

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Storch

Klinische Studie zu Risikoindikatoren des idiopathischen Parkinson-Syndroms bei Patienten mit malignem Melanom

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock



vorgelegt von

Elise Heilmann, geboren in Bad Frankenhausen

aus Röbel/Müritz

Rostock, 2016

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Walter,
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Gerd Gross,
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universität Rostock
3. Gutachter: PD Dr. med. Florian Connolly,
Neurologische Klinik und Poliklinik, Charité Universität Berlin

Datum der Einreichung: 27. Juli 2016

Datum der Verteidigung: 17. Mai 2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|---------------|
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Allgemeine Einleitung | 1 |
| 1.2 Malignes Melanom | 2 |
| 1.2.1 Epidemiologie | 2 |
| 1.2.2 Klassifikation | 2 |
| 1.2.3 Diagnose | 4 |
| 1.2.4 Therapie | 4 |
| 1.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom | 6 |
| 1.3.1 Epidemiologie | 6 |
| 1.3.2 Klassifikation | 6 |
| 1.3.3 Pathogenese | 6 |
| 1.3.4 Diagnose | 7 |
| 1.3.5 Therapie | 8 |
| 1.4 Epidemiologische Zusammenhänge zwischen malignem Melanom und idiopathischem Parkinson-Syndrom | 8 |
| 1.5 Hirnsonografie..... | 9 |
| 1.6 Aufgabenstellung..... | 11 |
| 2 Patienten und Methoden..... | 12 |
| 2.1 Patientenkollektiv (Ein- und Ausschlusskriterien) | 12 |
| 2.2 Kontrollgruppe..... | 13 |
| 2.3 Studiendesign und Statistik | 13 |
| 2.4 Klinische Testbatterie | 14 |
| 2.4.1 Allgemeine Anamnese..... | 14 |
| 2.4.2 Dermatologische Anamnese | 14 |
| 2.4.3 Labordiagnostik..... | 14 |
| 2.4.4 Obstipation | 15 |
| 2.4.5 Beck-Depressions-Inventar | 15 |
| 2.4.6 Non-Motor Symptoms Questionnaire..... | 15 |
| 2.4.7 Unified Parkinson´s Disease Rating Scale | 15 |
| 2.4.8 Fingertapping-Test..... | 16 |
| 2.4.9 Riechtestung | 16 |
| 2.4.10 Farbschtest..... | 17 |
| 2.4.11 Transkranielle Hirnsonografie | 17 |

| | |
|--|---------------|
| 3 Ergebnisse | 20 |
| 3.1 Patientencharakteristiken..... | 20 |
| 3.2 Testergebnisse der Melanompatienten und gesunden Kontrollen | 20 |
| 3.3 Korrelation hirnschonografischer Befunde mit dem Hauttyp..... | 25 |
| 3.4 Analyse der Melanompatienten | 25 |
| 3.4.1 Einfluss einer Immuntherapie bei Melanompatienten | 25 |
| 3.4.2 Befunde bei Melanompatienten mit und ohne Substantia nigra-Hyperechogenität | 26 |
| 3.4.3 Unterschiede der Melanom-Subtypen..... | 29 |
| 3.5 Interraterreliabilität | 30 |
| 4 Diskussion | 31 |
| 4.1 Repräsentativität der Stichprobe | 31 |
| 4.2 Methoden | 31 |
| 4.3 Risikoindikatoren..... | 33 |
| 4.4 Pathogenese..... | 36 |
| 4.5 Schlussfolgerungen | 41 |
| 5 Zusammenfassung | 42 |
| 6 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis..... | 43 |
| 7 Literaturverzeichnis..... | 44 |
| Anhang | 61 |
| Thesen..... | 61 |
| Selbstständigkeitserklärung | 62 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| AHM | Aderhautmelanom |
| ALM | akrolentiginöses Melanom |
| BDI | Beck Depression Inventory (Beck Depressionsinventar) |
| CM | kutanes Melanom |
| CRP | C-reaktives Protein |
| FMHT | Farnsworth Munsell 100-Hue Test |
| IPS | Idiopathisches Parkinson-Syndrom |
| LMM | Lentigo-maligna-Melanom |
| MM | Malignes Melanom |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| NM | noduläres Melanom |
| NMSQuest | Non-motor Symptoms Questionnaire |
| PS | Parkinson-Syndrom |
| SN | Substantia nigra |
| SN+ | SN-Hyperechogenität |
| SS-12 | Sniffin' Sticks-Test |
| SSM | superfiziell spreitendes Melanom |
| TCS | Transkranielle Hirnsonografie |
| UPDRS | Unified Parkinson`s Disease Rating Scale |

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Es existiert ein Zusammenhang zwischen dem Risiko für das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) und dem Risiko für das maligne Melanom (MM).^{1,2} Die erhöhte Inzidenz von MM bei Patienten mit IPS wurde bereits in vielen Studien belegt. Auch das gehäufte Auftreten eines MM vor Beginn des IPS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ist mit einer Odds Ratio von etwa 1.5 bestätigt worden.^{1,3,4,5} Die Pathogenese dieser Korrelation ist bisher nicht eindeutig geklärt.⁶⁻⁸ Vorgeschlagen wurden gemeinsame zentrale und periphere Melanogenesemechanismen,⁹ ein veränderter α -Synuclein-Stoffwechsel⁸ sowie eine verringerte Dopaminsynthese bzw. eine fehl-regulierte Steuerung der Dopamineffekte.¹⁰ Ein Zusammenhang zwischen Parkinson-assoziierten Allelen und dem Melanomrisiko¹¹ oder zwischen genetischen Dispositions-Loci für die Hautpigmentierung bzw. für MM und dem Risiko für das IPS konnte nicht belegt werden.¹²

Bereits Jahre vor Ausbruch des IPS liegt das hierfür charakteristische, abnorm vergrößerte Echosignal (Hyperechogenität) der Substantia nigra (SN) vor, das mittels transkranieller Sonografie (TCS) detektiert wird.¹³⁻¹⁸ Daher stellt die TCS eine gute Methode für das Screening auf ein erhöhtes Parkinsonrisiko dar. Sie hat insbesondere ein gutes Auflösungsvermögen echogener tiefer Hirnstrukturen, was insbesondere die Beurteilung von Hirnstamm und Basalganglien ermöglicht.¹⁹

Zudem ist bekannt, dass dem motorischen Stadium des IPS, bei dem mit den aktuell gültigen Kriterien die Diagnose gestellt werden kann, verschiedene nicht-motorische und subtile motorische Symptome vorausgehen (prädiagnostisches Stadium).^{4,20-22}

Diagnostisch hochspezifisch für das frühe IPS sind die asymmetrische motorische Verlangsamung, die idiopathische Hyposmie und die SN-Hyperechogenität, wenn zwei oder alle drei dieser Befunde vorhanden sind.²²⁻²⁴

Eine Studie zu klinischen Risikomarkern des IPS bei Patienten mit MM ist bisher nur bezüglich der SN-Hyperechogenität durchgeführt worden.²⁵ Weitere Parkinson-Prodromi bei Melanompatienten wurden bislang nicht untersucht.

1.2 Malignes Melanom

1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der Melanome wurde nach Angaben des Robert-Koch-Instituts im Jahr 2012 auf 20.820 geschätzt, die Zahl der Todesfälle auf 2875.²⁶ Eine signifikante Erhöhung des Melanomrisikos entsteht besonders durch eine intermittierende Exposition gegenüber hohen UV-Dosen. Bei hellhäutigen, UV-empfindlichen Menschen (Hauttyp I und II nach Fitzpatrick) ist die Inzidenz des Melanoms deutlich erhöht. Außerdem stellen Personen mit ≥ 100 melanozytären Nävi, einem atypischen Nävus-syndrom, einer positiven Familienanamnese (mindestens zwei Verwandte ersten Grades) oder einem malignen Melanom in der Vorgeschichte eine Risikogruppe dar. Screening-Untersuchungen dieser Risikopopulation sind sinnvoll und können signifikant Gesundheitskosten reduzieren.^{27,28}

1.2.2 Klassifikation

Standard für die histopathologische Klassifikation ist die aktuelle AJCC-Klassifikation 2009. Sie beinhaltet die Tumordicke nach Breslow als wichtigsten prognostischen Faktor in den Primärstadien, Ulzeration sowie Mitoserate. Im Unterschied zur vorangegangenen Klassifikation ist die Bestimmung des Clark-Levels (Eindringtiefe) für die Einteilung nicht mehr relevant.^{29,30} Wie gewohnt erfolgt außerdem das histologische Staging nach der TNM-Klassifikation und die Einteilung in AJCC-Stadien (American Joint Committee on Cancer) 0 bis IV (Tabelle 1). Klinisch und histologisch wird in der WHO-Klassifikation zwischen vier Melanomtypen unterschieden: superfiziell spreitendes (SSM), noduläres (NM), Lentigo-maligna-Melanom (LMM) und akrolentiginöses Melanom (ALM). Daneben existieren seltene histologische Varianten wie das spitzoide, das nävoide sowie das desmoplastische bzw. neurotrope Melanom. Eine gesonderte Stellung nimmt das Aderhautmelanom (AHM) ein.

Tabelle 1. AJCC-Klassifikation des Melanoms (2009)

| Stadium | Primärtumor | Lymphknoten | Fernmetastasen |
|-------------|--|---|--|
| 0 | Tis (Melanoma in situ) | N0 | M0 |
| IA | T1a: $\leq 1,0$ mm, ohne Ulzeration und Mitoserate $< 1/\text{mm}^2$ | N0 | M0 |
| IB | T1b: $\leq 1,0$ mm mit Ulzeration oder Mitoserate $\geq 1/\text{mm}^2$ T2a: 1,01 – 2,0 mm ohne Ulzeration | N0 | M0 |
| IIA | T2b: 1,01 – 2,0 mm mit Ulzeration T3a: 2,01 – 4,0 mm ohne Ulzeration | N0 | M0 |
| IIB | T3b: 2,01 – 4,0 mm mit Ulzeration T4a: > 4 mm ohne Ulzeration | N0 | M0 |
| IIC | T4b: > 4 mm mit Ulzeration | N0 | M0 |
| IIIA | T1-4a | N1a: 1 LK mit Mikrometastase N2a: 2-3 LK mit Mikrometastasen | M0 |
| IIIB | T1-4a T1-4b T1-4a/b | N1b: 1 LK mit Makrometastase N2b: 2-3 LK mit Makrometastasen N1a: 1 LK mit Makrometastase N2a: 2-3 LK mit Makrometastasen N2c: in Transit - / Satelliten – Metastase ohne LK Befall | M0 |
| IIIC | T1-4b jedes T | N1b: 1 LK mit Makrometastase N2b: 2-3 LK mit Makrometastasen N2c: in Transit - / Satelliten - Metastase ohne LK Befall N3: ≥ 4 LK, oder verbackene LK oder Satelliten oder In-transit-Metastasen mit LK-Beteiligung | M0 |
| IV | jedes T | jedes N | M1a: Haut, subkutan oder Lymphknoten M1b: Lunge M1c: alle anderen Organmetastasen oder erhöhte LDH |

LDH – Laktatdehydrogenase, LK – Lymphknoten

1.2.3 Diagnose

Diagnostik und Therapie sollten leitliniengerecht erfolgen (S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ Version 1.1 - Februar 2013 AWMF-Register-Nummer: 032-024OL). Die Inspektion, insbesondere mit dem Dermatoskop, dient dem Stellen einer Verdachtsdiagnose.³¹ Bei abklärungsbedürftigem Befund erfolgt mit kleinem Sicherheitsabstand von etwa 2mm die Exzisionsbiopsie bis in das subkutane Fettgewebe mit anschließender histologischer Aufarbeitung.³²⁻³⁴ Ab Tumorstadium IB wird die lokoregionäre Lymphknoten-Sonografie empfohlen.³⁵ Fakultativ kann der Tumormarker S100B bei der Primärdiagnose von asymptomatischen Patienten bestimmt werden.³⁶ Ab einer Tumordicke von 1mm sollte die Exstirpation des Wächterlymphknotens durchgeführt werden.³⁷⁻³⁹ Zusätzlich werden ab Stadium III schnittbildgebende Verfahren, vor allem das PET/CT, zur Ausbreitungsdiagnostik empfohlen.⁴⁰ Die Ganzkörper-CT gehört bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines MM nicht zur Standarddiagnostik.⁴⁰⁻⁴³ Die MRT hat größte Genauigkeit zur Detektion von Hirnmetastasen. Als Tumormarker kann zusätzlich LDH in Betracht gezogen werden.⁴⁴ Ab Stadium IIIB sollte auf Mutationen von BRAF und c-kit getestet werden. Zur Ausbreitungsdiagnostik im Stadium IV (bei Fernmetastasen) kommen neben der Abdomen-Sonografie auch Ganzkörper-CT, PET/CT und die Skelettszintigrafie hinzu.^{45,46}

Das AHM wird meist rein klinisch-bildgebend mittels Ophthalmoskopie und Ultraschall sowie ggf. Fluoreszenzangiografie oder MRT diagnostiziert. Eventuell kann eine Feinnadelbiopsie erfolgen.^{47,48}

1.2.4 Therapie

Je nach Melanomsubtyp und Tumordicke sowie Lage des Melanoms wird über den endgültigen lateralen Sicherheitsabstand entschieden.⁴⁹ Die Exzision nach kaudal erfolgt bis zur Faszie.⁵⁰ Die primäre Radiotherapie wird bei inoperablen LMM eingesetzt. Zur lokalen Kontrolle bei inoperablen R1- oder R2-resezierten Primärtumoren bzw. zur Bestrahlung von Fernmetastasen wird die postoperative Radiotherapie empfohlen.⁵¹⁻⁵⁷ Die elektive Lymphadenektomie (LAD) wird beim Melanom nicht

empfohlen. Die therapeutische LAD erfolgt beim Nachweis von lymphogenen Metastasen (nach Wächterlymphknoten-Biopsie) ohne Hinweis auf Fernmetastasen (Stadium IIIB und IIIC).⁵⁸ Bei Patienten ab einem AJCC 2009 Tumorstadium IIA soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.⁵⁹⁻⁶¹ Wenn nur lokoregionale Metastasen ohne Hinweis auf Fernmetastasierung vorliegen, wird die radikale chirurgische Therapie empfohlen. Bei der Möglichkeit der R0-Resektion von Fernmetastasen sollten diese operativ entfernt werden.^{62,63} Wenn eine BRAF- bzw. c-KIT-Mutation vorliegt, wird die systemische Therapie mit entsprechenden Inhibitoren empfohlen.^{64,65} Ipilimumab (CTLA-4-Antikörper) sollte bei nicht resezierbaren Metastasen in Betracht gezogen werden.⁶⁶ Ebenso kommt als Monochemotherapie Dacarbazin, Temozolomid und Fotemustin in Frage.⁶⁷⁻⁷¹ Bei raschem Tumorprogress, auch unter systemischer Vortherapie, kann eine Polychemotherapie (z. B. Carboplatin und Paclitaxel) angeboten werden.⁷²⁻⁷⁴ Neue Möglichkeiten der Behandlung bestehen durch den Einsatz von PD-1-Antikörpern wie Lambrolizumab und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (seit 2011 zugelassen).^{75,76} Pembrolizumab ist derzeit in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadien III und IV) der erfolgversprechendste Antikörper.⁷⁷

Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 75-80 %. Bei lokoregionaler Metastasierung (AJCC 2009 Stadium IIIA, IIIB und IIIC) liegt die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 63 % mit großer Variabilität (23 % bis 87 %).⁷⁸ Daher muss der Einsatz adjuvanter Therapien bezüglich Nutzen und Nebenwirkungen im Rahmen einer Tumorkonferenz abgewogen werden. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV wird auf acht Monate (+ zwei Monate) geschätzt, wobei eine große interindividuelle Variation besteht.²⁹ Die Nachsorge sollte risikoadaptiert über zehn Jahre erfolgen.^{79,80}

Therapieoptionen des AHM sind die transsklerale oder Endoresektion, die Enukleation sowie die Bestrahlung mittels Cyberknife oder Brachytherapie (Ruthenium-106, Iod-125, Palladium-103). Des Weiteren kommt die Teletherapie (Protonen) zum Einsatz. Beim metastasierten (v.a. Lebermetastasen) AHM werden Zytostatika wie Fotemustin, Gemcitabin und Treosulfan, Cisplatin oder Melphalan eingesetzt.⁸¹

1.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

1.3.1 Epidemiologie

Die Prävalenz des IPS liegt bei 100-200/100.000 Einwohner in Deutschland. Über dem 65. Lebensjahr liegt die Prävalenz bei 1 bis 2 %.⁸² Mit der immer älter werdenden Bevölkerung muss mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz gerechnet werden.

