

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Storch

**Multimodale Langzeit-Verlaufsuntersuchung zur Detektion eines
Parkinson-Syndroms bei Personen mit früherer Depression**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock



vorgelegt von
Robert Heilmann, geboren in Bad Frankenhausen
aus 20535, Hamburg

Rostock, 2018

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

Gutachter:

Prof. Dr. med. Uwe Walter, Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie

Prof. Dr. med. J. Höppner, Schwerin, Carl-Friedrich-Flemming-Klinik

Prof. Dr. med. Stefanie Behnke, Neurologische Universitätsklinik Homburg/Saar

Jahr der Einreichung: 2018

Jahr der Verteidigung: 2018

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Allgemeine Einführung	1
1.2 Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS)	2
1.2.1 Geschichte.....	2
1.2.2 Einteilung	2
1.2.3 Epidemiologie	3
1.2.4 Pathogenese	4
1.2.5 klinische Symptomatik.....	6
1.2.5.1 motorische Symptome	6
1.2.5.2 nicht-motorische Symptome	7
1.3 Diagnostik	11
1.3.1 Bildgebende Verfahren.....	12
1.3.2 Sonografie.....	13
1.3.3 Möglichkeiten der Früherkennung	14
2 Patienten und Methoden	15
2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	15
2.2 Studiendesign.....	16
2.3 Klinische Testbatterien.....	18
2.3.1 Beurteilung motorischer Funktionen	18
2.3.2 Beurteilung olfaktorische Funktion	19
2.3.3 Beurteilung autonomer Funktionen	20
2.3.4 Neuropsychologische Beurteilung	23
2.3.5 Beurteilung unspezifischer Schmerzen	25
2.3.6 Sozialformel	25
2.4 Daten der Basisuntersuchung	26
2.5 Statistik.....	27
3 Ergebnisse	28
3.1 Grundlegende Ergebnisse und follow-up-Kohorte	28
3.2 Prädiktoren des Morbus Parkinson	34
4 Diskussion	37
5 Zusammenfassung.....	42
6 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	44

7 Literaturverzeichnis	45
Anhang.....	57
Thesen.....	57

Abkürzungsverzeichnis

AUC - Area under curve

BDI - Beck Depressions Inventar

CCCRC - Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test

CC-SIT - Cross Cultural Smell Identification Test

DAT – Dopamintransporter

DSMIV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (part IV)

D2 – Dopamin2-Rezeptor

EMG - Elektromyogramm

FDG-PET - Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomografie

HDRS - Hamilton Depressions Rating Skala

HNO – Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

IPS – Idiopathisches Parkinsonsyndrom

MARS - Motor Agitation and Retardation Scale

MMST - Mini-Mental-Status-Test

MP – Morbus Parkinson

MRT- Magnetresonanztomografie

NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke

PET - Positronenemissionstomografie

PRIPS – prospective evaluation of risk factors for idiopathic Parkinson's syndrome

REM – rapid eye movement

RWT - Regensburger Wortflüssigkeitstest

SN – Substantia nigra

SN-h Substantia nigra Hyperechogenität

SPECT - Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie

SS-16 – Sniffin-Sticks-16-Items

UKBB – UK Brain Bank

UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale

UPSIT - University of Pennsylvania Smell Identification Test

URGE-UDI - Urge-Urinary Distress Inventory

WHO – World Health Organization

WMS-R Wechsler Memory Scale- Revised

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist ein hypokinetisch-hypertones Syndrom mit den Kardinalsymptomen Rigor, Tremor und posturale Instabilität. Vegetative Störungen und eine Beeinträchtigung von Kognition und Affektion begleiten häufig die bei älteren Menschen auftretende Erkrankung. Nach dem Morbus Alzheimer ist das IPS die zweithäufigste chronisch-progressive neurodegenerative Erkrankung der Welt. Schätzungsweise 3% der über 75-Jährigen sind betroffen (De Lau et al., 2006). Nach Angaben der World Health Organisation (WHO) entspricht dies ca. 7 bis 10 Millionen IPS-Patienten.

Die Erkrankung wird durch degenerative Prozesse in den Stammganglien hervorgerufen und ist bislang nicht heilbar. Eine symptomatische Therapie erfolgt in erster Linie mit Medikamenten und in zunehmendem Maße mit stereotaktischen Operationen (tiefe Hirnstimulation) (Pandey S et al., 2015). Mögliche zukünftige Verfahren wie z.B. die Genterapie befinden sich noch im Forschungsstadium (Palfi et al., 2014). Der chronische Verlauf führt dennoch häufig zu zunehmender Immobilität und letztlich Pflegebedürftigkeit der Betroffenen.

Es zeichnet sich ab, dass ein früher Behandlungsbeginn einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Zudem besteht die Hoffnung, dass zukünftige Therapien das Fortschreiten der Krankheit verzögern oder gar aufhalten können. Um dies zu ermöglichen, ist auch eine frühzeitige Diagnosestellung notwendig. Bevor die für die Erkrankung typischen motorischen Symptome auftreten, kommt es in der sogenannten prämotorischen Phase meist schon Jahre bis Jahrzehnte vorher zu unspezifischen Symptomen. Bereits hier beginnen die strukturellen Schäden in den Stammganglien. Bislang erfolgt die Diagnosestellung der Erkrankung durch eine klinische Untersuchung zum Nachweis der motorischen Störungen. Eine frühzeitige sichere Diagnosestellung in der prämotorischen Phase ist bislang nicht möglich. Durch das Wissen über bestimmte Risikopopulationen (z.B. Personen mit Hyposmie, Patienten mit Depression) und das Erforschen möglicher weiterer Risikoindikatoren können Zielgruppen für die noch zu entwickelnden frühdiagnostischen Screeningverfahren definiert werden.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, für das Risikokollektiv der Patienten mit schwerer Depression ein Screeningverfahren für die Detektion eines nachfolgenden IPS zu etablieren.

1.2 Das idiopathische Parkinson-Syndrom

1.2.1 Geschichte

Die Erstbeschreibung der Erkrankung erfolgte 1817 durch ihren Namensgeber James Parkinson, nachdem er sechs Fälle identifiziert hatte. Aber erst Jean-Marie Charcot prägte 1867 den heutigen Namen der „paralysis agitans“, als er die Erkrankung „maladie de Parkinson“ nannte.

1919 wurde bekannt, dass Patienten, die an Parkinson erkrankt sind, Zellen in der Substantia nigra verlieren. Erst 1957 wurde der Neurotransmitter Dopamin von Carlsson und Kollegen in Schweden entdeckt (Gerlach M, Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie 2007).

Die Erkenntnis, dass die Dopaminkonzentration im Striatum Erkrankter deutlich reduziert ist, kam 1960 Ehringer und Hornykiewicz. Die Grundlage für die Behandlung mit Levodopa, die in den folgenden Jahren begann, war geschaffen. 1961 konnte erstmals die Wirksamkeit von intravenös injiziertem Levodopa in der Verbesserung der Akinese gezeigt werden. Wenig später folgte die Entwicklung einer oralen Darreichungsform. Die genauen Mechanismen der Pathogenese, die Verbesserung der Behandlung und die Früherkennung des IPS sind noch heute wesentliche Bestandteile der Forschung.

1.2.2 Einteilung

Die Einteilung der Parkinsonsyndrome erfolgt in vier Gruppen. Der primäre (idiopathische) Parkinsonismus, auf den sich die Darlegungen im Folgenden beziehen werden, stellt mit ca. 75% die häufigste Form dar. Innerhalb des IPS ist eine

Unterscheidung nach Ausprägung der motorischen Symptomatik möglich (akinetisch-rigider Typ, Äquivalenz-Typ, Tremordominanz-Typ, monosymptomatischer Ruhetremor).

