen. Hier könnte die Riechtestung ein wichtiger Baustein sein, um größere populationsbasierte Risikountersuchungen durchzuführen und diese mit weiteren Markern zu kombinieren, um die Anzahl der Personen zu reduzieren, bei denen eine detailliertere weitergehende Diagnostik indiziert ist (Siderowf et al., 2012). Im Rahmen der Parkinson-at-Risk-Studie hat die Riechprüfung nach dieser Überlegung Einsatz gefunden, indem in einem großen Kollektiv nur diejenigen eingeschlossenen Teilnehmer weiteren Untersuchungen zugeführt wurden, die eine Riechstörung aufwiesen. Innerhalb dieser Gruppe ist das Risiko für einen MP höher als in der allgemeinen Bevölkerung, was den positiv prädiktiven Wert einer kombinierten Testmethode erhöht (Siderowf et al., 2012). Auch waren hier gezielt Verwandte von Parkinson-Patienten eingeschlossen worden, die primär ein 2- 4fach erhöhtes Erkrankungsrisiko haben (Marek und Jennings, 2009). Dieser Ansatz

wurde in unserer Kohortenstudie lediglich dadurch berücksichtigt, dass nur Erwachsene in einem Alter von >50 Jahren eingeschlossen wurden, weil die Inzidenz des MP mit zunehmendem Lebensalter steigt.

Einschränkend ist zu diskutieren, dass die qualitative Riechtestung Fehlermöglichkeiten in sich birgt. Sie ist von der Mitarbeit des Probanden abhängig, lässt sich bei anderen Ursachen einer Riechstörung wie Schädelhirntrauma in der Vorgeschichte, allergische oder infektiöse Rhinitis, Nikotinabusus und anatomischen Varianten nicht verwenden. Obgleich versucht wurde, durch eine gezielte Anamnese solche Einflussgrößen zu reduzieren, lässt es sich nicht sicher ausschließen, dass die genannten Gründe die Ergebnisse der Riechtestung beeinflussten. Der Vorteil der kurzen qualitativen Riechtestung liegt in der Kürze und Einfachheit der Untersuchung, die für eine Screening-Methode erforderlich ist. In einem solchen bevölkerungsbasierten Setting mit großen Probandenzahlen ist eine vorangehende ausführliche Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung oder zum Beispiel auch eine Bestätigung der Befunde durch eine extensive quantitative Riechtestung aufgrund des zeitlichen aber auch personellen Aufwandes nicht realisierbar.

Im Gegensatz zu Braak et al. (Braak et al., 2004), der von einer präsymptomatischen Phase des Morbus Parkinson sprach, ist zusammenfassend klar von einer prädiagnostischen oder besser prodromalen Phase auszugehen, in der durchaus klinische Symptome gefunden werden könnten, wenn gezielt nach diesen gesucht wird. Dies haben die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung eindrücklich untermauern können. Zuverlässige Biomarker für die Frühdiagnose des Morbus Parkinson sind allerdings aktuell weiterhin nicht vorhanden (Gerlach et al., 2012). Die alleinige Riechtestung kann dies in einem bevölkerungsbasierten Setting nicht erreichen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der weiteren Forschung in diesem Bereich.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Masaki KH, Launer LJ, Curb JD, White LR (2007) Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 : 1581–1586
2. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW (2001) Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 57 : 456–462
3. Anonymous (1832) Hospital reports: St. Thomas's Hospital-paralysis agitans. *London Medical Surgery Journal* 11 : 605–607
4. Ansari KA, Johnson A (1975) Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Journal of Chronic Diseases* 28 : 493–497
5. Ascherio A, Schwarzschild MA. (2016) The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet. Neurology* 15 : 1257–1272
6. Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L, Koller WC, Pahwa R. (2000) Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 54 : S7
7. Barbeau A, Sourkes TL., Murphy GF (1962) Les catecholamines dans la maladie de Parkinson. In: de Ajuriaguerra J (ed.) *Monoamines et systeme nerveux centrale*. Paris, George, Geneve and Masson 247–262
8. Berg D (2016) Krankheiten der Basalganglien. In: Hacke W (ed.): *Neurologie*. Berlin, Heidelberg, Springer, 589–623
9. Berg D, Godau J, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Lerche S, Stockner H, Gaenslen A, Mahlkecht P, Huber H, Srulijes K et al. (2013) The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 20 : 102–108
10. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L, Lang AE, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W14, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G (2015) MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 30 (12) : 1600–11