1.3.2 Klassifikation

Das IPS macht 75 % aller Parkinson-Syndrome aus. Es wird in folgende motorische Subtypen unterteilt:⁸³

- akinetisch-rigider Typ
- Äquivalenz-Typ
- Tremordominanz-Typ
- monosymptomatischer Ruhetremor (seltene Variante)

Neben dem IPS gibt es außerdem genetische Formen des Parkinson-Syndroms (PS) sowie atypische PS im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie der progressiven supranukleären Blickparese oder der Multisystematrophie (Parkinson plus). Zuletzt existieren sekundäre PS, wie etwa medikamenten- (Parkinsonoid) oder toxininduzierte, tumorbedingte, entzündliche oder posttraumatische. Eine Stadieneinteilung erfolgt nach Hoehn und Yahr.

1.3.3 Pathogenese

Durch Degeneration dopaminerger, melaninpigmenthaltiger Neuronen der SN kommt es zu einem Dopaminmangel in der Pars compacta der SN sowie dem Corpus striatum. Auch Kerngebiete des Nervus vagus und des Tractus olfactorius sind betroffen. Acetylcholin ist relativ erhöht. 50-70 % der dopaminergen Zellen müssen zugrunde gegangen sein bis klinische (motorische) Symptome auftreten. Aufgrund

der frühen Beteiligung nicht-dopaminerger Zellverbände im Hirnstamm sowie auch im Nervenplexus des Darmes treten nicht-motorische Frühsymptome oft vor den frühmotorischen Störungen auf.⁸⁴

1.3.4 Diagnose

Definiert wird das PS durch das Vorliegen von Akinese (z. B. Hypomimie, Mikrografie) und mindestens einem der folgenden zusätzlichen Kardinalsymptome: Rigor, Ruhetremor (grobschlägig) und/oder posturale Instabilität.

Mögliche Begleitsymptome sind sensorischer Art (Hyposmie, Dysästhesien, Schmerzen), vegetativer (Blutdruck-, Temperatur-, Blasen- und Darm- sowie sexuelle Funktionsstörungen) oder psychischer Natur (vor allem Depression). Möglich sind auch Schlafstörungen⁸⁵ und kognitive Defizite im Sinne von Demenz und Störungen des Frontalhirns (exekutive Funktionsstörungen). Spätsymptome sind die Dystonie, Hyperkinesien durch die L-Dopa-Therapie, das On-off-Phänomen und die akinetische Krise.

Die Diagnose des IPS wird mittels klinisch-neurologischer Untersuchung gestellt, was im Zweifel zusätzlich den bildgebenden Ausschluss atypischer und sekundärer PS erfordert. Nach Gabe von L-Dopa muss es zu einer Besserung der Symptomatik kommen. Mit Hilfe der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) können die motorischen Symptome genauer klassifiziert werden. Mit dem Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest) erfasst man standardisiert die nicht-motorische Symptomatik. Zum Ausschluss von Tumoren, Normaldruckhydrozephalus u. a. bzw. für die Differentialdiagnostik des PS wird das MRT verwendet. Fakultative Untersuchungen umfassen SPECT und PET-Techniken zur Darstellung des dopaminergen Systems und die MIBG-Szintigrafie zur Untersuchung von autonomen Störungen des Herzens (kardiale Minderanreicherung von MIBG beim IPS). Die TCS zeigt schon in der Frühphase Veränderungen der SN. Weiterhin können olfaktorische Messung, Polysomnografie, autonome Testungen, urodynamische Untersuchungen zur Anwendung kommen. Die Kombination von TCS, einfachem Riechtest und Testung auf motorische Asymmetrie hat eine gute Wertigkeit in der Parkinsonfrüherkennung.²

1.3.5 Therapie

Primär kommt die medikamentöse Therapie zum Einsatz. Daneben dürfen nicht-medikamentöse Therapien wie die Krankengymnastik und Logopädie nicht vergessen werden. Neben L-Dopa + Decarboxylasehemmer (Benserazid, Carbidopa) als Mono- oder Kombinationstherapie⁸⁶ kommen Dopaminagonisten wie Lisurid, Bromocriptin, Cabergolin, Pramipexol und Ropinirol, MAO-B-Hemmer (Rasagilin, Selegilin), COMT-Inhibitoren (Entacapon, Tolcapon)⁸⁷⁻⁸⁹, NMDA-Antagonisten (Amantadin)⁹⁰ sowie Anticholinergika zum Einsatz. Bei Patienten unter 70 Jahren wird initial ein Dopamin-Agonist bevorzugt, da sich damit das Eintreten von Dyskinesien im Vergleich zu einem sofortigen Behandlungsbeginn mit L-Dopa verzögern lässt.

In fortgeschrittenen Stadien des IPS kommen u. a. die subkutane Apomorphin-Gabe, z. B. mittels Apomorphin-Pumpe, sowie die intrajejunale kontinuierliche L-Dopa-Gabe in Betracht. Die Tiefenhirnstimulation („Hirnschrittmacher“) ist eine Alternative in fortgeschrittenen Stadien des IPS, die zunehmend auch schon in früheren Krankheitsstadien Anwendung findet. Stimulationsort ist dann meist der Nucleus subthalamicus. Das Ausmaß der Besserung der Off-Symptome durch die Tiefenhirnstimulation liegt bei etwa 50–70 % und erreicht die Wirkungsstärke von L-Dopa.^{91,92} Das IPS ist bisher nicht heilbar.

1.4 Epidemiologische Zusammenhänge zwischen malignem Melanom und idiopathischem Parkinson-Syndrom

Die Inzidenz der meisten Krebsarten ist im Zusammenhang mit dem IPS verringert. Anders ist dies beim MM. Verschiedene Studien legen diese positive Korrelation nahe, auch wenn es hier zum Teil widersprüchliche Publikationen gibt.^{3,93-97} Das Risiko, bei bestehendem IPS ein MM zu entwickeln, ist in den Studien um den Faktor 1,6 bis 20,9 erhöht.² Umgekehrt deuten mehrere Studien darauf hin, dass die Diagnose eines MM mit einem ca. 1,5-fach erhöhten Risiko für die spätere Entwicklung eines IPS verbunden ist.^{1,3,4,98-99} Es besteht also eine Assoziation des IPS- und MM-Risikos in

beide Richtungen. Zudem liegt bei Vorhandensein eines MM im Vergleich zur Normalbevölkerung ein dreifach erhöhtes Risiko vor, durch das IPS zu versterben.¹⁰⁰

Die Melanomentstehung ist anders als früher angenommen von der dopaminergen Therapie unabhängig.^{1,93,96} Die Assoziation dieser beiden Erkrankungen lässt annehmen, dass gemeinsame genetische oder biochemische Pathomechanismen bestehen. So stellt L-Dopa eine gemeinsame Vorstufe für die Dopamin- und Melaninsynthese dar.⁹³ Zum anderen haben die Nervenzellen und Melanozyten beide ihren embryonalen Ursprung im Neuroektoderm.⁹⁴ Die exakten Ursachen der Assoziation von MM und IPS müssen jedoch noch weiter aufgeklärt werden.

1.5 Hirnsonografie

Seit etwa 20 Jahren wird die TCS (B-Bild-Sonografie) zur Untersuchung von Basalganglien und Hirnstammstrukturen eingesetzt. Schon länger wurde sie zur Verlaufskontrolle bei Hirnblutungen und -tumoren sowie zur Messung von Ventrikelweiten und Mittellinienverlagerung verwendet.^{13,101}

Im B-Bild-Modus bei Frequenzen von 2-2,5 MHz lässt sich in axialer Schnittführung das schmetterlingsförmige, schwach echogene Mittelhirn durch das temporale Knochenfenster darstellen.¹⁰² Bei diesen relativ niedrigen Ultraschall-Frequenzen ist das Durchdringen des Schädelknochens möglich, auch wenn die Bildauflösung dadurch etwas geringer ausfällt.¹⁹ Beim IPS stellt sich die - normalerweise schwach echogene - SN mit erhöhter Echogenität und dadurch als abnorm vergrößertes echogenes Areal (sog. SN-Hyperechogenität) dar.¹³ In vielen Studien wurde die typische Hyperechogenität der SN beim IPS bestätigt.¹⁰³⁻¹⁰⁷ Als Ursache für die SN-Hyperechogenität wird ein erhöhter Eisengehalt in Kombination mit abnormen Eisen-Protein-Verbindungen in der SN angenommen.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ Bei mehr als 90 % der IPS-Erkrankten wird dieser sonografische Befund gefunden.¹⁰³ Bei atypischen Parkinson-Syndromen, wie der Multisystematrophie oder der progressiven supranukleären Blickparese, ist in der Regel keine SN-Hyperechogenität zu finden.¹¹⁰⁻¹¹¹ So kann zwischen den - in den Anfangsstadien klinisch sehr ähnlichen - Krankheitsentitäten unterschieden werden.¹¹²

Zur diagnostischen Einordnung der Parkinsonsyndrome mittels TCS ist neben der Beurteilung der SN auch die Untersuchung des Nucleus lentiformis und der Weite des 3. Ventrikels zu empfehlen, da dadurch die Diskrimination verbessert wird.¹¹³ Bei gesunden Kontrollen im Alter von 18 bis ca. 75 Jahren ist im Durchschnitt bei 9 % eine SN-Hyperechogenität zu finden.^{13,103}

Vorteile der TCS bestehen in der Nichtinvasivität und gesundheitlichen Unbedenklichkeit und der kurzen Untersuchungsdauer von etwa 10 bis 20 Minuten. Unter klinischen Bedingungen ist das Auflösungsvermögen der TCS bei der Darstellung tiefer echogener Hirnstrukturen heute vergleichbar mit dem der MRT unter klinischen Bedingungen, besonders die SN betreffend sogar höher.¹⁹ Die Reproduzierbarkeit der Messungen ist gut.¹¹⁴ Einen Nachteil stellt die Abhängigkeit vom Schallfenster dar. In 5-10 % kommt es zur eingeschränkten oder fehlenden Beurteilbarkeit.

Inzwischen besteht die Empfehlung durch die Movement Disorder Society's European Section und die European Federation of Neurological Societies die TCS im Rahmen der Früh- und Differenzialdiagnostik des IPS einzusetzen.¹¹⁵

1.6 Aufgabenstellung

Aktuelle Forschungsergebnisse sprechen für eine Assoziation zwischen dem MM und dem IPS. Bislang untersuchte eine Studie die SN-Hyperechogenität bei MM,²⁵ weitere Studien über Frühmarker des IPS bei Melanompatienten existieren nicht. Daher soll hier insbesondere untersucht werden, ob Patienten mit MM im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen häufiger frühe Marker eines IPS aufweisen, und ob diese in weiteren Nachfolge-Untersuchungen mit einem erhöhten Risiko eines IPS assoziiert sind. Die vorliegende Arbeit untersucht die Befunde der Untersuchung zum Zeitpunkt 0 („Baseline“). Angewendet werden neben der Hirnsonografie die Riechtestung, ein Farbsehtest, Labordiagnostik und verschiedene validierte Interviews und Skalen zur Erfassung und Quantifizierung motorischer und nicht-motorischer Frühsymptome des IPS. Bei vorliegendem Einverständnis sind nachfolgende Kontrolluntersuchungen nach einem, drei und fünf Jahren vorgesehen, um die Inzidenz des IPS und den prädiktiven Wert der Ausgangsbefunde zu evaluieren.

Unsere in der vorliegenden Arbeit zu überprüfende Null-Hypothese ist, dass frühe Marker des IPS bei Patienten mit MM häufiger als bei den Kontrollpersonen detektierbar sind. Zudem haben wir mögliche Zusammenhänge zwischen SN-Echogenität und Hauttyp, histologischem MM-Typ bzw. Serumparametern des Eisenstoffwechsels untersucht. Außerdem nehmen wir an, dass eine höhere individuelle Anzahl an Frühmarkern bei Studienbeginn mit einem höheren Risiko einer späteren Manifestation des IPS verbunden ist - dies kann allerdings erst in den nachfolgenden Untersuchungen der hier charakterisierten Kohorte analysiert werden und war daher nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv (Ein- und Ausschlusskriterien)

Im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie wurden 100 Teilnehmer (Patienten mit MM oder AHM und Kontroll-Probanden) rekrutiert. Für die Studie geeignet waren MM-Patienten, bei denen per Exzisionshautbiopsie ein MM der Haut mit histologisch klassifiziertem hohem Risiko eines Rezidivs diagnostiziert worden war. Dies entspricht nach AJCC dem histologischen Stadium IB und höher. Die histologischen Hautmelanom-Typen setzten sich zusammen aus SSM, NM, ALM, LMM sowie nicht klassifizierbaren MM. Ebenso wurden Patienten eingeschlossen, die ein durch Funduskopie und Augenultrashall diagnostiziertes AHM hatten. Zwischen dem 01.02.2012 und dem 30.11.2012 wurden die Hautmelanompatienten in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung und Testungen befanden sie sich dort in ambulanter Kontrolle nach abgeschlossener Therapie, die bei allen Patienten aus Operation und adjuvanter Immunotherapie (Interferon α) bestand. Alle MM-Patienten waren nach den derzeit gültigen Therapierichtlinien der Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (2008) behandelt worden.¹¹⁶ Die AHM-Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Rostock wurden nach Therapie mit dem Cyberknife (Linearbeschleuniger zur gezielten Radiotherapie) in die Studie aufgenommen.

Einschlusskriterien für alle Studienteilnehmer waren ein Alter von mindestens 18 Jahren sowie eine europäische, nicht-hispanische Ethnizität. Ebenso musste die Fähigkeit zur Einwilligung nach Aufklärung gegeben sein. Ausschlusskriterien waren ein bereits diagnostiziertes PS oder jegliche andere Bewegungsstörung, sowie die klinische Anamnese eines Schlaganfalls, sonstige bekannte strukturelle Hirnläsionen und die aktuelle oder frühere Einnahme von Neuroleptika. Nicht aufgenommen werden durften Patienten mit unklarer Diagnose bezüglich des Melanoms. Bei allen Studienteilnehmern wurde die gleiche klinische Testbatterie angewendet. Die Untersuchungen der Studie fanden in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie sowie in der Klinik und Poliklinik für Neurologie statt.

2.2 Kontrollgruppe

35 gesunde Probanden bildeten die Kontrollgruppe. Die gesunden Kontrollen wurden aus den Ehepartnern der Melanompatienten, Krankenhausmitarbeitern und Universitätsmitgliedern rekrutiert.

2.3 Studiendesign und Statistik

Es handelte sich um eine prospektive Beobachtungsstudie mit klinischen und bildgebenden Untersuchungen. Sie wurde von der Ethikkommission der Universität Rostock genehmigt und registriert (ID: A-2012-0033). Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von jedem Studienteilnehmer eingeholt. Die Untersucher wurden für die Diagnose des MM und die klinischen Daten der Studienteilnehmer geblindet. Die erste Follow-up-Untersuchung erfolgte nach einem Jahr.

Bei den nicht normal-verteilten Daten, die in Form von Medianwerten mit 25. und 75. Perzentile dargestellt wurden, erfolgte eine deskriptive statistische Analyse. Zum Vergleich von nicht-normalverteilten Daten (z. B. Daten aus klinischen Testbatterien, SN-Flächen in der Hirnsonografie) wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zum Vergleich der Mittelwerte von normal verteilten, unabhängigen Stichproben (z. B. Patientenalter, Ventrikelweiten) diente der t-Test. Die Analyse von kategorialen Variablen (z. B. Hauttyp) erfolgte mittels χ^2 -Test und Fisher-Test. Der Spearman-Korrelationstest wurde zum Vergleich der echogenen SN-Flächen mit Laborwerten und klinischen Befunden verwendet. Das Signifikanzniveau für singuläre Tests wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die statistischen Analysen wurden mit der Software IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM, NY, USA) durchgeführt.

2.4 Klinische Testbatterie

2.4.1 Allgemeine Anamnese

Die Ausgangsuntersuchungen enthielten ein strukturiertes Interview bezüglich Alter, Geschlecht und Tabakkonsum (Angabe in pack years). Die Familienanamnese wurde im Hinblick auf PS und MM erfasst.

2.4.2 Dermatologische Anamnese

Erhoben wurde die Anamnese von Sonnenbränden in Kindheit und Jugend. Die Klassifizierung des Hauttyps erfolgte nach Fitzpatrick.¹¹⁷ Die Melanome wurden nach den oben beschriebenen Subtypen klassifiziert. Erfasst wurden weiterhin als Diagnose- und Prognoseschlüssel der Clark-Level des MM und die Tumordicke nach Breslow, gemessen an der Unterseite des Stratum corneum bis zur tiefsten Tumorzelle. Erfragt wurden außerdem die Lokalisation des MM, Krankheitsdauer und Art der Therapie.