Des Weiteren gibt es die Gruppe der heredodegenerativen Parkinsonsyndrome, unter der mittels Kopplungsanalysen und Positionsklonierung in den letzten Jahren zahlreiche Gene und deren Mutationen identifiziert werden konnten. Es finden sich sowohl autosomal-dominante als auch autosomal-rezessive Erbgänge. Gene spielen auch im Rahmen multifaktorieller Erkrankungsursachen eine Rolle (Poulopoulos et al., 2012). Es folgen die Parkinsonsyndrome, die im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen auftreten. Dazu zählen die Multisystematrophie, die Lewy-Körperchen-Demenz, die kortikobasale Degeneration und die progressive supranukleäre Blickparese. (Jankovic, 2008).

Der sekundäre (symptomatische) Parkinsonismus wird hervorgerufen durch nachweisbare Ursachen, wie zum Beispiel Neuroleptika, Trauma, Neoplasien, Enzephalitis, vaskuläre Hirnläsionen oder Hypoxie (Joynt, 1998).

1.2.3 Epidemiologie

Das IPS ist nach dem Morbus Alzheimer mit mehr als 1% unter den 55-Jährigen und mehr als 3% der über 75-Jährigen die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (De Lau et al., 2006). Die Inzidenz steigt ab einem Alter von 60 Jahren stark an (Aarli et al., 2006).

Mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts (19,0 pro 100.000) gegenüber dem weiblichen (9,9 pro 100.000) liegt die alters- und geschlechtskorrigierte Inzidenzrate insgesamt bei 13,4 pro 100.000 [Van Den Eeden et al., 2003].

1.2.4 Pathogenese

Dopamin ist als Neurotransmitter wesentlich an der Regulation von Bewegung, Motivation und Wahrnehmung beteiligt. Je nach Rezeptorsubtyp kann Dopamin exzitatorisch und auch inhibitorisch wirken. Es wird in den Neuronen der Substantia nigra gebildet, die mit den Neuronen des Striatums (Nucleus caudatus und Putamen) kommunizieren. Dabei gelangt das Dopamin als Transmitter in den synaptischen Spalt und interagiert mit den postsynaptischen striatalen Neuronen. Über Dopamintransporter findet ein aktiver Rücktransport des Dopamins in die präsynaptischen Neurone statt.

Das pathologische Kennzeichen des IPS ist der Verlust an dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra pars compacta und eine Reduktion der Dopamintransporter. Im Folgenden entsteht ein Mangel an Dopamin im nigrostriatalen System. Lewy-Körperchen, Lewy-Neuriten und die so genannten „pale bodies“ lassen sich nun histopathologisch vermehrt nachweisen. Dies sind charakteristische intrazelluläre Proteineinschlüsse, die sich in Nervenzellen und deren Fortsätzen nachweisen lassen. Dabei bestehen sie vor allem aus Alphasynuclein [Tenenholz Grinberg et al., 2010]. „Pale bodies“ stellen möglicherweise Vorstufen der Lewy-Körperchen dar [Takahashi et al., 2001]. Dabei erfolgt die Degeneration in der Regel asymmetrisch, sodass sich bei den Patienten zunächst unilaterale motorische Symptome nachweisen lassen.

Studien haben gezeigt, dass der initiale Prozess jedoch nicht in der Substantia nigra beginnt, sondern wahrscheinlich nicht-dopaminerge Neurone betrifft. Braak et al. entwickelten ein Stufenschema, welches das Fortschreiten der Lewykörperchenpathologie beschreibt. Im Stadium 1 und 2 erfolgt eine Beschränkung auf Medulla oblongata, pontines Tegmentum und vordere Olfaktoriuskerne. Im Stadium 3 bis 4 treten Veränderungen in Substantia nigra und anderen Kernen des basalen Mittel- und Frontalhirns auf. In dieser Phase wird die Krankheit meist klinisch manifest. Im Stadium 5 bis 6 ist auch der Neokortex betroffen [Braak et al., 2006].

Weitere klinisch-pathologische Studien zeigten, dass wenigstens 80% der Fälle dem von Braak et al vorgeschlagenen Schema entsprechen.“[Tenenholz Grinberg et al., 2010]

Der Mechanismus der Neurodegeneration ist bislang nicht ausreichend geklärt. Zweifellos spielen multifaktorielle Ursachen eine Rolle, wobei die Interaktion aus Umwelt- und genetischen Faktoren zu mitochondrialer Dysfunktion, oxidativem Stress, nitrosativem Stress, Inflammation, Akkumulation aberranter oder missgefalteter Proteine, Ubiquitin-Proteasom-System-Störungen und damit letztlich zur Degeneration der dopaminergen Neuronen führt. [Moore et al., 2005; Schapira, 2008].

Auch wenn das IPS eine typische altersbezogene Krankheit ist, so beginnt die Neurodegeneration möglicherweise schon Jahre bis Jahrzehnte vor den ersten klinischen Manifestationen [Le et al., 2009]. Umweltfaktoren mit Einfluss in der Kindheit oder sogar schon vor der Geburt werden von einigen Autoren als Prädisposition zur Parkinsonerkrankung oder für andere Bewegungsstörungen postuliert [Barlow et al., 2007; Wijemanne und Jankovic, 2007].

Le et al stellen sogar die These auf, dass einige der Patienten mit IPS sogar schon mit einer reduzierten Anzahl an dopaminergen Neuronen geboren wurden, als Resultat eines nigrostriatalen Schadens in utero oder perinatal [Le et al., 2009].

Sulzer geht in seiner Multihit-Hypothese davon aus, dass mehrere Einwirkungen auf das Nervensystem mit der Kombination aus toxischem Stress und Störung der neuroprotektiven Funktionen zu der selektiven neuronalen Schädigung führen [Sulzer et al., 2007].

Andere Studien unterstützen diese Hypothese. So ergaben Versuche mit Pestiziden nach pränataler Exposition mit Maneb und postnataler Exposition mit Paraquat eine deutliche Aktivitätsminderung des dopaminergen Systems [Barlow et al., 2004], sowie eine Veränderung des dopaminergen Systems und erhöhte Anfälligkeit gegenüber nachfolgenden neurotoxischen Belastungen [Thiruchelvam et al., 2003].

Neben den genannten Substanzen gibt es viele andere, wie Pestizide, Metalle und organische Lösungsmittel, die einen Einfluss auf die Hirnentwicklung haben [Grandjean und Landrigan, 2006].

1.2.5 Klinische Symptomatik

1.2.5.1 Motorische Symptome

Bradykinese

Die Verlangsamung der Bewegungen ist das charakteristischste klinische Merkmal des IPS. Bradykinese umfasst Schwierigkeiten der Planung, Initiierung und Ausführung von Bewegungen und des Durchführens aufeinander folgender oder simultaner Aufgaben. Am Anfang stehen dabei oft eine Verlangsamung beim Ausführen von Aktivitäten des täglichen Lebens und eine Verzögerung von Bewegungen und Reaktionen. Des Weiteren finden sich monotone und hypophone Dysarthrie, Hypomimie, vermindertes Blinzeln und reduzierter Armschwung beim Gehen [Jankovic, 2008; Berardelli et al., 2001].

Tremor

Der Ruhetremor bei IPS tritt typischerweise einseitig und mit einer Frequenz zwischen 4 und 6 Hz auf. Er ist das häufigste Symptom der Erkrankung und ist fast immer an den distalen Extremitäten am deutlichsten. Seltener betroffen sind Kinn, Lippen, Kiefer und Beine. Der Tremor der Hände zeigt sich als Supinations-Pronations-Tremor („Pillendreher“). Während des Schlafens oder einer Aktion verschwindet der Tremor vorübergehend [Jankovic, 2008].