11. Berg D, Seppi K, Liepelt I, Schweitzer K, Wollenweber F, Wolf B, Dillmann U, Stockner H, Godau J, Kiechl S, Gaenslen A et al. (2010) Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 : 1464–1469
12. Biggerstaff B (2000) Comparing diagnostic tests: a simple graphic using likelihood ratios. *Statistics in Medicine* 2000; 19 (5) : 649–663
13. Birkett EL, Poland A (1853) *Guy's hospital reports*. John Churchill, London
14. Birkmayer W, Hornykiewicz O (1961) Der L-Dioxyphenylalanineffekt bei der Parkinson-Akinese. *Wiener Klinische Wochenschrift* 73 : 787–788
15. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research* 318 : 121–134
16. Carlsson A (1993) Thirty years of dopamine research. *Advances in neurology* 60 : 1–10.
17. Casjens S, Eckert A, Woitalla D, Ellrichmann G, Turewicz M, Stephan C, Eisenacher M, May C, Meyer HE, Bruning T, Pesch B (2013) Diagnostic value of the impairment of olfaction in Parkinson's disease. *PLOS One* 8 : e64735
18. Cavaco S, Goncalves A, Mendes A, Vila-Cha N, Moreira I, Fernandes J, Damasio J, Teixeira-Pinto A, Bastos Lima A (2015) Abnormal Olfaction in Parkinson's Disease Is Related to Faster Disease Progression. *Behavioural Neurology* 2015 : 976589
19. Charcot JM (1881) Paralyse agitante, tremblement senile, sclerose en plaque. *Gazette des Hopitaux Paris* 54 : 98–100
20. Chen W, Tan Y, Hu Y, Zhan W, Wu L, Lou Y, Wang X, Zhou Y, Huang P, Gao Y, Xiao Q, Chen S (2012) Combination of olfactory test and substantia nigra transcranial sonography in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a pilot study from China. *Translational Neurodegeneration* 1 : 25
21. Cooke J (1820) *A treatise on nervous disease*. Longman, London
22. Copeland JR, Beekman AT, Braam AW, Dewey ME, Delespaul P, Fuhrer R, Hooijer C, Lawlor BA, Kivela SL, Lobo A, Magnusson H, Mann AH, Meller I, Prince MJ, Reischies F, Roelands M, Skoog I, Turrina C, de Vries MW, Wilson KC (2004) Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry* 3 : 45-49

23. Daum RF, Sekinger B, Kopal G, Lang CJ (2000) Riechprüfung mit "sniffin' sticks" zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Der Nervenarzt* 71 : 643–650
24. De Lau LM, Breteler MM (2006a) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 5 : 525–535
25. De Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM (2006b) Subjective complaints precede Parkinson disease: the Rotterdam study. *Archives of neurology* 63(3) : 362–365
26. De Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meche FG, Hofman A (1995) Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 45 : 2143–2146
27. Doty RL, Bromley SM, Stern MB (1995) Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration : A Journal for Neurodegenerative Disorders, Neuroprotection, and Neuroregeneration* 4 : 93–97
28. Doty RL, Deems DA, Stellar S (1988) Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38 : 1237–1244
29. Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI (1992) Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55 : 138–142
30. Double KL, Rowe DB, Hayes M, Chan DK, Blackie J, Corbett A, Joffe R, Fung VS, Morris J, Halliday GM (2003) Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Archives of neurology* 60(4) : 545–549
31. Ehringer H, Hornykiewicz O (1960) Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Wiener Klinische Wochenschrift* 38 : 1236–1239
32. El Agnaf OM, Jakes R, Curran MD, Wallace A (1998) Effects of the mutations Ala 30 to Pro and Ala 53 to Thr on the physical and morphological properties of α -synuclein protein implicated in Parkinson's disease. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 440 : 67–70
33. Elliotson J (1827) On the Medical Properties of the Subcarbonate of Iron. *Medico-Chirurgical Transactions* 13 : 232–253