2.4.3 Labordiagnostik

In der Poliklinik für Dermatologie wurden bei 53 Personen des Patientenkollektivs mit Hautmelanom folgende Laborwerte aus dem Blutserum erfasst: Eisen, Ferritin, Coeruloplasmin, CRP und Kupfer. Keiner der Patienten erhielt zu dieser Zeit Medikamente mit bekanntem Einfluss auf den Eisen- oder Kupferstoffwechsel wie z. B. Eisensulfat, Zink und Chelatoren. Die Bestimmung der Laborparameter sollte höchstens vier Wochen vor den anderen Untersuchungen stattfinden.

2.4.4 Obstipation

Es erfolgte ein Kurzinterview zu funktioneller Obstipation. Aufgenommen wurden die Stuhlfrequenz, anstrengender, harter oder klumpiger Stuhlgang, Gefühl der inkompletten Darmentleerung, drei oder weniger Stuhlgänge pro Woche und der Gebrauch von Abführmitteln. In Übereinstimmung mit Vorarbeiten in dieser Thematik¹¹⁸ wurde das Kriterium für das Vorliegen einer Obstipation definiert durch die Erfüllung der Rome-Kriterien¹¹⁹ oder eine Stuhlfrequenz kleiner 1x/Tag.

2.4.5 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Der BDI ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung der Schwere depressiver Symptome. Die 21 Items werden jeweils mit 0-3 Punkten bewertet. In Anlehnung an die Bewertung bei IPS-assoziierte Depression gingen wir bei einem BDI-Score > 13 vom Vorliegen einer Depression aus.¹²⁰

2.4.6 Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest)

Es wurde die deutsche Version des Fragebogens für PD-spezifische nicht-motorische Symptome verwendet. Besonderes Interesse lag auf den Punkten Hyposmie, unerklärliche Schmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Depression und Schlafstörungen (intensive Träume, Sprechen und Bewegungen während des Schlafs).¹²¹

2.4.7 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Für die motorische Untersuchung wurde Teil III (Items 18-31) des UPDRS verwendet.¹²² Beurteilt wurden Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhe-, Aktions- und Haltetremor, Rigor, Fingerklopfen, Hand- und Beinbewegungen, Pro- und Supination der Hand, Aufstehen vom Stuhl, Körperhaltung, Gang, Haltungsstabilität und

Brady- bzw. Hypokinese. Eine asymmetrische motorische Verlangsamung lag bei einer Rechts-Links-Differenz ≥ 2 Punkten und einem UPDRS-Score < 5 oder bei einer Rechts-Links-Differenz ≥ 1 Punkt und einem UPDRS-Score ≥ 5 vor.²³

2.4.8 Fingertapping-Test

Um die motorische Handfunktion zu quantifizieren, wurden die Personen gebeten, mit dem rechten und linken Zeigefinger gesondert jeweils zweimal zehn Sekunden so schnell wie möglich die Leertaste einer gewöhnlichen Computertastatur zu drücken. Es wurden der Mittelwert der Tapping-Frequenz einzeln für jede Hand sowie der Tapping-Asymmetrie-Index berechnet, wobei letzterer durch Teilung des größeren durch den kleineren Mittelwert der entsprechenden Hand entsteht. Ein Tapping-Asymmetrie-Index $> 1,20$ sowie eine beidseitige mittlere Tappingfrequenz unter 0,5 Hz wurden als pathologisch bewertet.^{18,23}

2.4.9 Riechtestung

Mit Hilfe von 12 Riechstiften mit Alltagsgerüchen (Sniffin' Sticks Screening-Test, SS-12, Burghart Messtechnik, Wedel, Deutschland) wurde das Riechvermögen beurteilt.¹²³ Für jeden Riechstift musste die Testperson aus 4 Antwortmöglichkeiten die korrekte Antwort auswählen. Es war anhand der Anzahl richtig identifizierter Gerüche eine Unterscheidung zwischen normalem, reduziertem und fehlendem Riechvermögen möglich. Eine Hyposmie galt als vorliegend, wenn weniger als neun von zwölf Gerüchen korrekt identifiziert wurden.²²

2.4.10 Farbsehtest

Der Farnsworth Munsell 100-Hue Test (FMHT, FM-100-Hue; Torso-Verlag e.K., Wertheim, Deutschland) diene der Ermittlung von Farbfehlsichtigkeiten. Der FM-100-Hue-Testkoffer enthält vier Reihen mit insgesamt 85 herausnehmbaren Farbchips, die das komplette Farbspektrum umfassen, und die vom Probanden in die richtige Reihenfolge der Farbabstufungen zu sortieren sind. Mit der zugehörigen Software (FM 100 Hue test Scoring Software Version 3.0) lässt sich der Fehlerscore ermitteln. Die alterskorrelierte 95. Perzentile des Fehlerscores, erfasst aus der Normalbevölkerung, wurde als Grenzwert für die Ermittlung gestörten Farbsehens verwendet.¹²⁴

2.4.11 Transkranielle Hirnsonografie

Die TCS wurde mit einem 2,5-Mhz-Sektorschallkopf (Phased-Array) durchgeführt. Zum Einsatz kam das Ultraschallsystem Acuson Antares (Siemens, Erlangen, Deutschland), für welches mehrere publizierte Erhebungen von Referenzwerten an Normalkollektiven vorliegen.^{23,114,125} Als Systemparameter wurden eine Bildtiefe von 16 cm, ein dynamischer Bereich von 50 dB und die Bildbearbeitungsfunktion „G“ (wählbares Preset) festgelegt. Mit dem parallel zur Orbito-Meatal-Ebene positionierten Schallkopf suchte man das präaurikuläre akustische Knochenfenster auf. In axialer Schnittführung erfolgte dann die transtemporale Untersuchung in standardisierten Ebenen (Abbildungen 1 und 2). Bestimmt wurden die Echogenität von SN, Hirnstamm-Raphe, Nucleus ruber, Thalamus, Nucleus lentiformis, Nucleus caudatus, sowie die Weiten des 3. Ventrikels und des kontralateralen Seitenventrikel-Vorderhorns.²⁴ Die SN ipsilateral zur Beschallung wurde jeweils von beiden Seiten untersucht. Die echogenen Areale der SN wurden nach manuellem Umfahren mit dem Cursor automatisch quantifiziert.²⁴ Mit dem hier verwendeten Ultraschall-System werden echogene SN-Areale $< 0,24 \text{ cm}^2$ als normal eingestuft, SN-Areale $\geq 0,24 \text{ cm}^2$ (obere 25 % Perzentile in der Normalbevölkerung) als hyperechogen (SN+) und SN-Areale $\geq 0,30 \text{ cm}^2$ (obere 10 % Perzentile) als deutlich hyperechogen (SN++).^{15,24}

Zur Einordnung der SN-Echogenität wurde die größere der beidseitigen Messungen verwendet. Die Hirnsonografie wurde bei jedem Studienteilnehmer von einem erfahrenen Untersucher (Prof. Dr. Uwe Walter), der für die Diagnose und die Testergebnisse verblindet war, durchgeführt. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden digital als Videosequenzen gespeichert, anonymisiert und in zufälliger Reihenfolge später erneut analysiert.

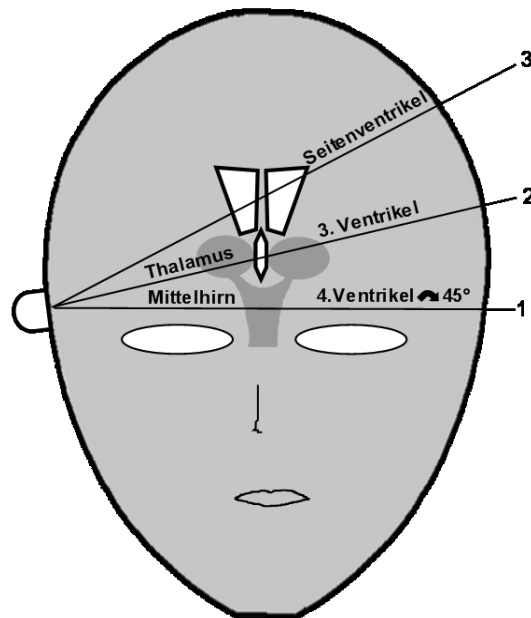


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Schnittebenen bei standardisierter transkranieller Hirnsonografie¹²⁶

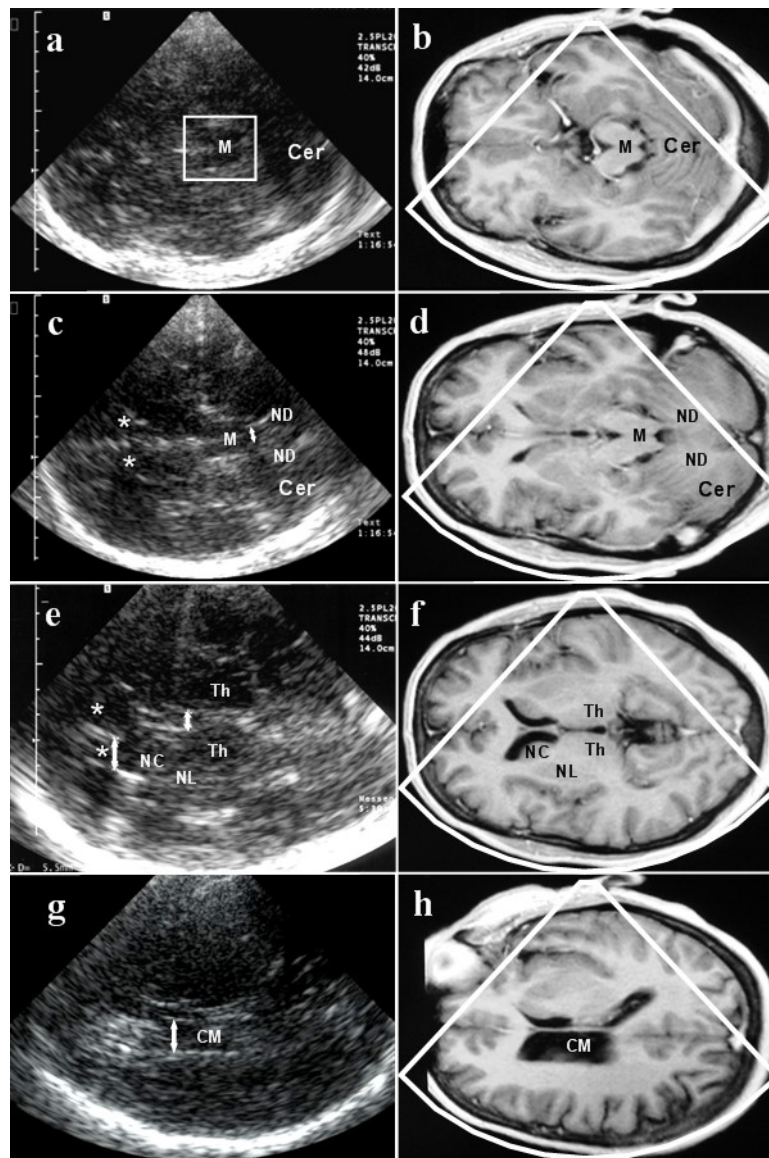


Abbildung 2. 'Transkranielle Hirnsonografie

(Bild: a, c, e, g) und korrespondierende Schnittebenen im MRT' (Bild: b, d, f, h)

a, b - Mittelhirnebene, c, d - Ebene des 4. Ventrikels (Doppelpfeil), e, f - Thalamusebene (Doppelpfeile - Weite des 3. Ventrikels und Vorderhorn des Seitenventrikels), g, h - Seitenventrikel-Ebene auf Höhe der Cella media (Doppelpfeil), M - Mittelhirn, Cer - Cerebellum, CM - Cella media, NC - Nucleus caudatus, ND - Nucleus dentatus, NL - Nucleus lentiformis, Th - Thalamus, * - Vorderhörner der Seitenventrikel¹⁰¹

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristiken

Die 100 untersuchten Studienteilnehmer (65 Patienten, 35 Kontrollen) hatten ein mittleres Alter von $58,8 \pm 17,6$ Jahren, darunter befanden sich 50 Frauen. Von den 65 Patienten mit einem Alter von $61,2 \pm 14,9$ Jahren (24-79) hatten 53 ein CM (28 Frauen) und 12 ein AHM (3 Frauen). Die Erkrankungsdauer der Melanompatienten betrug $4,0 \pm 3,3$ (0,5-12) Jahre. Bei 28 der Hautmelanompatienten wurde ein SSM, bei 10 ein NM, bei 4 ein LMM und bei 2 ein ALM diagnostiziert. Ein unklassifiziertes Melanom bestand bei 9 Patienten. Die 35 gesunden Kontrollprobanden (darunter 19 Frauen) hatten ein Alter von $54,6 \pm 20,5$ (24-89) Jahren. Kein Studienteilnehmer erfüllte zu Beginn der Untersuchungen die klinischen Kriterien für das Vorliegen eines PS.

3.2 Testergebnisse der Melanompatienten und gesunden Kontrollen

Die SN-Hyperechogenität wurde bei Melanompatienten signifikant häufiger detektiert als bei den gesunden Kontrollen (χ^2 -Test; $p = 0,003$). Auch war die Anzahl nicht-motorischer Symptome, mittels NMSQuest beurteilt, bei Melanompatienten mit im Median 4 signifikant höher als bei den Kontrollpersonen mit im Median 2 (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,043$). Die asymmetrische motorische Verlangsamung trat bei den gesunden Kontrollen (3 %) tendenziell seltener als bei den MM-Patienten (8 %) auf ($p = 0,12$). Zwischen der Erstdiagnose eines MM und dem Auftreten erster parkinsontypischer motorischer Symptome bestand ein durchschnittlicher Abstand von 6,5 Jahren (Spannweite 2-9 Jahre).

Von den einzelnen Items des NMSQuest war Interessensverlust/Apathie (Item 13; χ^2 Test, $p = 0,047$) bei den Melanompatienten signifikant häufiger (11 %) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (0 %). Andere klinische und sonografische Befunde unterschieden sich nicht. Hyposmie und Farbsehstörungen waren insgesamt nicht häufig.

Tabelle 2. Demografische, klinische und sonografische Ausgangswerte

| | Melanompatienten n = 65 | Gesunde Kontrollen n = 35 | P |
|--|----------------------------|------------------------------|---------------------------|
| <i>Demografische Daten</i> | | | |
| Geschlecht, F/M, n | 31 / 34 | 19 / 16 | 0,53 ¹ |
| Alter, Durchschnitt \pm SD, y | 61,2 \pm 14,9 | 54,6 \pm 20,5 | 0,10 ² |
| Familienanamnese Melanom ³ , n (%) | 5 (8) | 1 (3) | 0,33 ¹ |
| Familienanamnese Hautkrebs ³ , n (%) | 6 (9) | 1 (3) | 0,23 ¹ |
| Familienanamnese IPS ³ , n (%) | 4 (6) | 1 (3) | 0,47 ¹ |
| Raucher, früher/aktuell, n (%) | 11 (17) / 9 (14) | 1 (3) / 3 (9) | 0,067 ¹ |
| Pack years, Median (IQR), PY | 0 (0; 7) | 0 (0; 0) | 0,015 ⁴ |
| <i>Nicht-motorische Bewertung</i> | | | |
| Hauttyp ⁵ , Median (IQR) | 2 (2; 2) | 2 (2; 3) | 0,078 ⁴ |
| NMSQuest Score, Median (IQR) | 4 (2; 6) | 2 (1; 5) | 0,043 ⁴ |
| RVS, n (%) | 11 (17) | 4 (11) | 0,46 ¹ |
| BDI Score, Median (IQR) | 5 (2; 8) | 3 (1; 6) | 0,11 ⁴ |
| Depression (BDI Score > 13), n (%) | 5 (8) | 1 (3) | 0,33 ¹ |
| FMHT Fehlerscore ⁶ , Median (IQR) | 60 (43; 106) | 64 (40; 111) | 0,81 ⁴ |
| Farbsehstörung (FM), n (%) | 3 (9) | 8 (12) | 0,57 ¹ |
| SS-12 Score ⁶ , Median (IQR) | 10 (9; 11) | 10 (9; 12) | 0,28 ⁴ |
| Hyposmie (SS-12 Score < 9), n (%) | 11 (17) | 6 (17) | 0,98 ¹ |
| Obstipation ⁷ , n (%) | 11 (17) | 4 (11) | 0,46 ¹ |
| <i>Motorische Bewertung</i> | | | |
| UPDRS-III Score, Median (IQR) | 1 (0; 3) | 0 (0; 2) | 0,20 ⁴ |
| Asymmetr. motor. Verlangsam. ⁸ , n (%) | 8 (12) | 1 (3) | 0,12 ¹ |
| Fingertap-Frequenz ⁹ , MW \pm SD, Hz | 5,6 \pm 0,7 | 6,0 \pm 1,0 | 0,076 ² |
| <i>Transkranielle Sonografiebefunde</i> | | | |
| Weite 3. Ventrikel, MW \pm SD, mm | 4,6 \pm 2,8 | 4,1 \pm 2,5 | 0,42 ² |
| Weite Frontalhorn ⁸ , MW \pm SD, mm | 14,0 \pm 2,5 | 13,4 \pm 2,2 | 0,30 ² |
| SN-Echogenität ¹⁰ , Median (IQR), cm ² | 0,26 (0,22; 0,35) | 0,22 (0,14; 0,28) | 0,001 ⁴ |
| SN-Hyperechogenität, n (%) | 41 (63) | 11 (31) | 0,003 ¹ |
| SN deutlich hyperechogen, n (%) | 24 (37) | 3 (9) | 0,002 ¹ |
| BR hypoechogen, n (%) | 14 (22) | 6 (17) | 0,60 ¹ |
| NL hyperechogen, n (%) | 9 (14) | 1 (3) | 0,081 ¹ |