Rigidität

Rigidität wird definiert als ein muskulärer Widerstand gegenüber dem passiven Bewegen einer Extremität (Flexion, Extension oder Rotation). Häufig und besonders bei einem vorhandenen Tremor findet sich auch das Zahnradphänomen [Jankovic, 2008].

Weitere motorische Symptome des IPS sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 - Übersicht über weitere motorische Symptome

Hypomimie, Dysarthrie, Dysphagie, Sialorrhoe
reduzierter Armschwung, schlurfender Gang, Festination, posturale Instabilität
Schwierigkeiten sich vom Stuhl zu erheben und sich im Bett zu drehen
Mikrographie, verlangsamte Aktivitäten des täglichen Lebens
Glabellareflex, Blepharospasmus, Dystonien, Hand- u. Fußdeformationen
Skoliose, vornüber gebeugte Haltung (Kamptokormie)

[Jankovic et al., 2008]

1.2.5.2 Nicht-motorische Symptome

Da die Neurodegeneration nicht ausschließlich die Substantia nigra betrifft und die Schädigung anderer Hirnbereiche zeitlich auch vorher beginnen zu scheint, ist das Auftreten nicht-motorischer Symptome inzwischen stärker in den Fokus gerückt [Braak et al., 2006].

Schon länger ist auch bekannt, dass diese den motorischen Symptomen zeitlich deutlich vorausgehen können [Santamaria et al., 1986].

Es ist davon auszugehen, dass teilweise mehr als 60% der dopaminergen Neurone bereits untergegangen sind, bevor die motorischen Symptome klinisch deutlich werden [Berg et al., 2006]. Für eine frühzeitige Diagnosestellung ist es daher unerlässlich, die im Einzelnen eher unspezifischen Symptome richtig zu deuten und gerade durch die Kombination einzelner Symptome wichtige Hinweise auf eine mögliche Erkrankung zu erhalten.

Depression

Das Vorkommen gemeinsamer Merkmale wie *Anergie*, verlangsamte Bewegungen, Emotionslosigkeit oder reduzierte Mimik macht die Diagnostik der Depression bei IPS schwierig [Lieberman, 2006]. Unter diesen Umständen existieren in der Vergangenheit recht unterschiedliche Studienergebnisse mit Prävalenzen einer Depression von 4% bis zu 70% bei Parkinsonpatienten [Lieberman, 2006].

Andererseits konnte nachgewiesen werden, dass die unipolare Depression bei Personen ohne Bewegungsstörung mit einem erhöhten Risiko einhergeht, später ein IPS zu entwickeln (Alonso et al., 2009; Ishihara-Paul et al., 2008; Leentjens et al., 2003; Nilsson et al., 2001).

Dabei wurde die Möglichkeit gemeinsamer genetischer Faktoren des IPS und der unipolaren Depression diskutiert (Srivastava et al., 2011).

Umgekehrt scheint eine Depression bei Patienten mit einem gesicherten IPS keine psychologische Reaktion auf die mit dem IPS einhergehende Belastungssituation zu sein. Dafür spricht ein Mangel an Symptomen wie Schuldgefühl, Scham oder traurige Sprechweise. Auch eine nur schwache Korrelation der Depression mit der Krankheitsschwere spricht gegen die psychologische Reaktion [Lieberman, 2006]. Nilsson et al. stützen diese These durch Vergleich der Inzidenz von Depression unter Parkinsonpatienten und Krankheiten vergleichbarer Schwere (Osteoarthritis und Diabetes mellitus). Im Vergleich ergab sich eine deutlich erhöhte Inzidenz bei den Parkinsonpatienten und damit ein weiterer Hinweis auf Depression als Resultat der Hirndysfunktion [Nilsson et al., 2002].

Bei 30% der IPS-Patienten gehen depressive Symptome den motorischen Symptomen voraus (Barone et al., 2009; O'Sullivan et al., 2008; Postuma et al., 2012; Walter et al., 2013). Die Zeitspanne zwischen der ersten depressiven Episode und der Diagnosestellung des IPS variiert dabei deutlich, von einem Monat bis zu 36 Jahren mit einem Mittelwert von 10 Jahren (Leentjens et al., 2003). Dabei scheint die Inzidenz in den letzten Jahren vor der IPS-Erkrankung zu steigen.

Hyposmie

1975 wurde das erste Mal von Störungen des Geruchsinns bei IPS berichtet [Ansari et al., 1975]. Zur Prävalenz der Geruchsstörungen bei IPS finden sich Daten von 70% bis 90% [Doty et al., 1988; Hawkes et al., 1997; Boesveldt et al., 2008; Haehner et al., 2009].

Mit Ausnahme der Multisystematrophie, bei der es zumindest zu milden Beeinträchtigungen des Geruchssinns kommen kann, scheint die Hyposmie bei anderen degenerativen Bewegungsstörungen selten zu sein [Doty et al., 1993; Wenning et al., 1995].

Zwischen den unterschiedlichen motorischen Subtypen des IPS (tremor-dominant, akinetisch-rigid oder Mischtyp) wurde in den großen Studien bislang kein signifikanter Unterschied der olfaktorischen Funktion festgestellt [Haehner et al., 2009].

Die Pathophysiologie der Hyposmie ist bislang nur teilweise geklärt. Autoptische Untersuchungen zeigen, dass sich Lewykörperchen im Bulbus olfactorius, Tractus olfactorius, Nucleus olfactorius anterior und anderen Strukturen nachweisen lassen, bevor die Substantia nigra betroffen ist [Del Tredici et al., 2002]. Passend dazu konnten MRT-Studien mit diffusionsgewichteten Sequenzen Veränderungen im Sinne struktureller Läsionen im Bereich des Tractus olfactorius bei Parkinsonpatienten nachweisen [Scherfler et al., 2006].

Die Ergebnisse legen nahe, dass die idiopathische Hyposmie als ein frühes präklinisches Zeichen bzw. als Risikomarker für die Allgemeinbevölkerung aufzufassen ist [Ponsen et al., 2004]. Jedoch spricht der zu niedrige positive prädiktive Wert gegen die Testung des Geruchssinns als alleiniges Screeningverfahren. Dies würde im Rahmen der präklinischen Diagnostik zu einer erhöhten Belastung gesunder Personen mit weiterführenden Verfahren (z.B. DAT-SPECT) führen [Berendse et al., 2009]. Zusammen mit der Erfassung weiterer Risikomarker kann die olfaktorische Diagnostik zukünftig eine wichtige Rolle in der präklinischen Krankheitserkennung spielen und wurde daher auch in unserer Studie als Teil der Testbatterie verwendet.

Weitere nicht-motorische Symptome des IPS sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 - Nicht-motorische Symptome des IPS