34. Elliotson J (1829) On the use of the Subcarbonate of Iron in Tetanus. *Medico-Chirurgical Transactions* 15 : 161–176
35. Elliotson J (1830) Clinical lecture on paralysis agitans. *Lancet* : 119–123
36. Elliotson J (1831) Clinical lecture. *Lancet* : 289–297
37. Elliotson J (1833) Lectures on the theory and practice of medicine: diseases of the head and nervous system. *London Medical Gazette* 5 : 433–537
38. Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (1987) Recent developments in Parkinson's Disease. Macmillan Health Care Information, Florham Park
39. Fletcher RH, Fletcher SW, Haerting J (eds.) (2011) *Klinische Epidemiologie. Grundlagen und Anwendung*. Bern, Huber
40. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12 : 189–198
41. Fredenburg RA, Rospighosi C, Meray RK, Kessler J, Lashuel HA, Elizer D, Lansbury PT (2007) Jr The impact of the E46K mutation on the properties of α -synuclein, its monomeric and oligomeric states. *Biochemistry* 46 : 7107–7118
42. Fullard ME, Tran B, Xie SX, Toledo JB, Scordia C, Linder C, Purri R, Weintraub D, Duda JE, Chahine LM, Morley JF (2016) Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 25 : 45–51
43. Gerlach M, Dietmaier O, Götz W, Laux G, Reichmann H, Riederer P, Storch A (2007) *Die Parkinson-Krankheit. Grundlagen, Klinik, Therapie*. Wien
44. Gerlach M, Maetzler W, Broich K, Hampel H, Rems L, Reum T, Riederer P, Stoffler A, Streffer J, Berg D (2012) Biomarker candidates of neurodegeneration in Parkinson's disease for the evaluation of disease-modifying therapeutics. *Journal of Neural Transmission* 119 : 39–52
45. Gibson M (1839) On spinal irritation. *Lancet* : 567–571
46. Goldman JG, Postuma R (2014) Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* 27 : 434–441
47. Good JM (1824) *The study of medicine with a physiological system of nosology*. Bennett and Walton, Philadelphia

48. Good JM (1829) *The study of medicine*, Vol. 4. Thomas and George Underwood, London
49. Gowry TC (1831) Case of paralysis agitans intermittens. *Lancet* : 651
50. Graves RJ (1843) *A system of clinical medicine*. Fannin, Dublin
51. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T (2009) Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders* 15 : 490–494
52. Hall M (1838) *Lectures on the theory and practice of medicine*. *Lancet* : 41
53. Hall M (1841) *On the diseases and derangements of the nervous system*. H. Bailliere, London
54. Ham JH, Lee JJ, Sunwoo M, Hong JY, Sohn YH, Lee PH (2016) Effect of olfactory impairment and white matter hyperintensities on cognition in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 24 : 95–99
55. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M (2017) Dementia in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*
56. Hartmann A, Oertel, WH (1999) Analysis of the motor disorder in Parkinson's disease. In: LeWitt PA, Oertel WH (eds.): *Parkinson's disease. The treatment options*. London, Martin Dunitz, 39–50
57. Hawkes CH (2008) The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 23(13) : 1799–1807
58. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE (1997) Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 62 : 436–446
59. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 23(6) : 837–844
60. Herting B (2010) Riechstörungen in der Früh- und Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 78 : 483-9
61. Herting B, Bietenbeck S, Scholz K, Hahner A, Hummel T, Reichmann H (2008) Riechstörungen bei Morbus Parkinson. Ein neues Kardinalsymptom mit Relevanz für die Früh- und Differenzialdiagnose? *Der Nervenarzt* 79 : 175–184

62. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R (2007) How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*, 68 : 326–337
63. Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 17(5) : 427–442
64. Huang D (2011) *An Annotated Translation of Huang Di’s Inner Classic – Basic Questions*, Übersetzt von PU Unschuld, H Tessenow, Berkeley, Los Angeles
65. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ (1992) What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 42 : 1142–1146
66. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ (1993) A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of Neurology* 50 : 140–148
67. Huisman E, Uylings HBM, Hoogland PV (2004) A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 19 : 687–692
68. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G (2001) Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* 110 : 976–981
69. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, Sanchez-Valle R, Vilaseca I, Lomena F, Vilas D, Llado A et al. (2013) Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet. Neurology* 12 : 443–453
70. Jaeschke R, Guyott G., Sackett, DL (1994) *Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients?* *Journal of the American Medical Association* 271(5) : 389-391
71. Kessler, II (1978) Parkinson's disease in epidemiologic perspective. *Advances in neurology* 19 : 355–384.
72. Kuhn M, Abolmaali N, Smitka M, Podlessek D, Hummel T (2016) Riechstörungen. Update zur Diagnostik und Therapie. *HNO* 64 : 517–529

73. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR (2003) Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 18(4) : 414-418
74. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C (2008) The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 : 777–783
75. Liepelt I, Behnke S, Schweitzer K, Wolf B, Godau J, Wollenweber F, Dillmann U, Gaenslen A, Di Santo A, Maetzler W, Berg D (2011) Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiology of Aging* 32 : 1599–1606
76. Lopez Hernandez N, Garcia Escriva A, Shalabi Benavent M (2015) Diagnostic value of combined assessment of olfaction and substantia nigra hyperechogenicity for Parkinson's disease. *Neurologia* 30 : 496–501
77. Louis ED (1997) The shaking palsy, the first forty-five years: a journey through the British literature. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 12 : 1068–1072
78. Louis ED, Bennett DA (2007) Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 22 : 1681–1688
79. Mahlknecht P, Pechlaner R, Boesveldt S, Volc D, Pinter B, Reiter E, Muller C, Krismer F, Berendse HW, van Hilten JJ, Wuschitz A et al. (2016) Optimizing odor identification testing as quick and accurate diagnostic tool for Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 31 : 1408–1413
80. Marek K, Jennings D (2009) Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology* 72 Suppl2 : S21–26
81. Mizuno Y, Saitoh T, Sone N (1987a) Inhibition of mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase activity by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 143 : 294–299
82. Mizuno Y, Saitoh T, Sone N (1987b) Inhibition of mitochondrial α -ketoglutarate dehydrogenase by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 143 : 971–976

83. Mizuno Y, Hattori N, Kubo S, Sato S, Nishioka K, Hatano T, Tomiyama H, Funayama M, Machida Y, Mochizuki H (2008) Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 363 : 2215–2227
84. Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T. (2002a) Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *Journal of Neural Transmission* 109 : 805–811
85. Müller A, Müngersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T (2002b) Olfactory function in parkinsonian syndromes. *Journal of Clinical Neuroscience* 9 : 521–524
86. Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG (2001) Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 104 : 380-386
87. Olanow CW, Obeso JA (2012) The significance of defining preclinical or prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 : 666–669
88. Paget GE (1855) Case of involuntary tendency to fall precipitately forwards: with remarks. *Medical Times Gazette* : 218–219
89. Parkinson J (1817) *An essay on the shaking palsy*. Whittingham and Rowland, London
90. Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, Falagas ME (2008) Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 8 : 5
91. Pewsner D , Bleuer JP , Bucher HC , Battaglia M , Jüni P , Egger M (2001) Der Intuition auf der Spur? Das Bayes'sche Theorem und die Diagnostik in der Grundversorgung. *Swiss Medical Forum* 3 : 41–52
92. Poewe W, Gerstenbrand F (1986) Clinical subtypes of Parkinson disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 136 : 384–387
93. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW (2004) Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 56 : 173–181

94. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 30(12) : 1591–1601
95. Postuma RB, Montplaisir J. (2009) Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism Related Disorders* 15 Suppl 3 : 105–109
96. Postuma RB, Gagnon J, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY (2011) Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of Neurology* 69 : 811–818
97. Reynolds JR (1855) Dr. Paget's case of disease in the crura cerebri. *Medical Times Gazette* : 218–219
98. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR (2008) Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 63 : 167–173
99. Rubinsztein RC (2006) The role of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. *Nature* 443 : 780–786
100. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, Bharucha AE, Rocca WA (2009) Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 73(21) : 1752–1758
101. Schwarzer G, Türp JC, Antes G (2002) Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio) - Alternative zu Sensitivität und Spezifität. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 57 (12) : 660–661.
102. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA (2000) Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 15(4) : 669–677
103. Siderowf A, Jennings D, Eberly S, Oakes D, Hawkins KA, Ascherio A, Stern MB, Marek K (2012) Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 : 406–412

104. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee AMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M (1997) α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388 : 839–840
105. Tanaka K, Suzuki T, Hattori N, Mizuno Y (2004) Ubiquitin, proteasome and Parkin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1695 : 235–247
106. Thompson JB (1842) "Chorea sancti viti", with cases and observations. *Lancet* : 616–618
107. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, Wolters EC (2001) Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 16 : 41–46
108. Todd RB (1833) Paralysis. In: Forbes J (eds.): *Cyclopaedia of practical medicine*, Vol. 3. London, Sherwood, Gilbert and Piper, 259–260
109. Vieregge P, Körtke D, Meyer-Bornsen C (1994) Ärztliche Betreuung und soziale Situation älterer Parkinson-Patienten. *Zeitschrift für Gerontologie* 27 : 260–269
110. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. (2005) Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 15 : 473–490
111. Watson T (1872) *Lectures on the principles and practice of physic delivered at King's College*. Henry C. Lea, London
112. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N. (1995) Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica* 91 : 274–250
113. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Firbank MJ, Nombela C, Winder-Rhodes S, Evans JR, Rowe JB, Mollenhauer B et al. (2014) Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: The ICICLE-PD Study. *Neurology* 82 : 308–316
114. Yeragani VK, Tancer M, Chokka P, Baker GB (2010) Arvid Carlsson and the story of dopamine. *Indian Journal of Psychiatry* 52 : 87–88
115. Zach H, Walter U, Liepelt-Scarfone I, Maetzler W (2017) Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Neue Kriterien*. *Der Nervenarzt* 88 : 356–364

7. Publikationen

Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlke 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. (2013) Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 28(2) : 216-219. doi: 10.1002/mds.25192. Epub 2012 Oct 31.

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.

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

Meiner Mutter und Großmutter danke ich für die Ermöglichung des Medizinstudiums.

Zuletzt möchte ich meiner Freundin Martina für das Korrekturlesen sowie die persönliche Unterstützung danken.

9. Lebenslauf

10. Anhang

10.1 Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
BDI	Beck Depression Inventar
BU	Baselineuntersuchung
bzw.	beziehungsweise
DAT-Szintigraphie	Dopamintransporter-Szintigraphie
et al.	lat. et alii
FU1	erste Folgeuntersuchung
FU2	zweite Folgeuntersuchung
Hz.	Hertz
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
LQ+	positiver Likelihood-Quotient
L-Dopa	Levo-Dopamin
MMST	Mini-Mental Status-Test
MP	Morbus Parkinson
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
NPV	negativer prädiktiver Wert
PPV	positiver prädiktiver Wert
PRIPS	Prospective validation of risk markers for the development of idiopathic Parkinson's disease
REM	engl. Rapid Eye Movement
Std.abw.	Standardabweichung

SN	Substantia nigra
SN+	Hyperechogenität der Substantia nigra
TCS	transkranieller Sonographie
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale

10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologische sowie pathogenetische Faktoren	10
Abbildung 2: Geruchstest „Sniffin´ Sticks“	19
Abbildung 3: Entwicklung der Probandenstichprobe von der Baseline-Untersuchung über die erste bis zur zweiten Follow up-Untersuchung	24
Abbildung 4: Ergebnisse der Testung der Baseline-Variablen Riechprüfung, UPDRS-III und Alter zwischen gesunden Probanden und Parkinson-Konvertierern.....	34