BDI – Beck Depressionsinventar, BR – Hirnstammrhaphe, FMHT – Farnsworth Munsell 100-Hue Test, IPS – idiopathisches Parkinson-Syndrom, IQR – Interquartilsabstand, MW – Mittelwert, NL – Nucleus lentiformis, NMSQuest, Non-motor Symptoms Questionnaire, PY – pack years; RVS, REM-Schlaf-Verhaltensstörung im NMSQuest; SD – Standardabweichung, SN – Substantia nigra; SS-12 – Sniffin' Sticks Test, UPDRS-III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorischer Teil

¹ χ^2 -Test (signifikante p-Werte < 0,05 fettgedruckt)

² t-Test (signifikante p-Werte < 0,05 fettgedruckt)

³ Positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades

⁴ Mann-Whitney-U-Test (signifikante p-Werte < 0,05 fettgedruckt)

⁵ Fitzpatrick Hauttyp 1 bis 5 (hell bis dunkel pigmentierte Haut)

⁶ Der Beste von zwei Versuchen, durchgeführt zu Beginn und nach 10 bis 12 Monaten

⁷ Gemäß Rom-Kriterien oder bei weniger als einem Stuhlgang/Tag, weitere Einzelheiten s. Text

⁸ Bewertet mittels UPDRS-III, weitere Einzelheiten s. Text

⁹ Beurteilt mittels Tastaturtest, Mittelwert der beidseitigen Messungen

¹⁰ Größere der beidseitigen Messungen

Eine hohe Anzahl von MM-Patienten (61 %) zeigte eine SN-Hyperechogenität im transkraniellen Ultraschall (Abbildung 3).

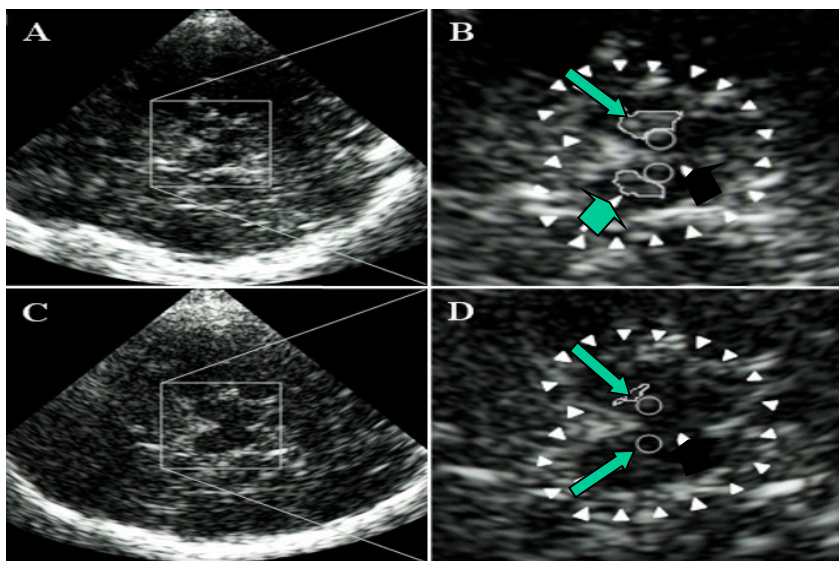


Abbildung 3. TCS-Befunde der Substantia nigra (SN)

A, B - Bilateral markierte SN-Hyperechogenität (SN+; markiert, grüne Pfeile) bei der Mehrheit der MM-Patienten gefunden. Kreise: Nucleus ruber.

C, D - Normale SN-Echogenität (grüne Pfeile) bei der Mehrheit der gesunden Kontrollen vorhanden. Kreise: Nucleus ruber. Die ipsilaterale SN wurde zur Messung markiert.

Die Ergebnisse der durchgeführten Interviews und klinischen Tests bei Melanompatienten und Normalprobanden sind in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt. Bei den Melanompatienten war die Familienanamnese (Verwandte ersten Grades) bezüglich eines MM und auch eines IPS häufiger positiv als bei den gesunden Kontrollen, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Signifikant erhöht war der Nikotin-Konsum (Anzahl der pack years) bei den MM-Patienten ($p = 0,015$). Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den MM-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht nur beim NMSQuest-Medianwert ($p = 0,043$), sondern auch bezüglich des Vorliegens einer SN-Hyperechogenität ($p = 0,003$) und im Trend auch bezüglich einer milden motorischen Verlangsamung, definiert durch die seiten-spezifischen Items im UPDRS-III ($p = 0,12$).

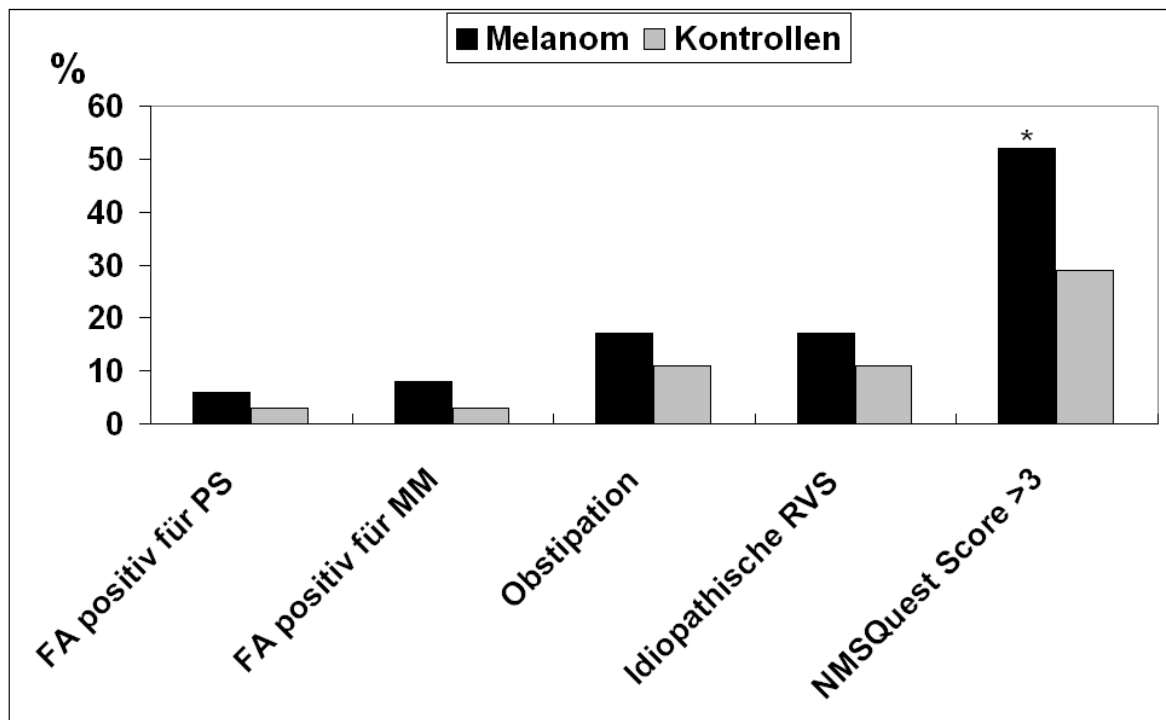


Abbildung 4. Interviewergebnisse der Gruppen malignes Melanom und gesunde Kontrollen (* χ^2 test, $p < 0.05$), FA – Familienanamnese, PS – Parkinson-Syndrom, RVS – REM-Schlaf-Verhaltensstörung, NMSQuest – Non-motor Symptoms Questionnaire

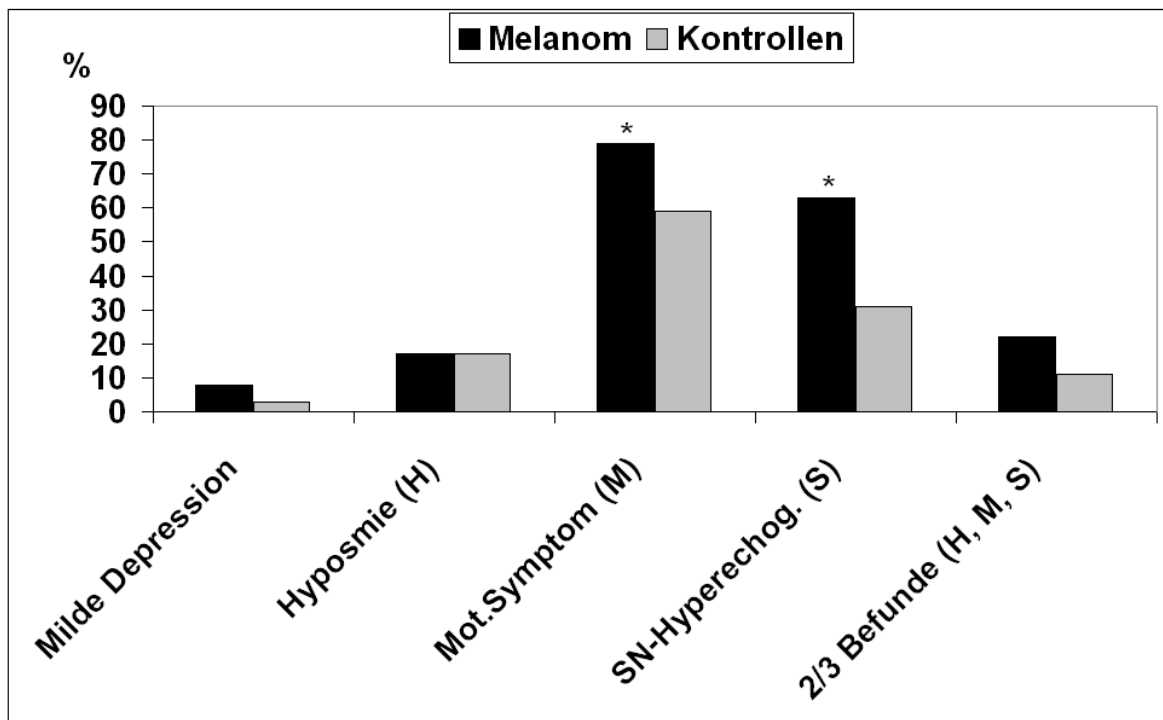


Abbildung 5. Testergebnisse der Gruppen malignes Melanom und gesunde Kontrollen
 (* χ^2 test, $p < 0,05$), SN – Substantia nigra

Bei der übrigen motorischen Diagnostik, im Speziellen den Durchschnittswerten von der Fingertapping-Frequenz, dem Tapping-Asymmetrie-Index und dem UPDRS-III, wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede für das Vorliegen einer Depression bzw. den BDI-Score, den Fehler-Score beim Farbsehtest, das Vorliegen einer Hyposmie bzw. den SS-12-Score und die sonografisch bestimmten Ventrikelweiten sowie den übrigen sonografischen Befunden tiefer Hirnstrukturen.

3.3 Korrelation hirnschallsonografischer Befunde mit dem Hauttyp

Unter Berücksichtigung aller 100 Studienteilnehmer korrelierte eine höhere SN-Echogenität mit einem helleren Hauttyp (Spearman-Test, $r = -0,26$, $p = 0,010$).

3.4 Analyse der Melanompatienten

3.4.1 Einfluss einer Immuntherapie bei Melanompatienten

Bei CM-Patienten mit Zustand nach neoadjuvanter Immuntherapie (Interferon- α in allen Fällen) ($n = 18$) im Vergleich zu denen ohne ($n = 35$) waren Konzentrationsstörungen (NMSQuest-Punkt 15; 39 % vs. 11 %; $p = 0,020$) und eine geringere Fingertap-Frequenz ($5,3 \pm 0,8$ vs. $5,7 \pm 0,7$ Hz, t-Test, $p = 0,048$) signifikant häufiger vorhanden. Die anderen klinischen Untersuchungsergebnisse unterschieden sich nicht.

3.4.2 Befunde bei Melanompatienten mit und ohne Substantia nigra-Hyper-echogenität

Auch wenn nur die Melanompatienten analysiert wurden, korrelierte eine höhere SN-Echogenität mit einem helleren Hauttyp (Spearman-Test, $r = -0,30$, $p = 0,016$) (Abbildung 6).

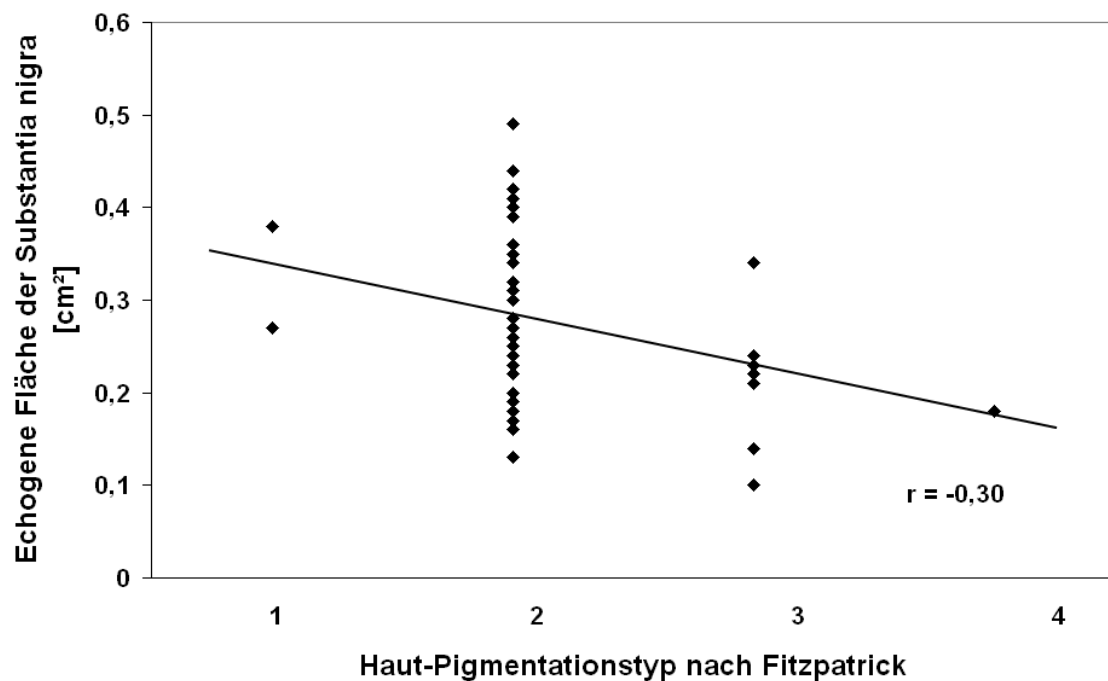


Abbildung 6. Beziehung zwischen Substantia nigra-Echogenität bei Melanompatienten und Hauttyp 1-4 nach Fitzpatrick (hell bis dunkel pigmentierte Haut). (Spearman-Test; $r = -0,30$, $p = 0,016$)

Bei den Melanompatienten korrelierte eine höhere SN-Echogenität signifikant mit einem niedrigeren Serumeisenwert (Abbildung 7). Jedoch gab es keine Korrelation zwischen dem Hauttyp der Patienten und dem Serumeisenwert ($p = 0,37$).