Schmerzen	Schmerzhafte Sensationen, die nicht anderen Ursachen zugeschrieben werden können, wurden in einigen Studien unter 40% bis 50% der älteren Bevölkerung mit Parkinson beobachtet [Goetz et al., 1986; Koller et al., 1984]. Die Pathophysiologie dieser Beschwerden ist kaum verstanden. Möglich ist, dass die Veränderung in den Basalganglien auch zur Störung der zentralen Schmerzverarbeitung führt [Djaldetti et al., 2004].
Orthostatische Hypotension	Tritt meist erst im späteren Krankheitsverlauf auf. Die Schwere der Symptomatik scheint dabei sowohl von der Dauer und Schwere der Parkinsonerkrankung, als auch von der dopaminergen Medikationsdosis abzuhängen [Senard et al., 1997].
Obstipation	Bedingt durch eine Mitbeteiligung des Plexus myentericus und daraus folgend eine sympathische Denervierung des Kolons, ist die Obstipation als eines der Frühsymptome schon vor vielen Jahren in zahlreichen Studien nachgewiesen worden [den Hartog et al., 1960].
Urogenitale Dysfunktion	Beinhaltet erektile und ejakulatorische Dysfunktion, Störungen der Harnfrequenz und des Harndranges, unvollständige Blasenentleerung und Dranginkontinenz [Poewe, 2008].
Kognitive Defizite	Betroffen sind unter anderem das Sortieren und Planen von Aufgaben, Gedächtnisfunktionen und räumlich-visuelle Fertigkeiten [Dubois et al., 1997].
Demenz	Der klinische Aspekt der Parkinson-Demenz enthält Störungen der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktion, der Problemlösung, des Gedächtnisses, der Konzeptbildung und der räumlich-visuellen Funktionen. Des Weiteren können Persönlichkeitsveränderungen und verschiedene Verhaltenssymptome auftreten. Gut erhalten bleiben in der Regel die Sprache und die praktischen Funktionen [Emre, 2003].
Halluzinationen und Psychosen	Im Allgemeinen als Nebenwirkung der Antiparkinson-Medikation angesehen, lassen sich jedoch nicht alle auftretenden Halluzinationen und Psychosen allein durch dopaminerge Behandlung ausreichend erklären [Fenelon et al., 2000].
Schlafstörungen	Schlafstörungen sind häufig bei Parkinsonpatienten anzutreffen [Tandberg et al., 1998]. Sie beinhalten Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, nächtliche Krämpfe, schmerzhafte Dystonien, motorische Symptome mit der Schwierigkeit sich im Bett zu drehen, motorische Unruhe, Restless-Legs-Syndrom, nächtliche Inkontinenz, Verwirrung und Halluzinationen, sowie erhöhte Tagesschläfrigkeit [Poewe, 2008]. Mehrere Studien haben Inzidenzen der REM-Schlaf-Verhaltensstörung zwischen 15% und 40% ermittelt [Poewe, 2008].

1.3 Diagnostik

Da bislang kein definitiver Test zur Diagnose des IPS entwickelt wurde, muss diese klinisch gestellt werden. Hilfreich sind dabei die klassischen motorischen Merkmale der Erkrankung. Gemäß den aktuellen Diagnosekriterien der International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) muss für die Diagnose eines Parkinson-Syndroms eine Bradykinese in Kombination mit mindestens einem weiteren Kardinalsymptom (Rigor und/oder Ruhetremor) vorliegen [Postuma et al., 2015]. Für die Diagnose eines klinisch definitiven IPS dürfen keine der Ausschlusskriterien und keine Warnsymptome („red flags“) vorliegen, und es müssen mindestens 2 unterstützende Kriterien (deutliches Ansprechen auf dopaminerge Therapie, Levodopa-induzierte Dyskinesien, Ruhetremor einer Extremität) vorliegen. Diese beinhalten nun auch erstmals das Vorliegen nichtmotorischer Symptome, nämlich einer verifizierten schweren Hyp- bzw. Anosmie und einer sympathischen kardialen Denervierung. Dabei hat das Ansprechen auf eine Levodopa-Medikation in der Diagnostik eine wichtige Aussagekraft [Rao et al., 2003]. Auch wenn die Diagnosestellung bei Patienten mit den typischen Kardinalsymptomen und einem guten Ansprechen auf Levodopa unkompliziert sein kann, so ist doch die Differentialdiagnose gegenüber anderen Formen des Parkinsonismus, besonders in frühen Stadien, herausfordernd [Tolosa et al., 2006]. 1992 zeigten Hughes et al, dass von 100 Patienten mit der Diagnose eines IPS nur 76% in der pathologischen Untersuchung bestätigt werden konnten [Hughes et al., 1992].

Mit der nachfolgenden Entwicklung einheitlicher diagnostischer Kriterien durch die UK Brain Bank (UKBB), das National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) und schließlich die MDS (s.o.) wurde die Genauigkeit der Diagnosestellung verbessert. Zur strukturierten Erfassung der motorischen Symptome wird vorwiegend der dritte Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) eingesetzt. Daten des frühen 21. Jahrhunderts zeigten, dass noch 8,1%-10% der Erkrankungen falsch diagnostiziert wurden. Dies konnte in post-mortem Untersuchungen nachgewiesen werden [Jankovic et al., 2000; Hughes et al., 2001].

Die häufigsten Ursachen für eine falsche Diagnose sind dabei essenzieller Tremor, Morbus Alzheimer und vaskulärer Pseudoparkinsonismus [Meara et al., 1999].

1.3.1 Bildgebende Verfahren

Bislang gibt es kein bildgebendes Verfahren, welches unabhängig von der klinischen Untersuchung eine zuverlässige Diagnosestellung ermöglicht. Strukturelle Veränderungen, die mittels der Magnetresonanztomografie dargestellt werden können, sind subtil und werden bei weniger als 20% der Patienten mit IPS nachgewiesen (Yekhlef et al., 2003).

Bislang ist es nicht gelungen, einen MRT-spezifischen Marker für das IPS zu identifizieren.

Zukünftig könnte sich das diffusionsgewichtete MRT als diagnostische Routinemaßnahme zur Differenzierung zwischen IPS und anderen degenerativen Parkinson-Syndromen erweisen, da für diese spezifische strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden konnten [Tolosa et al., 2006; Jankovic, 2008].

Durch Positronenemissionstomografie (PET) kann bei IPS eine asymmetrisch verminderte Aufnahme von ^{18}F -Dopa (6-[^{18}F]fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine) im Putamen nachgewiesen werden. Dies korreliert mit Dauer und Schwere der Erkrankung [Morrish et al., 1996]. Zur Unterscheidung zwischen idiopathischem und atypischem Parkinsonsyndrom ist die FDG-PET (Fluordesoxyglucose-PET) besser geeignet [Brooks et al., 1990; Burn et al., 1994; Antonini et al., 1998].

Die in der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) verwendeten Tracer binden an das DAT-Protein (Dopamintransporter) der nigrostriatalen Nervenendigungen und bieten somit eine Möglichkeit, die Neurodegeneration spezifisch darzustellen. DAT-SPECT eignet sich sowohl in der frühen Diagnosestellung des IPS, als auch in der Differenzierung gegenüber einigen anderen Parkinsonsyndromen [Poewe et al., 2003]. Wie bei der PET müssen neben den Vorteilen des Verfahrens jedoch die relativ hohen Kosten, die Invasivität und die geringe Verfügbarkeit berücksichtigt werden. Für umfassende Screeningprogramme in der Allgemeinbevölkerung ist es daher nicht geeignet [Tolosa et al., 2006; Berendse et al., 2009].

1.3.2 Transkranielle Hirnsonografie

In unserer Studie wurde die Hirnsonografie als nichtinvasives, risikoarmes und schmerzfreies Verfahren angewandt. Bei der transkraniellen Hirnsonografie stellt sich die Problematik, dass bedingt durch den hohen Impedanzunterschied beim Übergang durch den Schädelknochen die Reflektionen stark erhöht sind. Aus diesem Grund werden Schallfrequenzen von 2 bis 2,5 MHz verwendet, die zwar eine verminderte Bildauflösung, aber dafür ein Durchdringen des Schädelknochens gewährleisten [Walter et al., 2008]. Das Auflösungsvermögen bei der Darstellung tiefer echogener Hirnstrukturen kann unter klinischen Bedingungen dennoch mit dem der MRT verglichen werden, bzw. sogar als teilweise höher eingestuft werden [Walter et al., 2008]. Einen Nachteil stellt die vom Schallfenster abhängige in 5 bis 10% der Patienten eingeschränkte oder fehlende Beurteilbarkeit dar.