10.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Richtige Lösungen im Sniffin´ Sticks Geruchstest.	18
Tabelle 2:	Deskriptive Kennwerte des Sniffin´ Sticks Test zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (BU).	25
Tabelle 3:	Deskriptive Kennwerte der UPDRS-III zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (BU).	26
Tabelle 4:	Anzahl der Probanden mit auffälligem UPDRS-III-Ergebnis zum Zeitpunkt der BU.	27
Tabelle 5:	Armschwingen in der Baseline-Untersuchung.	27
Tabelle 6:	Anzahl der Probanden, die bis zum Zeitpunkt der FU2 eine Parkinson-Erkrankung entwickelten („ja“), als „Parkinson-Konvertierer“ bezeichnet.	28
Tabelle 7:	Übersicht über die Sniffin´ Sticks-Ergebnisse der Parkinson-Konvertierer im Verlauf der Studie. * klinische Präsentation im Rahmen der Untersuchung führte zur Diagnose Morbus Parkinson. - nicht weiter teilgenommen, da Diagnose Morbus Parkinson bereits gestellt. Kursiv gesetzte Werte entsprechend einem pathologischen Befund.	29
Tabelle 8:	Übersicht über die UPDRS-III-Ergebnisse der Parkinson-Konvertierer im Verlauf der Studie. * klinische Präsentation im Rahmen der Untersuchung führte zur Diagnose Morbus Parkinson. - nicht weiter teilgenommen, da Diagnose Morbus Parkinson bereits gestellt.	30
Tabelle 9:	Spearman-Korrelations-Koeffizienten zwischen dem quantitativen Ergebnis der Riechprüfung (richtig erkannte Stifte) und dem Alter sowie der UPDRS-III-Punktzahl zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung	31
Tabelle 10:	Spearman-Korrelations-Koeffizienten zwischen dem Ergebnis der Riechprüfung in der BU und der UPDRS-III zum Zeitpunkt der FU1 und FU2.	32
Tabelle 11:	Durchschnittliche Anzahl der richtig erkannten Stifte im Sniffin´ Sticks Test zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung, aufgeschlüsselt nach gesunden Probanden und Parkinson-Konvertierern.	33
Tabelle 12:	Kreuztabelle der Klassifizierung der Riechprüfung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und der Parkinson-Konvertierer.	35
Tabelle 13:	Umformulierung der Kreuztabelle zur Berechnung diagnostischer Parameter für das Vorliegen von Riechstörungen bei Baseline-Untersuchung.	36
Tabelle 14:	Grobe Einteilung der Effizienz eines diagnostischen Tests.	38

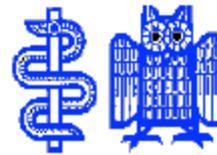
Tabelle 15: Kreuztabelle der Klassifizierung des kombinierten Ergebnisses von Riechprüfung und motorischer Untersuchung (UPDRS-III) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und der Parkinson-Konversion.	39
Tabelle 16: Umformulierung der Kreuztabelle zur Berechnung diagnostischer Parameter für das Vorliegen von Riechstörungen und motorischen Defiziten bei Baseline-Untersuchung.	40

10.4 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

10.5 Anamnesebogen

Universität des Saarlandes

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



Neurologische Universitätsklinik
Gebäude 90 - 66421 Homburg/Saar

Informationsblatt zur Ultraschall-Querschnittsuntersuchung

Sehr geehrte(r)

Sie hatten sich freundlicherweise für eine Ultraschallquerschnittsuntersuchung zur Verfügung gestellt. Aus früheren Untersuchungen wissen wir, dass es Menschen gibt, die im Ultraschall Auffälligkeiten haben, wie sie bei neurologischen Erkrankungen (z.B. Parkinsonsche Erkrankung, Depression, dystone Bewegungsstörungen) auftreten, ohne aber an diesen Krankheiten zu leiden. Wir möchten mit den folgenden Untersuchungen der Frage nachgehen, bei wie vielen Menschen solche Auffälligkeiten zu finden sind und ob diese Menschen eine Veranlagung aufweisen, solche Krankheiten zu entwickeln. Ziel der Untersuchung ist es die Krankheiten besser zu verstehen und langfristig einem Auftreten vorzubeugen.