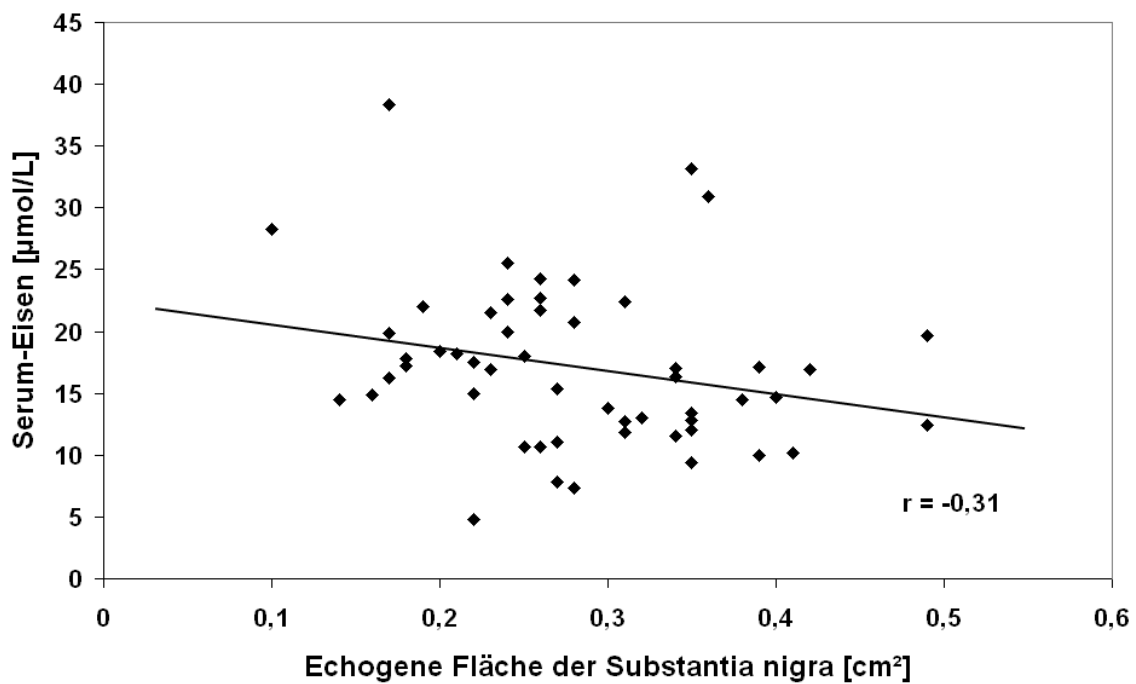


Abbildung 7. Beziehung zwischen Substantia nigra (SN)-Echogenität bei Melanompatienten und dem Serumeisenspiegel. (Spearman-Test; $r = -0,31$, $p = 0,024$)

Melanompatienten mit einer SN-Hyperechogenität berichteten häufiger über Sonnenbrände in der Kindheit und Jugend als diejenigen mit einer normalen SN-Echogenität (χ^2 Test, $p < 0,01$; Tabelle 3). Die anderen demografischen und klinischen Befunde, einschließlich der Laborbefunde korrelierten nicht mit der SN-Echogenität.

Tabelle 3. Befunde bei Melanompatienten mit und ohne SN-Hyperechogenität

| | SN+ n = 41 | SN normal n = 24 | P |
|--|-------------------|---------------------|---------------------------|
| <i>Demografische Daten</i> | | | |
| Geschlecht, F/M, n | 19 / 22 | 12 / 12 | 0,78 ¹ |
| Alter, MW \pm SD, y | 63,2 \pm 13,8 | 57,7 \pm 16,2 | 0,17 ² |
| Sonnenbrände in d. Vergangenh, n (%) | 37 (90) | 15 (62) | 0,007 ¹ |
| Familienanamnese Melanom ³ , n (%) | 4 (10) | 1 (4) | 0,41 ¹ |
| Familienanamnese Hautkrebs ³ , n (%) | 5 (12) | 1 (4) | 0,28 ¹ |
| Familienanamnese IPS ³ , n (%) | 1 (2) | 3 (13) | 0,10 ¹ |
| <i>Melanomeigenschaften</i> | | | |
| Breslowtiefe, Median (IQR), mm | 1,1 (0,6; 2,3) | 1,1 (0,7; 1,4) | 0,83 ⁴ |
| Clarklevel, Median (IQR), mm | 3 (3; 4) | 3 (3; 4) | 0,63 ⁴ |
| Krankheitsdauer, Median (IQR), y | 2,0 (1,3; 6,0) | 1,4 (0,5; 5,9) | 0,26 ⁴ |
| <i>Labordaten (Blutserum) ⁵</i> | | | |
| Eisen, Median (IQR), μ mol/l | 15 (12; 21) | 18 (15; 21) | 0,091 ⁴ |
| Kupfer, Median (IQR), μ mol/l | 19 (16; 24) | 19 (17; 22) | 0,40 ⁴ |
| Coeruloplasmin, Median (IQR), g/l | 0,36 (0,32; 0,41) | 0,39 (0,35; 0,44) | 0,099 ⁴ |
| Ferritin, Median (IQR), μ g/l | 121 (76; 216) | 62 (33; 295) | 0,17 ⁴ |
| <i>Nicht-motorische Bewertung</i> | | | |
| Hauttyp ⁶ , Median (IQR) | 2 (2; 2) | 2 (2; 3) | 0,011 ⁴ |
| NMSQuest Score, Median (IQR) | 4 (2; 6) | 4 (2; 4) | 0,69 ⁴ |
| RVS, n (%) | 8 (20) | 3 (13) | 0,47 ¹ |
| BDI Score, Median (IQR) | 6 (3; 8) | 4 (1; 5) | 0,088 ⁴ |
| FMHT Score ⁷ , Median (IQR) | 60 (44; 106) | 60 (40; 114) | 0,74 ⁴ |
| SS-12 Score ⁷ , Median (IQR) | 10 (9; 11) | 10 (9; 11) | 0,82 ⁴ |
| <i>Motorische Bewertung</i> | | | |
| UPDRS-III score, Median (IQR) | 1 (0; 3) | 1 (0; 2) | 0,11 ⁴ |
| Asymmetr. motor. Verlangsam. ⁸ , n (%) | 7 (17) | 1 (4) | 0,13 ¹ |
| Fingertap-Frequenz ⁹ , MW \pm SD, Hz | 5,6 \pm 0,8 | 5,6 \pm 0,6 | 0,89 ² |
| Abnormale Fingertap-Ergebnisse ¹⁰ , n (%) | 11 (27) | 2 (8) | 0,072 ¹ |

BDI – Beck Depressionsinventar, FMHT – Farnsworth Munsell 100-Hue Test, IPS – idiopathisches Parkinson-Syndrom, IQR – Interquartilsabstand, MW – Mittelwert, NMSQuest, Non-motor Symptoms Questionnaire, RVS – REM-Schlaf-Verhaltensstörung im NMSQuest, SD – Standardabweichung, SN – Substantia nigra, SN+ – SN-Hyperechogenität, SS-12 – Sniffin' Sticks Test, UPDRS-III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorischer Teil

¹ χ^2 -Test (signifikante p-Werte < 0,05 fettgedruckt)

² t-Test (signifikante p-Werte < 0,05 fettgedruckt)

³ Positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades

⁴ Mann-Whitney-U-Test (signifikante p-Werte < 0,05 fettgedruckt)

⁵ Untersucht bei Patienten mit Hautmelanom

⁶ Fitzpatrick Hauttyp 1 bis 5, hell bis dunkel pigmentierte Haut

⁷ Der Beste von zwei Versuchen durchgeführt zu Beginn und nach 6 bis 12 Monaten

⁸ Bewertet mittels UPDRS-III, weitere Einzelheiten s. Text

⁹ Beurteilt mittels Tastaturtest, Mittelwert der beidseitigen Messungen

¹⁰ Beurteilt mittels Tastaturtest, Tapping-Asymmetrie-Index > 1,2 oder Durchschnitts-Tapping-Frequenz < 5,0 Hz

3.4.3 Unterschiede der Melanom-Subtypen

Die Verteilung von SN-Hyperechogenität, asymmetrischer motorischer Verlangsamung, Hyposmie, Farbschörung, Depression, REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Obstipation in den klinisch-pathologischen Untergruppen von Melanompatienten wird in Abbildung 8 dargestellt. Im Vergleich zu den anderen Melanomuntergruppen hatten Patienten mit LMM häufiger, jedoch nicht signifikant, eine asymmetrische motorische Verlangsamung zu Studienbeginn (50 % vs 10 %; Fisher-Test, $p = 0,071$).

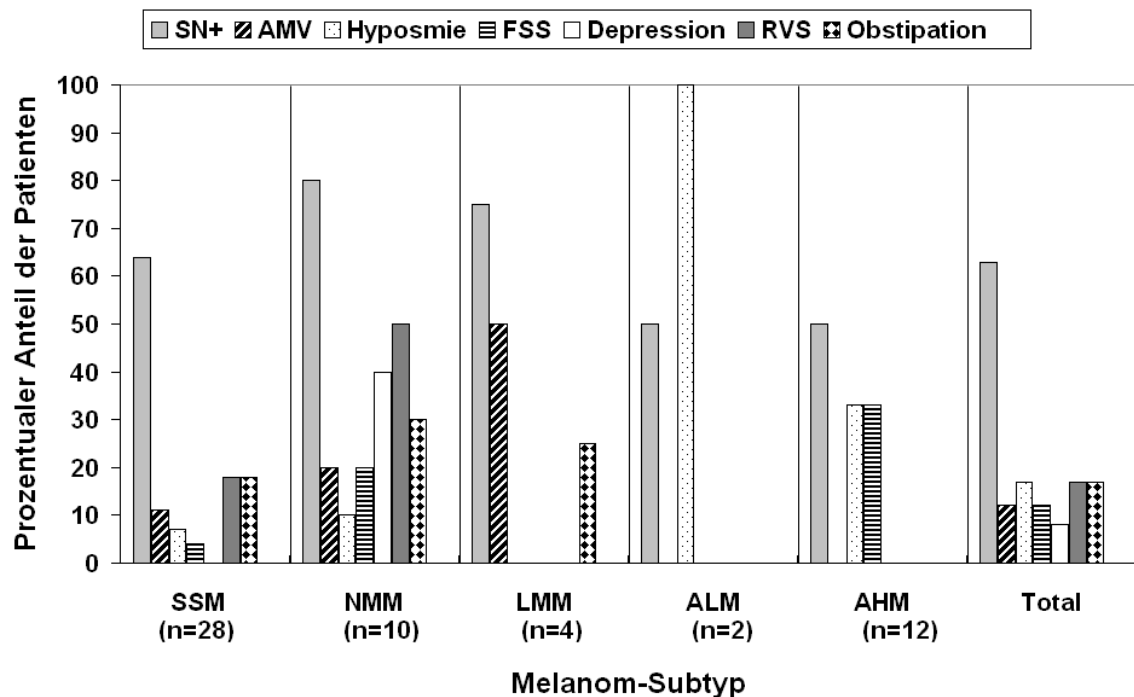


Abbildung 8. Häufigkeit der prodromalen Befunde des idiopathischen Parkinson-Syndroms bei 65 Patienten mit einer Melanomanamnese. AHM – Aderhautmelanom, ALM – akrolentiginöses Melanom, AMV – asymmetrische motorische Verlangsamung, FSS – Farbschörung, LMM – Lentigo-maligna-Melanom, NMM – nodulär malignes Melanom, RVS – REM-Schlaf-Verhaltensstörung, SN+ – SN-Hyperechogenität, SSM – superfiziell spreitendes Melanom

3.5 Interraterreliabilität

Die Interraterreliabilität bezeichnet das Übereinstimmungsmaß der Einschätzungsergebnisse zwischen unterschiedlichen Beobachtern. Sie war hoch bezüglich der Klassifizierung der SN-Echogenität als normal oder hyperechogen (Cohens Kappa 0,81; $p > 0,001$).

4 Diskussion

Bei den Patienten mit einem MM in der Anamnese zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von prodromalen Markern des IPS. Dies waren insbesondere eine Hyperechogenität der SN, milde motorische Zeichen und die Summe nicht-motorischer Frühsymptome eines IPS. Dagegen kamen Hyposmie und Farbsehstörungen bei den Melanompatienten nicht gehäuft vor. Eine größere SN-Echogenität korrelierte mit einem helleren Hauttyp. Davon unabhängig zeigte sich bei den Melanompatienten auch eine Korrelation einer größeren SN-Echogenität mit einem erniedrigten Serum-Eisen Spiegel. Melanompatienten mit SN-Hyperechogenität berichteten häufiger über Sonnenbrände in Kindheit und Jugend.

4.1 Repräsentativität der Stichprobe

In Deutschland gibt es laut statistischem Bundesamt 51,2 % Frauen (Stand 30.09.2015). In dieser Studie befanden sich unter den Probanden 50 % Frauen. Ein Schluss auf die Grundgesamtheit ist daher möglich. In der Melanomgruppe befanden sich 47,69 % Frauen. 2010 waren unter allen Melanompatienten Deutschlands 49,84 % Frauen.¹²⁷ Auch diese Gruppe stellt also eine repräsentative Stichprobe dar. Eine Einschränkung der Studie stellt die eher geringe Stichprobengröße mit 65 Melanompatienten und 35 gesunden Kontrollen dar. Die Matched-pairs-Technik nach Alter und Geschlecht wurde aufgrund der eingeschränkten Probandenzahl nicht angewendet. Die Strukturgleichheit ist eingeschränkt, da die Dauer der Erkrankung unterschiedlich war.

4.2 Methoden

Das prospektive Design ist eine Stärke dieser Studie. Es wurden standardisierte diagnostische Verfahren eingesetzt. Die Untersucher waren zertifiziert und hinsichtlich der Klassifikation der Probanden (MM vs. Kontrolle) und der klinischen Befunde

verblindet. Es ist bei der Erstuntersuchung von Beobachtungsgleichheit auszugehen, das heißt, es waren dieselben Untersucher, Methoden und Zeiträume für alle Probanden. Veränderungen der Methoden fanden während der Studie nicht statt. Die in unserer Studie verwendete allgemeine und dermatologische Anamnese sowie die Fragebögen waren einfach umzusetzen und sind standardisiert. Der NMSQuest wird zum routinemäßigen Gebrauch in Kliniken empfohlen.¹²⁸

Auch der von uns durchgeführte BDI weist gute psychometrische Kennwerte auf und korreliert gut mit klinischen Bewertungen.¹²⁹ Probleme beim Ausfüllen entstanden nur bei einem Probanden durch eine Fehlsichtigkeit. Die Abnahme der Laborwerte Eisen, Ferritin, CRP, Kupfer und Coeruloplasmin ist sowohl bei der Melanom- als auch bei der Parkinsondiagnostik kein Standard. In unserer Studie konnte sie aus organisatorischen Gründen nur bei den Melanompatienten durchgeführt werden. Ein Vergleich mit den gesunden Kontrollen war folglich nicht möglich. Die UPDRS wurde in den 80er Jahren entwickelt und wurde schnell zum Standard in Klinik und Forschung.¹³⁰ Die Gütekriterien für Teil III, insbesondere die Reliabilität, sind sehr gut. Der Fingertapping-Test ist überall und einfach durchzuführen. Es wird nur eine handelsübliche Computertastatur benötigt. Eine Fehlermöglichkeit besteht hier durch eine Bewegung aus dem Handgelenk oder Unterarm. Der Untersucher muss besonderes Augenmerk auf die Ausführung allein aus dem Zeigefinger legen. Dies wurde in der aktuellen Studie beachtet. Der Test bietet eine objektive, quantitative Einschätzung über die Kontrolle der Fingermotorik. Die Spezifität und Sensitivität des Tests als diagnostisches Werkzeug zur Unterstützung der Diagnose von Bewegungsstörungen ist gut.¹³¹ Der Riechtest (Sniffin sticks 12) ist einfach durchzuführen und valide.¹²³ Auf eine unterschiedliche Behandlung der Cut-off-Werte der verschiedenen Altersgruppen wurde hier bei geringer Relevanz (relativ homogene Altersstruktur) verzichtet. So liegt die beste olfaktorische Leistung in der Altersgruppe der 21- bis 30-Jährigen. Bei jüngeren und älteren Patienten ist sie jeweils geringer. Um das individuelle Riechvermögen exakt zu bestimmen, sind ausführlichere Testverfahren nötig, welche die Diskriminations-, Identifikations-, und Schwellentestung beinhalten. Diese dauern ca. 30 – 40 Minuten und erfordern zur Durchführung medizinisches Personal. Für Screening-Zwecke ist jedoch der 12-Item-Sniffin'-Sticks-Test

ausreichend, auch wenn er im Hinblick auf die genaue Einschätzung der olfaktorischen Empfindlichkeit eingeschränkt ist. Der Farbsehtest (FMHT) ist besonders zeitaufwändig und die Durchführung nur unter Aufsicht möglich. Er gehört nicht zur Standardausstattung von Klinik oder Praxis. Um eine möglichst weitgehende Einheitlichkeit der Testbedingungen zu gewährleisten, wurde hier auf möglichst gleichförmige Beleuchtungsbedingungen mittels Tageslicht geachtet, dies ist allerdings nicht in jedem Einzelfall realisierbar gewesen.¹³²

Die TCS erfordert einen ausreichend geschulten Untersucher. Durch die hohe Sensitivität des Tests kann diese als wertvolles Screening-Werkzeug für das IPS verwendet werden. Wegen der nicht ausreichenden Spezifität sollte die TCS der SN aber nur als ergänzendes diagnostisches Verfahren, möglichst in Kombination mit weiteren diagnostischen Markern, angewendet werden.¹³³ In unserer Studie war die Beurteilung von bestimmten Hirnstrukturen aufgrund eines eingeschränkten Schallfensters bei 9 % der Studienteilnehmer nicht möglich. Bei 3 % der Studienteilnehmer war die TCS auf einer Seite gänzlich nicht durchführbar.