Die ursprünglich für den militärischen Bereich entwickelte Technik fand durch die Arbeiten des österreichischen Neurologen Karl Theo Dussik Einzug in die Medizin. Bereits 1942 gelang ihm die Darstellung der Hirnventrikel [Frentzel-Beyme, 2005]. 1995 wurde der erste Versuch beschrieben, mittels transkranieller Sonografie ein morphologisches Korrelat des IPS zu finden. Ergebnis war eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN-h), bei der sich die normalerweise schwach echogene SN mit erhöhter Echogenität und konsekutiv deutlich vergrößertem echogenen Areal darstellt [Becker et al., 1995]. Es wird davon ausgegangen, dass die Hyperechogenität durch einen gesteigerten Eisengehalt und abnorme Eisen-Protein-Verbindungen in der Substantia nigra bedingt ist [Sofic et al., 1988; Walter, 2009].

Nachfolgende Studien konnten die Ergebnisse bestätigen, wobei sich bei 90-96% der Parkinsonkranken eine Hyperechogenität der Substantia nigra zeigte [Berg et al., 2001; Walter et al., 2002, 2003; Spiegel et al., 2006]. Dem gegenübergestellt fand sich dieser Befund unter gesunden Erwachsenen im Mittel bei 9% [Fearnley et al., 1991; Berg et al., 1999; Walter et al., 2002]. Aufgrund dieser Daten ist die Hirnsonografie inzwischen ein anerkanntes Mittel in der Parkinsondiagnostik [Berardelli et al., 2013].

Zusätzlich kann auch eine Differenzierung des IPS gegenüber der Multisystematrophie und der progressiven supranukleären Blickparese erfolgen. Dabei deutet, im Gegensatz

zur erhöhten Echogenität der Substantia nigra (SN) bei IPS, eine niedrige Echogenität der SN besonders in Kombination mit hyperechogenem Nucleus lentiformis auf ein atypisches Parkinsonsyndrom hin [Walter et al., 2003, 2007a, 2007b; Behnke et al., 2005].

1.3.3 Möglichkeiten der Früherkennung

Es ist bekannt, dass die neuronale Degeneration beim IPS zum Großteil schon in der ersten Erkrankungsdekade erfolgt [Fearnley et al., 1991]. Mit in der Zukunft möglicherweise zur Verfügung stehenden Mitteln, die Krankheitsprogression bereits in frühen Stadien einzuschränken oder sogar zu verhindern, gewinnt die Früherkennung des IPS immer mehr an Bedeutung.

Zunehmende Fortschritte im Erkennen von Frühsymptomen und Risikofaktoren, Etablierung von bildgebenden Verfahren und Entwicklungen auf dem Gebiet der Genetik bilden zusammen mit einem wachsenden Verständnis der Neuropathologie die Grundlage für zukünftige Früherkennungsverfahren. Dabei sind die nicht-motorischen Symptome, welche den motorischen Symptomen zeitlich meist vorausgehen, wesentlicher Ansatzpunkt für zukünftige diagnostische Konzepte. Zusammen mit der Weiterentwicklung der bekannten Verfahren ist das Finden neuer sensitiver, spezifischer und verlässlicher Biomarker zur Krankheitsfrüherkennung weiterhin eine Herausforderung, der die Parkinsonforschung gegenübersteht.

2 Patienten und Methoden

2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Es konnten 57 Patienten mit unipolarer Depression (45 Frauen, mittleres Alter $54,5 \pm 11,7$ Jahre) in einer Basisuntersuchung und der hier erfolgten Verlaufs-Studie untersucht werden. Die Patienten waren zunächst aufgrund einer depressiven Episode in Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Rostock und wurden in mindestens eine der beiden initialen Studien zum Nachweis prodromaler Zeichen des Morbus Parkinson zwischen September 2002 und Dezember 2004 eingeschlossen (Hoepfner et al., 2009; Walter et al., 2007d).

Initiale Einschlusskriterien waren die Diagnose einer schweren unipolaren Depression übereinstimmend mit den DSMIV-Kriterien (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 1994), ein Alter zwischen 30 und 75 Jahren in der Ausgangsuntersuchung und die Durchführbarkeit der transkraniellen Hirnsonografie. Ausschlusskriterien waren psychotische Symptome, symptomatische psychische Erkrankungen, andere psychische Komorbiditäten, wie z.B. Demenz, Substanzmissbrauch, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom, Nachweis eines IPS gemäß den klinischen Kriterien der UKBB in der Basisuntersuchung (Gibb and Lees, 1988), bereits vordiagnostiziertes IPS (Gibb and Lees, 1988) oder weitere begleitende neurologische Erkrankungen. Zwei Patienten mit unzureichenden transkraniellen Schallbedingungen im Screening mussten daher ausgeschlossen werden.

Die Stufe-1-UKBB-Kriterien für das Parkinson-Syndrom sind nicht spezifisch für eine nachfolgende Entwicklung eines IPS. Außerdem können Patienten mit schwerer unipolarer Depression reversible Parkinsonsymptome aufweisen (Gibb and Lees, 1988; Starkstein et al., 1996). Das Vorhandensein von milden Symptomen, die nicht die UKBB-Kriterien für ein definitives IPS erfüllen, war daher kein Ausschlusskriterium der Studie. Den Patienten wurden im Vorfeld und im weiteren Verlauf keine Medikamente verordnet, die möglicherweise parkinsonoide Symptome verursachen können (z.B. Lithium, Valproat, Neuroleptika).

2.2 Studiendesign

Die Ausgangsuntersuchungen umfassten die transkraniale Hirnsonografie zum Nachweis einer Substantia-nigra-Hyperechogenität, Beurteilung der motorischen Funktion, der Riechfunktion und Schwere der Depression, Demenzttests sowie ein strukturiertes Interview zur Familienanamnese bezüglich eines IPS, Konsum von Tabak und Kaffee und Stuhlgang. Fünf Jahre nach der Ausgangsuntersuchung wurden die Patienten per Telefon und - wenn telefonisch nicht erreichbar - per Briefpost eingeladen, an der Verlaufs-Studie teilzunehmen. Die Studienteilnehmer wurden zu mindestens zwei Zeitpunkten 5 und 10 Jahre nach der Basisuntersuchung klinisch untersucht.

2008/ 2009 erfolgten Verlaufsuntersuchungen (29 Patienten) durch den Autor dieser Promotionsarbeit. Weitere, z.T. nachfolgende Verlaufsuntersuchungen erfolgten durch Prof. Dr. U. Walter; diese Daten wurden in diese Arbeit mit aufgenommen.

Hauptparameter war dabei der Nachweis eines definitiven IPS durch einen Experten für Bewegungsstörungen, der gegenüber den Befunden der Basisuntersuchung verblindet war [Gibb and Lees, 1988]. Unter Berücksichtigung der bereits identifizierten Risikofaktoren bezüglich eines nachfolgenden IPS [Abbott et al., 2001; Becker et al., 2002; Hernán et al., 2002] formulierten wir folgende Hypothese: Das Vorhandensein von mindestens zwei der vier definierten Risikomarker im strukturierten Interview (positive Familienanamnese, aktueller Nichtraucher, kein Kaffeetrinker, Obstipation) in Kombination mit mindestens zwei von vier abnormen Befunden in den diagnostischen Tests (Score >9 im motorischen Teil der Unified Parkinson Disease Rating Scale [UPDRS-III], asymmetrische motorische Verlangsamung im PC-basierten Fingertapping-Test, idiopathische Hyposmie, Substantia-nigra-Hyperechogenität) in der Basisuntersuchung sagen die nachfolgende Entwicklung eines IPS vorher.

Es wurde absichtlich ein hoher Cut-off-Wert für den UPDRS-III-Score (>9) gewählt, da Patienten mit schwerer unipolarer Depression häufig eine generalisierte motorische Verlangsamung präsentieren und dadurch zu erhöhten UPDRS-III-Scores ohne definitive Parkinsonerkrankung führen [Walter et al., 2007d].