Die Untersuchung setzt sich aus sechs Teilen zusammen: einer Ultraschalluntersuchung, einem Riechtest, einer Gedächtnistestung, einer Prüfung Ihrer Beweglichkeit, sowie einer kurzen neurologischen Untersuchung und einer Blutentnahme. Bei der Ultraschalluntersuchung wird eine Sonde auf die Schläfe gesetzt und so sonographisch das Gehirn abgebildet. Diese Untersuchung ist mit keinerlei Strahlenbelastung verbunden. Die Blutentnahme soll mitunter der Frage nachgehen, ob Stoffwechselstörungen oder gar erbliche Faktoren zur der Ausbildung neurologischer Krankheitsbilder beitragen. Die anderen Untersuchungen testen verschiedene Funktionen, wiederum ohne Nebenwirkungen. Diese Untersuchungen dauern etwa eine Stunde. Es ist geplant, diese Untersuchung in einigen Jahren zu wiederholen.

Ein unmittelbarer Nutzen von dieser Untersuchung ist für Sie zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu erwarten. Die Untersuchung ist freiwillig, sie können jederzeit von weiteren Untersuchungen zurücktreten. Die Auswertung Ihrer Daten erfolgt in verschlüsselter Form in unserem Hause oder bei Kooperationspartnern unseres Hauses, so dass die Auflagen des persönlichen Datenschutzes für wissenschaftliche Untersuchungen erfüllt sind. Eine Weitergabe personenbezogener Daten ist deshalb nicht möglich.

Sollten Sie mit dieser Untersuchung einverstanden sein, möchten wir Sie bitten, diesen Bogen zu unterschreiben.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Ich erkläre, dass ich dieses Informationsblatt gelesen und verstanden habe. Evtl. auftretende Fragen wurden

durch..... zufriedenstellend beantwortet. Ich bin mit den oben angegebenen Untersuchungen einverstanden.

Ort, Datum

Name Proband

Name:.....
 Vorname:.....
 Geb.-Datum:.....
 Strasse:.....
 Ort:.....
 Tel: Festnetz:.....
 Mobil:.....
 Arbeitgeber:.....
 Tel.- Arbeitg.:.....

Medizinischer Hintergrund (ZUTREFFENDES BITTE ANKREUZEN)

1. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ?

2. Leiden Sie an Verdauungsproblemen?..... Ja / Nein
 Welcher Art?..... Verstopfung / Durchfall / beides
 Seit wann?..... _____
3. Leiden Sie an evt. Vorerkrankungen?
 (Bluthochdruck, Zucker, Herzprobleme, schwere Infektionen o.ä.)..... Ja / Nein
 Welche?..... _____

4. Sind Sie in Ihren Bewegungen eingeschränkt?..... Ja / Nein
5. Haben Sie Gedächtnisstörungen?..... Ja / Nein
6. Wurde bei Ihnen jemals die Diagnose einer Depression gestellt?..... Ja / Nein
7. Wurden Sie jemals psychiatrisch behandelt ?..... Ja / Nein
8. Sind Sie Raucher/-in? (falls ja: Anzahl Zigaretten/ Tag: _____) Ja / Nein
9. Wieviel Alkohol trinken Sie pro Tag? _____
10. Gibt oder gab es in Ihrer Familie Mitglieder mit Hirnleistungs-
 störungen (z.B. Mongoloismus, Demenz, etc.)?..... Ja / Nein
11. Gibt es bei Ihnen andere sogenannte Familienkrankheiten? (Welche?)..... Ja / Nein

10.6 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 „Poker Gesicht“ 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. Rigidität: (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 auszusteigen)

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. Haltusstabilität: (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 Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.

3 – Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.

4 – Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

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)