4.3 Risikoindikatoren

Der Zusammenhang zwischen dem Risiko für das IPS und dem Risiko für das MM wurde bereits in diversen retrospektiven Studien bestätigt.^{1,2} In unserer Studie konnten wir dieses erhöhte Risiko für das IPS bei Melanompatienten bekräftigen. Frühere Veröffentlichungen beschreiben, dass die Inzidenz des MM bei IPS-Fällen, vor Ausbruch des IPS, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mit einer Odds Ratio von etwa 1,5 erhöht ist.^{1,3,4} Das in unserer Studie gefundene Zeitintervall zwischen der ersten Melanomdiagnose und dem Auftreten von parkinsontypischen motorischen Symptomen lag im Durchschnitt bei 6,5 Jahren bei einer Spannweite von 2-9 Jahren. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus einer früheren hiesigen Interview-Studie mit IPS-Patienten (Durchschnitt 6,3 Jahre; Spannweite 1-14 Jahre).⁴ Auch die Ergebnisse einer großen dänischen Registerstudie legen nahe, dass das Risiko eines späteren IPS bei Patienten mit einem MM für lange Zeit, sogar bis zu mehr als 15 Jahre nach dem Auftreten des MM, erhöht ist.¹ Es ist grundsätzlich bekannt,

dass sowohl der TCS-Befund einer SN-Hyperechogenität als auch verschiedene nicht-motorische und milde motorische Symptome der Diagnose eines IPS vorausgehen.^{4,20-22} Die Prävalenz einer SN-Hyperechogenität beim IPS beträgt 68-99 %.¹³⁴ Dieser Unterschied kommt vorwiegend durch die Verwendung unterschiedlicher Ultraschallsysteme und verschiedener Cut-off-Werte zustande.

Studien über klinische Risikomarker für das IPS bei Patienten mit MM sind selten. Die Ergebnisse von Rumpf et al. legen eine erhöhte Häufigkeit von SN-Hyperechogenität bei Patienten mit CM nahe.²⁵ Es gibt aber keine Studien über andere frühe Merkmale des IPS bei Melanompatienten.

Die Daten in unserer Studie zeigten bei Patienten mit der Anamnese eines MM eine erhöhte Häufigkeit von Risikoindikatoren für das IPS. Dies waren die SN-Hyperechogenität sowie prodromale motorische (asymmetrische motorische Verlangsamung) und nichtmotorische (Apathie) Symptome. Um mit hoher Sensitivität und Spezifität ein IPS vorherzusagen, könnte das kombinierte Kriterium bestehend aus SN+, asymmetrischer motorischer Verlangsamung und Hyposmie (mindestens zwei der drei Befunde mussten positiv sein) verwendet werden, dies muss allerdings in der laufenden Längsschnittstudie der hier untersuchten Kohorte analysiert werden.²²⁻²⁴

Die Häufigkeit der ausgeprägten SN+ in unserer Kohorte von Melanompatienten nach Therapie mit Immuntherapie oder Bestrahlung im Vergleich zu gesunden Kontrollen stimmt gut überein mit früheren Ergebnissen bei nicht vorbehandelten Melanompatienten.²⁵ Dies weist darauf hin, dass die SN-Echogenität unbeeinflusst durch die Melanombehandlung ist. Bei den Melanompatienten war die Anzahl der mittels NMSQuest erfassten nichtmotorischen Symptome im Vergleich zu den gesunden Kontrollen größer. Hier findet sich eine Übereinstimmung mit früheren Daten.²⁵ Signifikant erhöht war die Apathie der Patienten. Bei den Untersuchungen der Motorik (UPDRS-III) wurden höhere, jedoch nicht signifikante, Scores bei den Melanompatienten als bei den gesunden Kontrollen erreicht. Diese Abweichung von den Ergebnissen der früheren Studie kann durch den größeren Stichprobenumfang und möglicherweise durch die längere Krankheitsdauer unserer Melanompatienten erklärt werden.

Noch nicht berichtet wurde bisher in der Literatur über eine Untersuchung des Riechvermögens bei Melanompatienten. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Prävalenz der Hyposmie bei Melanompatienten ähnlich derjenigen in der Normalbevölkerung ist. Dies steht im Einklang mit dem Befund, dass SN+ und milde motorische Symptome unabhängig von der olfaktorischen Leistung ein erhöhtes Risiko für ein IPS anzeigen.²³ Mit dem Farnsworth Munsell 100-Hue Test wurde bei den Melanompatienten keine erhöhte Rate an Farbschstörungen gefunden. Bei Anwendung des Farnsworth-Panel-D-15-Tests wurde eine erhöhte Rate an Blau-Schwäche bei CM-Patienten berichtet, die jedoch hier im speziellen nicht getestet wurde.¹³⁵

Zusammenfassend legen die vorhandenen Daten nahe, dass die ggf. bevorstehende Neurodegeneration bei einem Teil der Melanompatienten nicht regelmäßig mit Geruchssinn- und Farbschstörungen verbunden ist, und könnte daher anders als die Neurodegeneration bei REM-Schlaf-Verhaltensstörungen ablaufen.²¹ Zusätzliche Risikofaktoren in dieser Studie für die Diagnose eines IPS waren höheres Alter und männliches Geschlecht, was mit früheren Ergebnissen übereinstimmt.²²

Wir sahen eine Korrelation zwischen der erhöhten SN-Echogenität und einer helleren Hautpigmentierung. Dieser Zusammenhang fand sich sowohl bei den Melanompatienten mittleren Alters als auch den gesunden Kontrollen. Vorliegendes Resultat steht im Einklang mit zuvor berichteten Befunden bei jungen gesunden Probanden im Alter von 26 ± 3 Jahre (Spearman-Korrelation, $r = -0,44$).¹³⁶ Analog wurde ein erhöhtes Risiko für ein IPS mit zunehmender Helligkeit der Haarfarbe nachgewiesen.⁶ Die größere SN-Echogenität korrelierte mit hellerer Pigmentierung der Haut und einer höheren Rate an motorischen Parkinson-Zeichen. Patienten mit einem Hauttyp I und II haben nach Fitzpatrick eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Melanoms.¹³⁷ Mit einer helleren Hautfarbe besteht auch ein höheres Risiko für die Entstehung eines IPS, selbst unter den Individuen der gleichen Rasse.¹³⁸

Ebenso war SN+ mit niedrigerem Serum-Eisen in unserer Gruppe von Melanompatienten verbunden, was möglicherweise einen veränderten Eisenstoffwechsel reflektiert.¹³⁹ Dies steht in Analogie zu früheren Befunden bei IPS-Patienten. Die Eisenveränderungen in der SN beim IPS repräsentieren wahrscheinlich ein sekundäres Ereignis in der Kaskade der neuronalen Degeneration. Sie tragen über oxidativen

Stress zum Prozess der Zellzerstörung in der SN bei.¹⁴⁰ Der physiologisch hohe Eisengehalt in der SN ist beim IPS zusätzlich um etwa 35 % erhöht.¹⁰⁸ Weil die SN+ typisch für das IPS ist, kann man annehmen mithilfe der TCS auf erhöhte Eisenwerte zu schließen.

Interessanterweise fanden wir eine erhöhte Rate von Parkinsonsymptomen bei Patienten mit LMM im Vergleich zu den anderen pathologischen Melanomsubtypen. Auch wenn diese Feststellung angesichts der geringen Zahl der LMM-Patienten ($n = 4$) mit Vorsicht interpretiert werden muss, entspricht es den bekannten Daten von 1174 CM-Patienten, von denen 11 (0,9 %) ein IPS hatten.¹⁴¹ Dort war das SSM auch der häufigste Melanomsubtyp mit einem relativen Anteil an IPS-Patienten von 1,2 %, während das LMM der dritthäufigste Subtyp war, jedoch mit dem höchsten Anteil an IPS-Patienten (2,9 %). Zusammengenommen lässt sich hier an einen gemeinsamen Risikofaktor für LMM und IPS denken. Das LMM entwickelt sich in der Regel auf der chronisch sonnenexponierten Haut des Kopfes und des Halses der Europäer. Die Anzahl der Altersflecken ist ein bestimmender Faktor für LMM und, schwächer, auch für SSM. Andere gemeinsame Risikofaktoren für die beiden Subtypen sind die Anzahl der aktinischen Keratosen und ein sonnenempfindlicher Teint (d.h. helle Augen-/Haarfarbe, Sonnenbrandneigung und Sommersprossen).¹⁴²

4.4 Pathogenese

Es wird immer deutlicher, dass eine pathogenetische Verbindung zwischen MM und IPS anzunehmen ist.⁶⁻⁸ Sowohl die SN als auch die Melanozyten haben ihren gemeinsamen embryologischen Ursprung im Neuroektoderm. Eine Reihe von potenziell beteiligten Mechanismen wurde vorgeschlagen, wie ein veränderter α -Synuclein-Stoffwechsel⁸, eine verringerte Dopaminsynthese und eine fehlregulierte Steuerung der Dopamin-Effekte¹⁰ und gemeinsame zentrale und periphere Melanogenesemechanismen.⁹ Neuere Studien konnten allerdings weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen IPS-Allelen und MM-Risiko¹¹ noch zwischen genetischen Dispositionsloci (Einzelnukleotid-Polymorphismen) für die Pigmentierung von MM und dem Risiko für ein IPS zeigen.¹²

Sowohl die Synthese von Dopamin als auch von Melanin verläuft über das Zwischenprodukt L-Dopa. So vermuten Paisán-Ruiz und Houlden, dass der Kausalzusammenhang zwischen MM und IPS auf den Tyrosin-Stoffwechsel zurückgeführt werden könnte. Es wird beschrieben, dass eine Wechselwirkung zwischen α -Synuclein und Tyrosinase häufiger in Gegenwart von Dopamindefiziten auftritt, wie man es bei Patienten mit IPS gesehen hat. Und IPS-assoziierte fibrilläre Formen des α -Synuclein können für Beeinträchtigungen im Tyrosin-Stoffwechsel verantwortlich sein, was für ein MM prädisponieren könnte.¹⁴³

Die Melaninsynthese der Haut beginnt mit der Umwandlung von L-Phenylalanin durch die Phenylalaninhydroxylase zu L-Tyrosin. L-Tyrosin wird durch die Tyrosinase und Tyrosinhydroxylase zu L-DOPA hydroxyliert und weiter zu L-Dopaquinon oxidiert. Daraus wird schließlich Melanin synthetisiert. Dopamin entsteht mithilfe der Dopadekarboxylase ebenfalls aus L-Dopa (Abbildung 9).¹⁴⁴

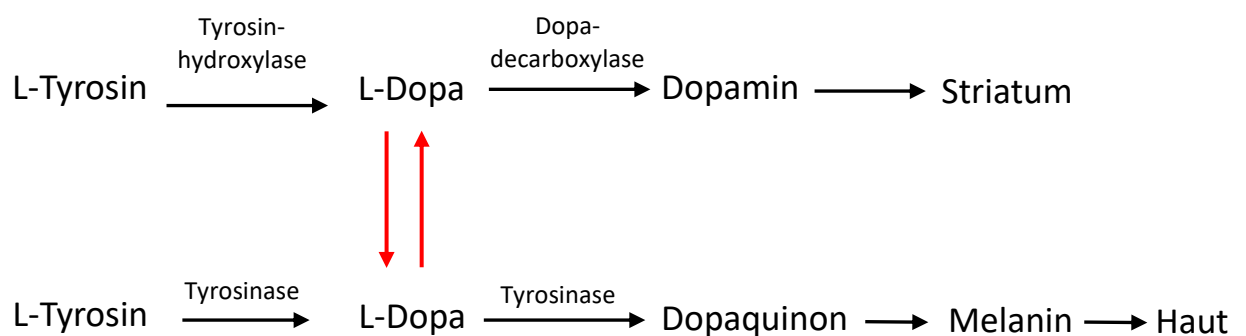


Abbildung 9. Tyrosinmetabolismus¹⁴³

Neuromelanin ist ein in bestimmten Populationen von katecholaminergen Nervenzellen im Gehirn produziertes dunkles Polymerpigment (Mischung aus Pheo- und Eumelanin). Interesse an diesem Pigment besteht durch die hypothetische Verbindung zwischen Neuromelanin und der besonderen Anfälligkeit für den Zelltod von Neuromelanin enthaltenden Nervenzellen bei dem IPS. Über die Biologie des Neuromelanins ist wenig bekannt. Analog zu den peripheren Melaninen könnte Neuromelanin in vivo die Wirkungen von schädlichen Stimuli dämpfen. Die Fähigkeit mit Übergangsmetallen, insbesondere Eisen, zu interagieren und intrazelluläre oxidative Mechanismen zu vermitteln hat besondere Aufmerksamkeit erhalten. Es besteht die Annahme, dass diese Funktion bei Parkinsonkranken beeinträchtigt sein könnte, so dass pigmentierte Neuronen anfälliger für oxidative Schäden bei dieser Erkrankung sind.¹⁴⁵

Gao et al. berichten von einem erhöhten IPS-Risiko bei Menschen mit roten Haaren, was einem höheren Gehalt an Pheomelanin entspricht, oder einer Variante des Melanocortin-1-Rezeptor-Gens, welches bei der peripheren Melanogenese eine Rolle spielt.⁷ Da das charakteristische neuropathologische Merkmal des IPS der Untergang der pigmentierten Neuronen der SN ist, wird angenommen, dass der genetische Pigmentierungstyp eine Rolle für das Risiko eines IPS spielt. Andere in der SN exprimierte Faktoren, die auch die Neuromelanogenese und Zellvulnerabilität beeinflussen können, sind die Dopamin-Transporter, das Dopamintransport-Protein und der Dopamin-D2-Rezeptor.¹³⁶

Herrero Herna'ndez et al. schlagen vor, dass ein höherer Pheomelaningehalt der SN, resultierend aus variablen Pigmentierungsgenen wie der Tyrosinase, für neurodegenerative Prozesse beim IPS verantwortlich sein könnte.¹⁴⁶ Im Gegensatz zur peripheren Melanogenese spielt bei der Neuromelanogenese die Tyrosinase keine Rolle.¹⁴⁷ Ein zu prüfender Faktor ist die Tyrosinhydroxylase, das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Dopaminsynthese. Die Tyrosinhydroxylase-Isoformen, die innerhalb der SN in unterschiedlichen regionalen Mustern und Mengen exprimiert werden, entsprechen der unterschiedlichen Vulnerabilität dieser Zellen, d.h. variable Produktion von Dopamin mit entsprechenden Auswirkungen auf die Neuromelanogenese und oxidativer Stress.¹⁴⁸

Während weithin anerkannt ist, dass der Eisenstoffwechsel am degenerativen Prozess der pigmentierten SN-Neuronen beim IPS beteiligt ist,¹⁴⁹ ist dessen Rolle in der Pathogenese von Melanomen bislang kaum untersucht. Unsere Befunde deuten darauf hin, dass der Eisenstoffwechsel ein möglicher Modulator für das Parkinson-Risiko bei Melanompatienten sein könnte. Ein möglicher verbindender Mechanismus könnte das eisenbindende Protein Melanotransferrin sein, das als erster Zelloberflächenmarker bei MM identifiziert wurde. Obwohl die exakte biologische Funktion von Melanotransferrin noch nicht definiert wurde, werden dem Protein eine wachsende Anzahl von Rollen zugeschrieben, einschließlich Eisentransport/-stoffwechsel, Angiogenese, Proliferation, Zellmigration und Tumorgenese.¹⁵⁰ Es wurde kürzlich gezeigt, dass eine Eisenbehandlung bei kultivierten Pigmentzellen zur Hochregulierung der Melanogenese-Gene Tyrosinase, Tyrosinase-related protein 1, Hermansky-Pudlak Syndrom 3, Premelanosom-Protein und Dopachrom-Tautomerase sowie dem Melanogenese steuernden Transkriptionsfaktor Mikrophthalmie-assoziiierter Transkriptionsfaktors (MITF) führt.¹⁵¹ Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Veränderungen des Eisenstoffwechsels bei Melanompatienten, in unserer Studie reflektiert durch die hohe Rate an SN+, zu charakterisieren.