Die Studiendesign-Tafel ist in Abbildung 1 dargestellt.

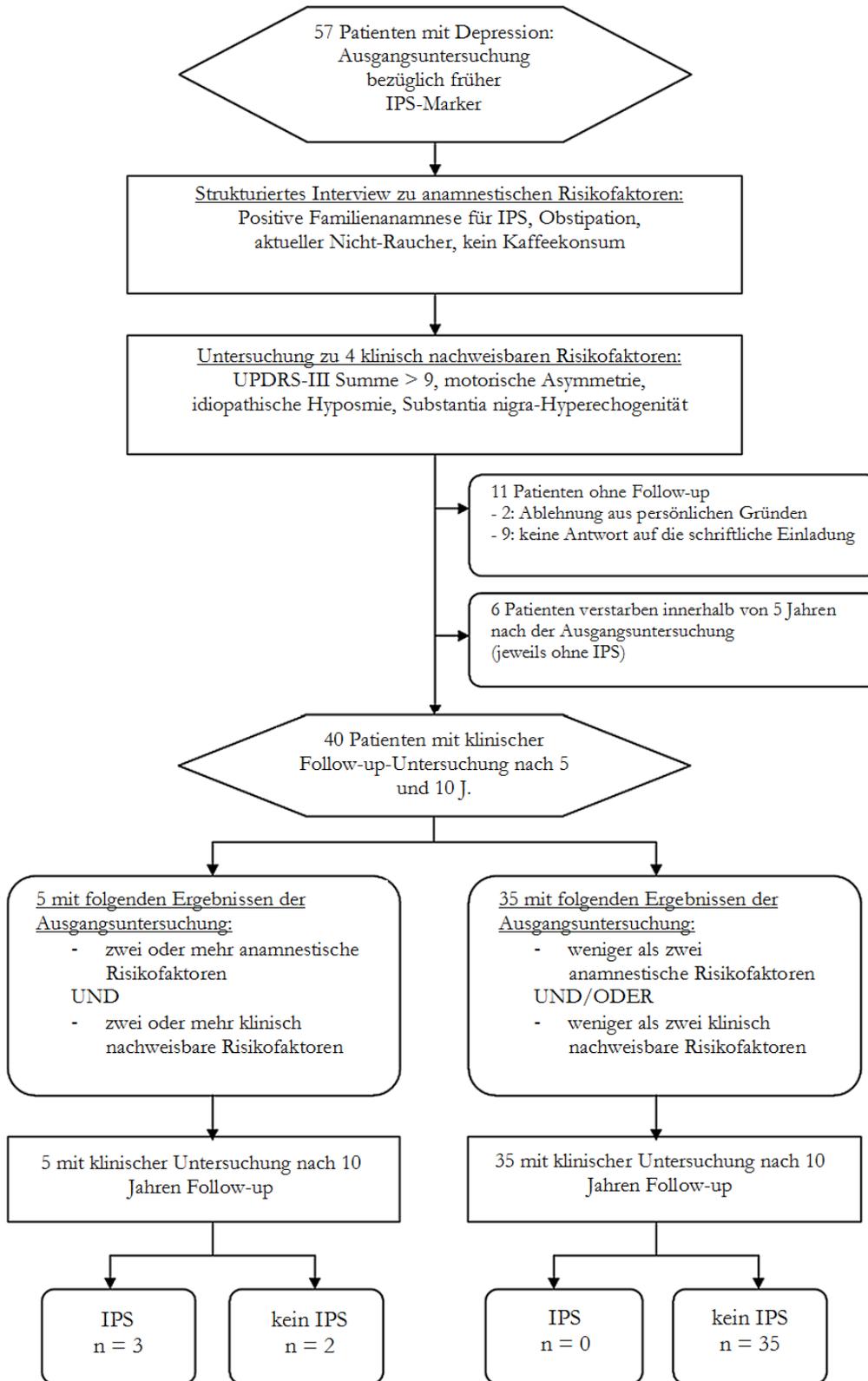


Abbildung 1 Studiendesign-Tafel

2.3 Klinische Testbatterien der Follow-up-Untersuchung

2.3.1 Beurteilung motorischer Funktionen

UPDRS

Zur Identifizierung motorischer Auffälligkeiten verwendeten wir den dritten Teil (motorische Untersuchung) des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Fahn et al., 1987).

Dieser erfasst die Ausprägung von klassischen Symptomen des IPS wie Rigor, Tremor, Bradykinesie und die Beeinträchtigung von raschen repetitiven Bewegungen, Haltung, Gang, Sprache und Mimik. Es erfolgt eine Abstufung der einzelnen Befunde in 5 Grade: von 0 – normal bis 4- schwere Beeinträchtigung. Es kann ein Gesamtscore von 0 bis 108 Punkten erreicht werden.

Finger-Tapping

Zur Quantifizierung der Handmotorik wurden die Probanden in der Ausgangsuntersuchung aufgefordert, die Leertaste einer Computertastatur mit dem Mittelfinger so oft wie möglich in 10 Sekunden anzuschlagen. Dies wurde jeweils für beide Seiten zweimal durchgeführt. Es wurden der Mittelwert für jede Seite und der Asymmetrie-Index (Quotient des größeren durch den kleineren Mittelwert der beiden Hände) ermittelt. In der Verlaufsuntersuchung wurden für die Messung anstelle der PC-Tastatur zwei separate Eingabegeräte verwendet. Dabei konnte zusätzlich zur seitengetrenten Untersuchung ein gleichzeitiger Anschlag beider Hände registriert werden. Wir erfassten jeweils einen parallelen und einen alternierenden Anschlag.

Eine asymmetrische motorische Verlangsamung wurde diagnostiziert, wenn ein auffälliger Asymmetrie-Index im Finger-Tapping ($>1,2$) (Hoeppe et al., 2009) und/ oder eine Seitendifferenz von ≥ 2 in den seitenbezogenen Scores (Items 23-26) des UPDRS-III vorlag (Hassin-Baer et al., 2001).

2.3.2 Beurteilung der olfaktorischen Funktion

Sniffin' Sticks mit 16 Geruchsstoffen (SS-16)

Tests zur Beurteilung der olfaktorischen Funktion sind vielfältig, jedoch konnte sich in der Praxis lange Zeit kein Verfahren etablieren. Grund waren möglicherweise fehlende Vergleichsdaten, die nötige Durchführungszeit, teilweise Inkonsistenz, fehlende kommerzielle Verfügbarkeit und Kosten der Tests [Hummel et al., 1997].

Inzwischen sind besonders im nordamerikanischen Raum etablierte Testverfahren neben dem 1984 entwickelten "University of Pennsylvania Smell Identification Test" (UPSIT) [Doty et al. 1984], der Cross Cultural Smell Identification Test (CC-SIT), eine vereinfachte Version des UPSIT und der Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC).

Hummel et al publizierten 1997 die Ergebnisse ihrer Studie über den damals neuen „Sniffin' Sticks“-Test (Burghart Messtechnik, Wedel, Deutschland). Die Geruchsfreisetzung erfolgt dabei aus einer Art Filzstift, der mit Duftstoffen anstelle der Farbstoffe gefüllt ist und eine konstante Geruchskonzentration gewährleistet. Die Versiegelung mittels Kappe verhindert eine Kontamination der Umgebung mit den Geruchsstoffen.

Die Geruchsuntersuchung beinhaltet eine Schwellenbestimmung mittels n-Butanol, die Beurteilung der Diskrimination durch 16 Geruchspaare und Entscheidung aus jeweils drei Möglichkeiten, sowie die Beurteilung der Identifikation mittels 16 Gerüchen und Auswahl aus jeweils vier verbalen Items.