Es konnte gezeigt werden, dass IPS-assoziierte Gene an Mechanismen beteiligt sind, die zur unkontrollierten Proliferation von Tumorzellen während der Karzinogenese führen, so z. B. DJ-1 bei vielen Karzinomen und möglicherweise LRRK2 beim MM. Wohingegen das Parkinson-assoziierte Gen Parkin (PARK2) als Tumorsuppressorgen gilt. So findet man in der Normalbevölkerung im Vergleich zu IPS-Patienten z. B. häufiger ein Kolonkarzinom, Glioblastom oder Bronchialkarzinom.¹⁵²

Ist die Familienanamnese unter Verwandten ersten Grades positiv für ein MM, besteht ein höheres Risiko für ein IPS. Gemeinsame genetische Hintergründe der beiden Erkrankungen sind also auch dadurch anzunehmen.⁶ Andererseits unterstützen die Ergebnisse von Olsen et al eher eine umweltbedingte Verknüpfung von IPS und MM. Die genetische Verbindung spielt eine untergeordnete Rolle, da sie keine Überlappung zwischen Familien mit IPS- und solchen mit MM-Beteiligung finden.¹⁵³

Für das IPS typische Einzelnukleotid-Polymorphismen, veröffentlicht in der GWAS (genome-wide association study), scheinen bei der Melanomentstehung keine Rolle zu spielen.¹¹

Das α -Synuclein ist primär ein neuronales Protein, das aber auch in verschiedenen Tumoren wie dem Ovarial-, kolorektalen Karzinom und dem MM gefunden wurde. Eine Ursache des IPS ist die Mutation des α -Synuclein-Gens. Es wird folglich ein gemeinsamer Mechanismus von Neurodegeneration und Karzinogenese durch verschiedene Formen des α -Synuclein angenommen (Abbildung 10).¹⁵⁴

Eine α -Synuclein-Überexpression mindert die UV-B-induzierte Melaninsynthese in Melanomzellen und erhöht den Neuromelaninanteil in dopaminergen Nervenzellen.⁸

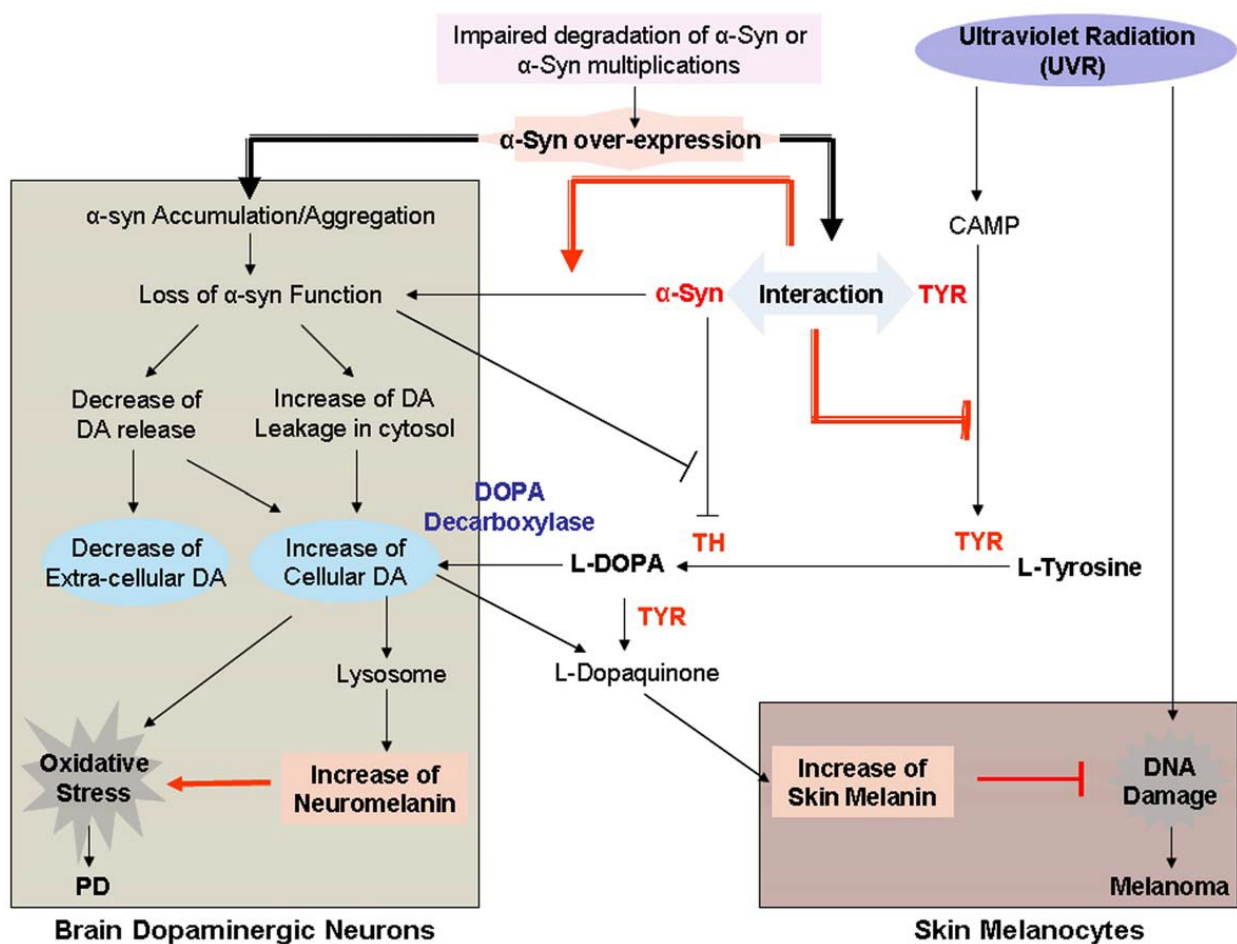


Abbildung 10. Verbindung zwischen idiopathischem Parkinson-Syndrom und malignem Melanom durch α -Synuclein⁸

Ein in den letzten Jahren diskutierter möglicher Einfluss von L-Dopa und anderen dopaminergen Medikamenten auf das Risiko für ein MM konnte inzwischen weitgehend ausgeschlossen werden.⁹⁷

Interessanterweise zeigen mehrere Studien ein eher vermindertes Risiko für das IPS bei im Freien Arbeitenden mit regelmäßiger Sonneneinstrahlung, was mit der protektiven Wirkung von höheren Vitamin-D-Spiegeln erklärt wurde.¹⁵⁵ Allerdings haben diese Studien nicht die mögliche spezifische Beeinflussung des IPS-Risikos durch den Pigmentierungstyp (Hautpigmentierung bzw. Haarfarbe) untersucht. Zusammenfassend wurde der genaue Zusammenhang zwischen MM-Risiko und IPS-Risiko bisher nicht gefunden. Die Befunde unserer Arbeit ergeben Hinweise auf einen Einfluss des Eisenstoffwechsels, aber auch auf eine Assoziation mit histologischen Melanom-Subtypen.

4.5 Schlussfolgerungen

Unsere Ergebnisse deuten auf eine erhöhte Prävalenz von prodromalen IPS-Markern bei Patienten mit MM der Haut und der Aderhaut hin. Dazu zählen insbesondere SN+, milde motorische Zeichen und verschiedene nicht-motorische Symptome. Dies untermauert den bekannten Zusammenhang zwischen MM und IPS. Störungen des Geruchssinnes und des Farbsehens, beide als typische Frühsymptome des IPS bekannt, kommen bei Melanompatienten hingegen nicht gehäuft vor. Gegenwärtige Daten unterstützen die Idee der gemeinsamen pathogenetischen Mechanismen zwischen MM und IPS. Besonders die gefundenen Ähnlichkeiten im veränderten Eisenstoffwechsel bei MM- und IPS-Patienten bedürfen weiterer Forschung. Der prädiktive Wert der beschriebenen prodromalen Marker bei Melanompatienten für die nachfolgende Entwicklung eines IPS wird in einer laufenden longitudinalen Studie bei der hier charakterisierten Kohorte weiter untersucht.

5 Zusammenfassung

Das gehäufte simultane Auftreten von idiopathischem Parkinson-Syndrom und malignem Melanom ist bereits länger bekannt. Wir untersuchten in einer prospektiven Beobachtungsstudie die Frequenz und das Profil früher klinischer und hirnsongrafischer Marker des idiopathischen Parkinson-Syndroms bei Patienten mit malignem Melanom der Haut bzw. der Aderhaut. Von 100 Studienteilnehmern hatten 65 Patienten ein Melanom in der Vorgeschichte. Bei 53 Patienten handelte es sich um ein kutanes und bei 12 Patienten um ein Aderhautmelanom (31 Frauen; Alter 61.2 ± 14.9 Jahre). Die anderen 35 Studienteilnehmer bildeten die gesunde Kontrollgruppe (19 Frauen; $54,6 \pm 20.5$ Jahre). Die motorischen Funktionen der Teilnehmer wurden mit dem motorischen Teil der „Unified Parkinson`s Disease Rating Scale“ (UPDRS-III) und einem Tapping-Test untersucht. Die nicht-motorische Symptomatik wurde mit Hilfe des „Non-Motor Symptoms Questionnaire“ (NMSQuest) klassifiziert. Mit dem Beck'schen Depressionsinventar wurde der Schweregrad depressiver Symptome ermittelt. Getestet wurden weiterhin Riechvermögen und Farbsehen. Mit der transkraniellen Hirnsongrafie wurde die Substantia-nigra-Echogenität erfasst.

Die Melanompatienten wiesen eine signifikant erhöhte Rate an Substantia-nigra-Hyperechogenität auf. Ebenso zeigten sich gehäuft motorische und nicht-motorische Auffälligkeiten, bei den letzteren insbesondere eine Apathie. Die motorischen Symptome waren charakterisiert durch eine leichtgradige asymmetrische motorische Verlangsamung. Störungen des Geruchssinnes und des Farbsehens, beide als typische Frühsymptome des IPS bekannt, kommen bei Melanompatienten hingegen nicht gehäuft vor. Die Substantia-nigra-Hyperechogenität korrelierte bei den Melanompatienten signifikant mit niedrigeren Werten des Serumeisens. Außerdem war die Substantia-nigra-Hyperechogenität - unabhängig vom Eisenspiegel - mit einer helleren Hautfarbe verbunden.

Der prädiktive Wert der von uns identifizierten Frühmarker für die nachfolgende Entwicklung eines IPS bei Melanompatienten wird in einer laufenden longitudinalen Studie der hier charakterisierten Kohorte weiter untersucht. Die hier bei Patienten mit Melanom gefundene ähnliche Assoziation von Serumeisen und SN-Echogenität wie bei idiopathischem Parkinson-Syndrom bedarf ebenso weiterer Forschung.

6 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- Tabelle 1. AJCC-Klassifikation des Melanoms (2009)
Tabelle 2. Demografische, klinische und sonografische Ausgangswerte
Tabelle 3. Befunde bei Melanompatienten mit und ohne SN-Hyperechogenität

- Abbildung 1. Schematische Darstellung der Schnittebenen bei standardisierter transkranieller Hirnsonografie¹²⁶
Abbildung 2. Transkranielle Hirnsonografie und korrespondierende Schnittebenen im MRT¹⁰¹
Abbildung 3. TCS-Befunde der Substantia nigra (SN)
Abbildung 4. Interviewergebnisse der Gruppen malignes Melanom und gesunde Kontrollen
Abbildung 5. Testergebnisse der Gruppen malignes Melanom und gesunde Kontrollen
Abbildung 6. Beziehung zwischen Substantia nigra (SN)-Echogenität bei Melanompatienten und Hauttyp 1-4 nach Fitzpatrick
Abbildung 7. Beziehung zwischen Substantia nigra (SN)-Echogenität bei Melanompatienten und dem Serumeisenspiegel
Abbildung 8. Häufigkeit der prodromalen Befunde des idiopathischen Parkinson-Syndroms bei 65 Patienten mit einer Melanomanamnese
Abbildung 9. Tyrosinmetabolismus¹⁴³
Abbildung 10. Verbindung zwischen idiopathischem Parkinson-Syndrom und malignem Melanom durch α -Synuclein⁸

7 Literaturverzeichnis

- 1) Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology* 2006;17:582–7.
- 2) Liu R, Gao X, Lu Y, et al. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology* 2011;76:2002–9.
- 3) Lo RY, Tanner CM, Van Den Eeden SK, et al. Comorbid cancer in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1809–17.
- 4) Walter U, Kleinschmidt S, Rimmele F, et al. Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2013;260:3077–85.
- 5) Rugbjerg K, Friis S, Lassen CF, Ritz B, Olsen JH. Malignant melanoma, breast cancer and other cancers in patients with parkinson disease. *Int J Cancer* 2012 Jan 25. doi: 10.1002/ijc.27443
- 6) Gao X, Simon KC, Han J, et al. Family history of melanoma and Parkinson disease risk. *Neurology* 2009;73:1286–91.
- 7) Gao X, Simon KC, Han J, et al. Genetic determinants of hair color and Parkinson's disease risk. *Ann Neurol* 2009;65:76–82.
- 8) Pan T, Zhu J, Hwu WJ, et al. The role of alpha-synuclein in melanin synthesis in melanoma and dopaminergic neuronal cells. *PLoS ONE* 2012;7:e45183.
- 9) Double KL, Halliday GM, Dunkley PR, et al. Pigmentation in the human brain and risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2010;67:553–4.
- 10) Ziv I, Barzilai A, Offen D, et al. Nigrostriatal neuronal death in Parkinson's disease-a passive or an active genetically-controlled process? *J Neural Transm* 1997;49 (Suppl):69–76.
- 11) Meng S, Song F, Chen H, et al. No association between Parkinson disease alleles and the risk of melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:243–5.

- 12) Dong J, Gao J, Nalls M, et al. Susceptibility loci for pigmentation and melanoma in relation to Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2014;35:1512.e5–10.
- 13) Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded realtime sonography. *Neurology* 1995;45:182-184.
- 14) Berg D, Behnke S, Seppi K, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28(2):216-9.
- 15) Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller P, Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004;19:1445-1449.
- 16) Schweitzer K, Hilker R, Walter U, Burghaus L, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:94-98.
- 17) Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007;130:1799-1807.
- 18) Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Walter U. Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:92-97.
- 19) Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, Grossmann A, Benecke R, Niehaus L. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: A phantom study. *Neuroimage* 2008;40:551-558.
- 20) Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol* 2008;255(Suppl 5):33–8.
- 21) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2011;69:811–18.

- 22) Berg D, Godau J, Seppi K, et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:102–8.
- 23) Busse K, Heilmann R, Kleinschmidt S, et al. Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:441–7.
- 24) Walter U, Heilmann R, Kaulitz L, et al. Prediction of Parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study. *J Neural Transm* 2014. Published Online First: 14 September 2014.
- 25) Rumpf JJ, Weise D, Fricke C, et al. Sonographic abnormality of the substantia nigra in melanoma patients. *Mov Disord* 2013;28:219–23.
- 26) Robert-Koch-Institut, URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_inhalt.html (Stand: 11.06.2016)
- 27) Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, Katalinic A. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:201-11.
- 28) Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK. Screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:738-45.
- 29) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-206.
- 30) Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, Coleman MH, Zhang Y. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97:1488-98.
- 31) The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network SaNZGGW. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical

Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2008.

- 32) Martin RC, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, McMasters KM. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005;190:913-7.
- 33) Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forschner A, Leiter U, Held L, Meier F, Garbe C. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:316-8.
- 34) Ng JC, Swain S, Dowling JP, Wolfe R, Simpson P, Kelly JW. The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service. *Arch Dermatol* 2010;146:234-9.
- 35) Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a metaanalysis. *Lancet Oncol* 2004;5:673-80.
- 36) Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a metaanalysis. *Int J Cancer* 2008;123:2370-6.
- 37) Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1479-87.
- 38) Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, Polsky D, Mazumdar M, Osman I. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer* 2009;115:869-79.
- 39) Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, et al. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol* 2009;16:2018-27.
- 40) Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:129-42.

- 41) Sawyer A, McGoldrick RB, Mackey SP, Allan R, Powell B. Does staging computered tomography change management in thick malignant melanoma? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:453-6.
- 42) Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Shapiro RL, Pavlick AC, Osman I, Polsky D, Berman RS. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer* 2007;110:1107-14.
- 43) Vereecken P, Laporte M, Petein M, Steels E, Heenen M. Evaluation of extensive initial staging procedure in intermediate/high-risk melanoma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:66-73.
- 44) Nowecki ZI, Rutkowski P, Kulik J, Siedlecki JA, Ruka W. Molecular and biochemical testing in stage III melanoma: multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of lymph fluid after lymph node dissection and pre-operative serum lactate dehydrogenase level. *Br J Dermatol* 2008;159:597-605.
- 45) Stas M, Stroobants S, Dupont P, Gysen M, Hoe LV, Garmyn M, Mortelmans L, Wever ID. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res* 2002;12:479-90.
- 46) Dietlein M, Krug B, Groth W, Smolarz K, Scheidhauer K, Psaras T, Stutzer H, Lackner K, Schicha H. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun* 1999;20:255-61.
- 47) Sellam A, Desjardins L, Barnhill R, Plancher C, Asselain B, Savignoni A, Pierron G, Cassoux N. Fine Needle Aspiration Biopsy in Uveal Melanoma: Technique, Complications, and Outcomes. *Am J Ophthalmol* 2016;162:28-34.
- 48) Nathan P, Cohen V, Coupland S, et al. Uveal Melanoma UK National Guidelines Volume 51. 2015;16:2404–2412.
- 49) Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, Hollis S, Lens MB, Thompson JF. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004835.

- 50) Kenady DE, Brown BW, McBride CM. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 1982;92:615-8.
- 51) Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002;146:1042-6.
- 52) Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, Kaudewitz P, Wendtner CM, Peter RU, Plewig G, Volkenandt M. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000;43:477-82.
- 53) Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000;88:88-94.
- 54) Foote MC, Burmeister B, Burmeister E, Bayley G, Smithers BM. Desmo-plastic melanoma: the role of radiotherapy in improving local control. *ANZ J Surg* 2008;78:273-6.
- 55) Wasif N, Gray RJ, Pockaj BA. Desmoplastic melanoma - the stepchild in the melanoma family? *J Surg Oncol* 2011;103:158-62.
- 56) Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, JanJan N, Lipsett J. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1991;20:429-32.
- 57) Richtig E, Ludwig R, Kerl H, Smolle J. Organ- and treatment-specific local response rates to systemic and local treatment modalities in stage IV melanoma. *Br J Dermatol* 2005;153:925-31.
- 58) van der Ploeg AP, Van Akkooi AC, Rutkowski P, et al. Prognosis in Patients With Sentinel Node-Positive Melanoma Is Accurately Defined by the Combined Rotterdam Tumor Load and Dewar Topography Criteria. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2206-14.

- 59) Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011;16:5-24.
- 60) Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:493-501.
- 61) Verma S, Quirt I, McCreedy D, Bak K, Charette M, Iscoe N. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006;106:1431-42.
- 62) Sanki A, Scolyer RA, Thompson JF. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:313-9.
- 63) Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, Goldstraw P, Pastorino U. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000;83:569-72.
- 64) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur AG, Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
- 65) Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.
- 66) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
- 67) Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, Agarwala S, Papadopoulos N, Kim KB, Ernstoff M. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Ann Oncol* 2011;22:787-93.

- 68) Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, Trefzer U, Punt CJ, Dummer R, Davidson N, Becker J, Conry R, Thompson JA, Hwu WJ, Engelen K, Agarwala SS, Keilholz U, Eggermont AM, Spatz A, on behalf of the EORTC Melanoma Group. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011;47:1476-83.
- 69) Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res* 2011;21:530-4.
- 70) O'Day S, Pavlick A, Loquai C, Lawson D, Gutzmer R, Richards J, Schadendorf D, Thompson JA, Gonzalez R, Trefzer U, Mohr P, Ottensmeier C, Chao D, Zhong B, de Boer CJ, Uhlar C, Marshall D, Gore ME, Lang Z, Hait W, Ho P. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- $\alpha(v)$ -integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. *Br J Cancer* 2011;105:346-52.
- 71) Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-25.
- 72) Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748-59.
- 73) Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, Paccagnella A, Medici M, Corti L, Favaretto AG, Cetto GL, Monfardini S. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001;11:189-96.
- 74) Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, Begg CB, Agarwala SS, Schuchter LM, Ernstoff MS, Houghton AN, Kirkwood JM. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-51.

- 75) Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134-44.
- 76) Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-33.
- 77) Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;1470-2045.
- 78) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010;28:2452-9.
- 79) Hohnheiser AM, Gefeller O, Gohl J, Schuler G, Hohenberger W, Merkel S. Malignant Melanoma of the Skin: Long-term Follow-up and Time to First Recurrence. *World J Surg* 2010;35:580-9.
- 80) Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bröcker EB, Voit C, Gollnick H, Marsch W, Wollina U, Meier F, Garbe C. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: An analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol* 2011;66:37-45.
- 81) Goh AY, Layton CJ. Evolving systemic targeted therapy strategies in uveal melanoma and implications for ophthalmic management: a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2015.
- 82) Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4):473-90.
- 83) Müller M, Gleixner C, Wirth S. Neurologie und Psychiatrie: für Studium und Praxis – 2011/12. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste 2011.
- 84) Walter U, Kleinschmidt S, Rimmele F, Wunderlich C, Gemende I, Benecke R, Busse K. Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2013;260:3077–3085.

- 85) Postuma RB1, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain* 2012;135(Pt 6):1860-70.
- 86) Goetz CG, Poewe W, Rascol O et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Move Disord* 2002;17:1–166.
- 87) Ondo WG, Sethi K, Kricorian G. Selegiline orally disintegrating tablets in patients with Parkinson disease and "wearing off" symptoms. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:295–300.
- 88) Rascol O, Brooks D, Melamed E et al., LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947–954.
- 89) Olanow CW, Rascol O, Hauser R et al., ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268–1278.
- 90) Crosby NJ, Deane K, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD003467.
- 91) Follett KA, Weaver FM, Stern M et al., CSP468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deepbrain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077–2091.
- 92) Williams A, Gill S, Varma T et al. PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurology* 2010;9:581–591.
- 93) Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, McLaughlin JK, Mellekjaer L, Moller H. Atypical cancer pattern in patients with Parkinson's disease. *Br J Cancer*. 2005;92:201–205.

- 94) Driver JA, Logroscino G, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T. A prospective cohort study of cancer incidence following the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1260–1265.
- 95) Bertoni JM, Arlette JP, Fernandez HH, et al. Increased melanoma risk in Parkinson disease: a prospective clinicopathological study. *Arch Neurol* 2010;67:347–352.
- 96) Schwid SR, Bausch J, Oakes D, et al. Cancer incidence in a trial of an antiapoptotic agent for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1801–1808.
- 97) Inzelberg R, Rabey JM, Melamed E, et al. High prevalence of malignant melanoma in Israeli patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2011;118:1199–1207.
- 98) Elbaz A, Peterson BJ, Yang P, et al. Nonfatal cancer preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Epidemiology* 2002;13:157–1564.
- 99) Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Prospective case-control study of nonfatal cancer preceding the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Causes Control* 2007;18:705–711.
- 100) Baade PD, Fritschi L, Freedman DM. Mortality due to amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease among melanoma patients. *Neuroepidemiology* 2007;28:16–20.
- 101) Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorder: state of the art. *Ultrasound in Med & Biol* 2007a;33:15 – 25.
- 102) Berg D, Behnke S, Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. *Ultraschall Med* 2006;27:12–19.
- 103) Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001;248:684–689.

- 104) Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2002;109:191–196.
- 105) Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography and SPECT. *Mov Disord* 2004;19:1196–1202.
- 106) Miwa H, Okawa M, Kondo T. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease: its relation to clinical findings. *No To Shinkei* 2006;58:199–204.
- 107) Spiegel J, Hellwig D, Mollers MO, Behnke S, Jost W, Fassbender K, Samnick S, Dillmann U, Becker G, Kirsch CM. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 2006;129:1188–1193.
- 108) Berg D. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperechogenicity in Parkinson's disease: implications for idiopathic and monogenetic forms. *Neurochem Res* 2007;32(10):1646–54.
- 109) Walter U Transcranial brain sonography findings in Parkinson's disease: implications for pathogenesis, early diagnosis and therapy. *Expert Rev Neurother* 2009;9(6):835–46.
- 110) Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003;60:74–77.
- 111) Mehnert S1, Reuter I, Schepp K, Maaser P, Stolz E, Kaps M. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2010;10:9.
- 112) Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:423–425.
- 113) Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in discriminating between par-

- kinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007b;64(11):1635–1640.
- 114) Van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, Hilker R, Berg D. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(10):1087–1092.
 - 115) Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20(1):16–34.
 - 116) Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, et al. Short German guidelines: malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6(Suppl 1):9–14.
 - 117) Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sunreactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869–71.
 - 118) Walter U, Heilmann R, Kaulitz L, Just T, Krause BJ, Benecke R, Höppner J. Prediction of Parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122(6):789–97.
 - 119) Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1480–91.
 - 120) Schrag A, Barone P, Brown RG et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007;22:1077–1092.
 - 121) Storch A, Odin P, Trender-Gerhard I, et al. Non-motor symptoms questionnaire and scale for Parkinson's disease. Cross-cultural adaptation into the German language. *Nervenarzt* 2010;81:980–5.
 - 122) Fahn S, Elton RL; Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, et al., eds. *Recent developments in Parkinson's disease II*. 1st edn. New York, NY: Macmillan, 1987:153–63.

- 123) Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, et al. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:976–81.
- 124) Kinnear PR, Sahraie A. New Farnsworth-Munsell 100 hue test norms of normal observers for each year of age 5–22 and for age decades 30–70. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1408–11.
- 125) Glaser M, Weber U, Hinrichs H, et al. Neuroimaging of midbrain structures with different phased-array ultrasound systems. *Klin Neurophysiol* 2006;37:165–168 .
- 126) Walter U, Benecke R, Dressler D. Hirnparenchym-Sonographie bei Bewegungsstörungen. *Nervenheilkunde* 2002;21:58-63.
- 127) Robert-Koch-Institut, URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Publications/Cancer_in_Germany/cancer_chapters_2009_2010/cancer_germany_2009_2010.pdf?__blob=publicationFile (Stand: 11.06.2016)
- 128) Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006;21(7):916-23.
- 129) Wang YP, Gorenstein C. Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(9):1274-87.
- 130) Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003 Jul;18(7):738-50.
- 131) Criswell S, Sterling C, Swisher L, Evanoff B, Racette BA. Sensitivity and specificity of the finger tapping task for the detection of psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(3):197-201.
- 132) Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100-Hue Test for the examination of Color Discrimination Manual.1957.

- 133) Walter U, Školoudík D. Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications and novel technologies. *Ultraschall Med* 2014;35(4):322-31.
- 134) Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes. *J Neural Transm (Vienna)* 2011;118(4):613-9.
- 135) Pföhler C, Tschöp S, König J, et al. Frequency of colour vision deficiencies in melanoma patients: results of a prospective comparative screening study with the Farnsworth panel D 15 test including 300 melanoma patients and 100 healthy controls. *Melanoma Res* 2006;16:413–21.
- 136) Schirmer M, Rumpf JJ, Fricke C, et al. Prevalence of structural abnormality of the substantia nigra depending on skin phototype [abstract]. Presented at the 85th Congress of the German Society of Neurology; 28 September 2012; Hamburg.
- 137) Kulichová D1, Dáňová J, Kunte C, Ruzicka T, Celko AM. Risk factors for malignant melanoma and preventive methods. *Cutis* 2014;94(5):241-8.
- 138) Tanner CM, Nelson LM, Van Den Eeden SK, et al. Skin Pigmentation and Risk of Parkinson's disease (abstract). *Neurology* 1999;52:S540.
- 139) Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:1044–55.
- 140) Walter U, Witt R, Wolters A, et al. Substantia nigra echogenicity in Parkinson's disease: relation to serum iron and C-reactive protein. *J Neural Transm* 2012;119:53–7.
- 141) Börsch C, Moll I, Koch MO, et al. Melanoma and Parkinson's disease: is there an increased incidence of the common occurrence of both diseases? *Akt Dermatol* 2012;38:386–92.
- 142) Kvaskoff M, Siskind V, Green AC. Risk factors for lentigo maligna melanoma compared with superficial spreading melanoma: a case-control study in Australia. *Arch Dermatol* 2012;148:164–70.

- 143) Paisán-Ruiz C, Houlden H. Common pathogenic pathways in melanoma and Parkinson disease. *Neurology* 2010;75(18):1653-5.
- 144) Gillbro JM, Olsson MJ. The melanogenesis and mechanisms of skinlightening agents-existing and new approaches. *International journal of cosmetic science* 2011;33(3): 210-221.
- 145) Fedorow H, Tribl F, Halliday G, et al. Neuromelanin in human dopamine neurons: comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2005;75:109–124.
- 146) Herrero Hernández E. Pigmentation genes link Parkinson's disease to melanoma, opening a window on both etiologies. *Med Hypotheses* 2009;72:280 –284.
- 147) Tribl F, Arzberger T, Riederer P, Gerlach M. Tyrosinase is not detected in human catecholaminergic neurons by immunohistochemistry and Western blot analysis. *J Neural Transm* 2007;72:51–55.
- 148) Murphy KE; Double KL; Halliday GM. Differential expression of tyrosine hydroxylase isoforms in human substantia nigra. In *Proceedings of Aust Neuroscience Society*, pp. 51 - 51, presented at 26th Annual meeting of the Australian Neuroscience Society, Sydney, 31 January - 3 February 2006.
- 149) Ayton S, Lei P. Nigral iron elevation is an invariable feature of Parkinson's disease and is a sufficient cause of neurodegeneration. *Biomed Res Int* 2014;2014:581256.
- 150) Suryo Rahmanto Y, Bal S, Loh KH, et al. Melanotransferrin: search for a function. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:237–43.
- 151) Wolkow N, Li Y, Maminishkis A, et al. Iron upregulates melanogenesis in cultured retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2014;128C:92–101.
- 152) Garber K. Parkinson's disease and cancer: the unexplored connection. *J Natl Cancer* 2010;102:371–374.

- 153) Olsen JH, Jørgensen TL, Rugbjerg K, Friis S. Parkinson disease and malignant melanoma in first-degree relatives of patients with early-onset melanoma. *Epidemiology* 2011;22(1):109-12.
- 154) Israeli E, Yakunin E, Zarbiv Y, Hachohen-Solovich A, Kisos H, Loeb V, Lichtenstein M, Ben-Gedalya T, Sabag O, Pikarsky E, Lorberboum-Galski H, Sharon R. α -Synuclein expression selectively affects tumorigenesis in mice modeling Parkinson's disease. *PLoS One* 2011;6(5):e19622.
- 155) Kwon E, Gallagher LG, Searles Nielsen S, et al. Parkinson's disease and history of outdoor occupation. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(12):1164-6.

Thesen der Dissertation

- 1) Die motorische Symptomatik des idiopathischen Parkinson-Syndroms, charakterisiert durch Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität, ist Folge der Degeneration dopaminerger, melaninhaltiger Neuronen der Substantia nigra.
- 2) Neben dem nigrostriatalen dopaminergen System sind frühzeitig auch das enterale Nervensystem und mehrere Hirnstammstrukturen (Kerne des N. vagus, Tr. olfactorius, serotonerge und noradrenerge Systeme) von der Neurodegeneration betroffen, die oft zu verschiedenen prämotorischen Symptomen führen. Zu den häufigen nichtmotorischen Symptomen, die häufig bereits in prämotorischen Krankheitsstadien auftreten, gehören Depression, Obstipation und Hyposmie.
- 3) Mittels transkranieller Hirnsonografie kann eine charakteristische Hyperechogenität der Substantia nigra bereits Jahre vor Ausbruch des idiopathischen Parkinson-Syndroms detektiert werden.
- 4) Das maligne Melanom der Haut, dessen Inzidenz stark gestiegen ist, entsteht vor allem durch UV-Strahlung, besonders bei hellhäutigen Menschen.
- 5) Epidemiologische Studien sprechen für eine gehäufte Komorbidität von idiopathischem Parkinson-Syndrom und malignem Melanom.
- 6) Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass bei Patienten mit Zustand nach malignem Melanom, insbesondere einem Lentigo-maligna-Melanom, die Risikoindikatoren des idiopathischen Parkinson-Syndroms gehäuft auftreten.
- 7) Insbesondere die Substantia-nigra-Hyperechogenität, eine asymmetrische motorische Verlangsamung und Apathie (Risikoindikatoren) treten signifikant häufiger bei Melanompatienten im Vergleich zu gesunden Probanden auf.
- 8) Bezüglich Hyposmie und Farbsehstörungen gibt es im Vergleich zur Normalbevölkerung jedoch keine Häufigkeitsunterschiede.
- 9) Die Substantia-nigra-Hyperechogenität bei den Melanompatienten korreliert signifikant mit einer helleren Hautfarbe, einem niedrigeren Serum-Eisenwert und einer höheren Rate an motorischen Parkinson-Zeichen.
- 10) Der prädiktive Wert der von uns identifizierten Risikoindikatoren für die nachfolgende Entwicklung eines IPS bei Melanompatienten wird in einer laufenden longitudinalen Studie der hier charakterisierten Kohorte weiter untersucht.

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere an Eides statt, dass ich die hier vorgelegte Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Die Promotionsordnung der Universität Rostock ist mir bekannt.

Rostock, den 10.07.2016

Elise Heilmann