Die Ergebnisse des Tests werden als Punktschwellenwert, Diskriminationsschwellenwert und Identifikationsschwellenwert angegeben [Hummel et al., 1997].

Die Eignung für den klinischen Routineeinsatz wurde durch mehrere Studien bestätigt [Hummel et al., 1997; Wolfensberger et al., 1999]. So ist eine signifikante Unterscheidung zwischen Normosmie und Anosmie möglich. Auch geringe Einschränkungen des Geruchssinns unter älteren Patienten können festgestellt werden. Eine gute Test-Retest-Reliabilität und Validität im Vergleich zu UPSIT, CC-SIT und CCCRC konnte nachgewiesen werden [Wolfensberger et al., 1999; Hummel et al., 2007].

Um verlässlichere Normdaten zu erhalten, wurden 2006 in einer großen Studie Daten von 3282 Gesunden durch den „Sniffin’ Sticks“-Test erhoben [Hummel et al., 2007].

Den größten Einsatz in Studien über olfaktorische Funktion bei Parkinsonpatienten fanden bislang Verfahren wie der UPSIT und score-basierte Tests wie der „Sniffin’ Sticks“-Test [Boesveldt et al., 2008].

In unserer Studie wurde eine SS-16-Punktschme von ≤ 12 in der Kategorie Identifikation als Indikator für eine Hyposmie angesehen. Dieser Cut-off-Wert hatte sich als geeignet zur Unterscheidung zwischen IPS-Patienten und gesunden Probanden gezeigt (Daum et al., 2000). Die definitive Diagnose einer idiopathischen Hyposmie wurde in unserer Studie erst nach wiederholt auffälliger Testung mittels „Sniffin’ Sticks“-Test und zusätzlicher otorhinolaryngologischer Untersuchung zum Ausschluss einer anderen Genese gestellt. Andere Gründe für eine Hyposmie wie Schädel-Hirn-Trauma oder chronische Sinusitis führten zum Ausschluss der Diagnose einer idiopathischen Hyposmie.

2.3.3 Beurteilung autonomer Funktionen

URGE-UDI

Harndranginkontinenz stellt ein prämotorisches Frühsymptom des IPS dar. Um das Vorliegen und die Schwere einer Dranginkontinenz zu beurteilen, verwendeten wir das Urge-Urinary Distress Inventory (Brown et al., 1999). Die standardisierten Fragen sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3 - Urge-Urinary Distress Inventory (U-UDI, deutsche Übersetzung)

1.	Vermehrte Häufigkeit des Wasserlassens?
2.	Liegt ein deutliches Gefühl der Dringlichkeit des Wasserlassens vor?
3.	Gibt es Probleme, den Urin zu halten?
4.	Harn-Verlust (z.B. in den Slip)? [Wenn nein, weiter mit Frage 8]
5.	Harnverlust verbunden mit dem Gefühl des eiligen Harndranges?
6.	Harnverlust bei körperlicher Belastung, Husten oder Niesen?
7.	Harnverlust ohne das Gefühl des eiligen Harndranges?
8.	Nächtliches Wasserlassen notwendig?
9.	Einnässen ins Bett?
10.	Welches der in 1-9 bejahten Symptome belastet Sie am meisten?

Die geschlossenen Fragen (1-9) können mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Für die mit „ja“ beantworteten Fragen gibt der Patient abstufend an, inwiefern er diese als Belästigung empfindet:

- überhaupt nicht (1 Punkt)
- wenig (2 Punkte)
- mittelgradig (3 Punkte)
- stark (4 Punkte)

Die Fragen 1, 2, 3, 5, 8 und 9 beziehen sich konkret auf die Dranginkontinenz. Bei mindestens zwei positiv beantworteten Fragen liegt eine Dranginkontinenz vor. Eine mit „nein“ beantwortete Frage wird mit 0 Punkten bewertet. Aus den Fragen 1, 2, 3, 5, 8 und 9 wird ein Mittelwert gebildet, der von 0 bis 4 reichen kann.

Obstipation

Um das Vorliegen einer Obstipationsneigung zu beurteilen, wurden den Patienten die folgenden Fragen gestellt.

Tabelle 4 - Fragen zur Obstipationsneigung

Frage	Antwortmöglichkeiten
1. Wie oft haben sie Stuhlgang?	<ul style="list-style-type: none"> - 2 x oder seltener pro Woche - weniger als 1 x pro Tag - 1 x pro Tag - 2 x pro Tag - mehr als 2 x pro Tag
2. Welche der folgenden Symptome treffen bei Ihnen zu? (Mehrfachantwort möglich)	<ul style="list-style-type: none"> - anstrengende Stuhlentleerung - klumpiger oder harter Stuhl - Gefühl der inkompletten Darmentleerung
3. Werden Abführmittel eingenommen?	<ul style="list-style-type: none"> - Ja oder Nein
4. Wie oft ist Verstopfung ein Problem?	<ul style="list-style-type: none"> - immer - oft - gelegentlich - selten - nie

2.3.4 Neuropsychologische Beurteilung

Beck Depression Inventory (BDI)

Das BDI [Beck & Steer, 1987] wurde zur Beurteilung der Schwere der Depression genutzt. In dem Fragebogen mit 21 Items werden jeweils 0 bis 3 Punkte vergeben. Der Proband führt die Einstufung nach eigener Einschätzung ein. Bei einer Gesamtpunktzahl von 63 gelten folgende Referenzwerte: 0 bis 10 Punkte - keine Depression, 11 bis 17 Punkte - leichte Depression, 18 bis 23 Punkte - mittelgradige Depression und über 24 Punkte - schwere Depression.

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Zur Erfassung von Depressionssymptomen verwendeten wir zudem das HDRS [Hamilton, 1960] in einer deutschen Version mit 21 Fragen. Es handelt sich um eine in klinischen Studien zur Depression viel genutzte Fremdbeurteilungsskala. Die einzelnen Symptome werden je nach Ausprägung auf einer Punkteskala von 0 bis 4 oder von 0 bis 2 bewertet, wobei eine Gesamtpunktzahl von 67 möglich ist. Folgende Cut-Off-Werte entsprechen den klinischen Erfahrungen mit dem Test: weniger als 6 Punkte sind normal, zwischen 7 und 17 liegt eine leichte Depression, zwischen 18 und 24 eine mittelgradige Depression und bei über 25 eine schwere Depression vor (Praxismanual Depression von M. Härter, I. Bermejo, W. Niebling, 2007).

Motor Agitation and Retardation Scale (MARS)

Mittels der deutschen Version des MARS [Sobin, Mayer und Endicott, 1998] wurden psychomotorische Symptome der Depression erfasst. Dabei wird abnormes motorisches Verhalten mittels 19 verschiedener Items in den Bereichen Retardierung und Agitation beurteilt. Zur Retardierung gehören Symptome wie verlangsamte Bewegung, reduziertes Stimmvolumen und reduzierte Mimik. Beispiele für Agitation sind vermehrte Hand- oder

Beinbewegungen, Spannung des Mundes oder vermehrtes Blinzeln. Der Test wird in fünf Abschnitte aufgeteilt: Körperhaltung, Extremitätenbewegungen, Mimik, Augenbewegungen und Stimmmodulation.

Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Wir verwendeten den MMST [Folstein et al., 1975] zur Erfassung kognitiver Störungen. Das Interview beinhaltet Fragen, die von nicht beeinträchtigten Personen ohne Schwierigkeiten zu beantworten sind. Die Fragen behandeln Aspekte der Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Sprachverständnis, Lesen, Schreiben, Anweisungsausführung und konstruktive Praxis. Die Auswertung erfolgt über die Addition der Einzelpunkte mit einer möglichen Gesamtpunktzahl von 30. Bei weniger als 25 Punkten stellt sich der Verdacht auf ein demenzielles Syndrom.

Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Es wurde der Unterteil formallexikalischer Kategorienwechsel des RWT [Aschenbrenner et al., 2000] verwendet. Der Test gilt als Marker für die kognitive Flexibilität und stellt Anforderungen an verschiedene kognitive Funktionen wie Gedächtnis und Vigilanz. In dem verwendeten Unterteil wird der Proband aufgefordert, alternierend Worte mit den Anfangsbuchstaben H und T zu nennen. Dabei sollen so viele Worte wie möglich in zwei Minuten genannt werden. Die Anzahl der richtigen Alternierungen wurde notiert. Als Fehler zählten Namen, falsche Anfangsbuchstaben, Wörter aus anderen Sprachen und Wortneuschöpfungen. Doppelt- oder Mehrfachnennungen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Logisches Gedächtnis I und II

Die revidierte Fassung des Wechsler-Gedächtnistests ist die deutsche Adaption des Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (Härting et al., 2000). Das WMS-R ist eine Testbatterie für klinisch-neuropsychologische Untersuchungen und umfasst verbale und nichtverbale Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisaufgaben sowie Aufmerksamkeitsfunktionen. Es besteht aus 13 Untertest, von denen wir den Untertest „logisches Gedächtnis I und II“ verwendet haben. Dieser kann zur Diagnostik leichter Demenzen, bzw. dementieller Entwicklungen, als auch zur Verlaufsbeobachtung genutzt werden. Dabei werden dem Probanden zwei Kurzgeschichten vorgelesen. Im Anschluss wird der Proband aufgefordert, die Geschichte möglichst genau wiederzugeben („logisches Gedächtnis I“). Im zweiten Teil („logisches Gedächtnis II“) wird nach 30 Minuten erneut nach Details der Kurzgeschichte gefragt. Zur Auswertung sind die Geschichten in kurze Segmente unterteilt. Für einen richtig wiedergegebenen Abschnitt wird ein Punkt verteilt. Insgesamt können 50 Punkte erreicht werden. Eine niedrige Punktzahl weist auf Störungen des episodischen Gedächtnisses hin.

2.3.5 Beurteilung unspezifischer Schmerzen

Unspezifische Schmerzen stellen ebenfalls einen möglichen Frühbefund des IPS dar. Die Erhebung erfolgte mit dem Short-form McGill Pain Questionnaire (Melzack, 1987), welches eine Schmerzbewertung mittels der visuellen Analogskala (Freyd, 1923; Joyce et al., 1975), eine verbale Zuordnung der aktuellen Schmerzintensität und eine qualitative Schmerzbewertung umfasst.

2.3.6 Sozialformel

Zur Einschätzung des intellektuellen Leistungsniveaus wurde die Sozialformel zur Schätzung der prämorbid Intelligenz verwendet [Leplow und Friege, 1998]. Diese standardisierte Methode gilt nur für den deutschsprachigen Raum und den

Intelligenzbereich von 87 bis 137. Sie wurde unter anderem entwickelt, um bei neuropsychologisch oder neuropsychiatrisch beeinträchtigten Patienten, bei denen eine Beurteilung mit herkömmlichen Intelligenztests nicht möglich ist, einen Schätzwert zu ermitteln. Die Formel berücksichtigt das Alter der Person, das Bildungsniveau, die Berufsgruppe und die überwiegende Printmediennutzung in den letzten 10 Jahren. Eine Einteilung des Bildungsniveaus und der Berufsgruppe erfolgt dabei in die 4 Kategorien niedrig, untere Mitte, obere Mitte und hoch. Für das Bildungsniveau werden Schulabschluss und weiterführende Ausbildung wie Lehre und Studium berücksichtigt. Für eine Einstufung der Berufsgruppe ist das höchste erreichte Funktionsniveau maßgeblich. Die Printmediennutzung wird in die drei Kategorien niedrig, mittel und hoch abgestuft und orientiert sich am überwiegenden Printmedienkonsum der letzten 10 Jahre. Je nach Einstufung werden die entsprechenden Punktwerte zu einem altersabhängigen Wert und einem Grundwert addiert und ergeben den geschätzten prämorbidem Intelligenzquotienten.

2.4 Daten der Basisuntersuchung

Die Daten der Basisuntersuchung (erhoben in den Jahren 2002 bis 2005 von der Promovendin Lara Prudente-Morrissey, jetzt verh. Kaulitz, in Zusammenarbeit mit Dr. Jacqueline Höppner und Dr. Uwe Walter) wurden zur Analyse der Prädiktoren für die Entwicklung eines IPS nach 10 Jahren verwendet. Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über die durchgeführten Untersuchungen geben.

Es erfolgte eine strukturierte Befragung bezüglich eines IPS in der Familienanamnese, Nikotin- und Kaffeekonsum und Obstipationsbeschwerden. Obstipation wurde bei Patientin mit weniger als einem Stuhlgang am Tag (Abbott et al., 2001), oder bei positiven Kriterien der Rome-Kriterien für Obstipation (Thompson et al., 1999) diagnostiziert. Für die neuropsychologische Untersuchung wurden die folgenden, bereits erläuterten Tests verwendet: MMST, BDI, HDRS, MARS. Die motorischen Tests bestanden aus dem UPDRS und dem Finger-Tapping. Zur Beurteilung der olfaktorischen Funktion wurde der SS-16 genutzt. Da eine Depression ebenfalls zu einer passageren Verschlechterung der olfaktorischen Funktion führen kann und eine Besserung im Verlauf nach der

erfolgreichen Behandlung möglich ist, wurde die Untersuchung mittels SS-16 erst mehrere Monate nach Abklingen der depressiven Episode durchgeführt. Die Diagnose einer idiopathischen Hyposmie wurde erst nach wiederholter Testung und fehlendem Nachweis einer anderen Genese in der Anamnese und HNO-ärztlichen Untersuchung gestellt. Um eine Substantia-nigra-Hyperechogenität (SN-h) nachzuweisen, wurde die transkraniale Hirnsonografie genutzt. Die Untersuchung erfolgte mit einem 2,5-MHz-Schallkopf (Einstellungen: dynamischer Bereich 50 dB, hohe Persistenz). Das echogene Areal der Substantia nigra wurde in axialen Schnittbildern durch Umfahren der äußeren Begrenzung gemessen. SN-h wurde ab 0,25 cm² (90%-Perzentile in der Normalbevölkerung) diagnostiziert (Berg et al., 1999; Walter et al., 2007d). Die Untersuchung erfolgte durch zwei erfahrene Untersucher, die gegenüber den klinischen Daten verblindet waren. Die Diagnose einer SN-h wurde nur bei übereinstimmenden Ergebnissen der beiden Untersucher gestellt.

2.5 Statistische Analyse

Die statistischen Daten wurden als Medianwert mit unterer (25. Perzentile) und oberer (75. Perzentile) Quartile angegeben. Zum Vergleich von nicht-normal verteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, zum Vergleich von Mittelwerten der t-Test für unabhängige Stichproben und zum Vergleich von kategoriellen Daten der exakte Fisher-Test.

Für die Post-hoc-Analyse wurden ROC-Kurven (receiver operating characteristic) genutzt, um optimale Cut-off-Werte für die Diskrimination von Patienten mit nachfolgendem IPS und Patienten ohne IPS zu finden. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 15.0 für Windows (SPSS Inc.) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Befunde in der Basis-Kohorte und der Verlaufs-Kohorte

Die klinischen Ergebnisse der Basisuntersuchung sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Von 17 Patienten mit intermediären Ergebnissen im initialen olfaktorischen Funktionstest (SS-16-Score 9 bis 11) wurde in der Verlaufsuntersuchung nur bei neun Studienteilnehmern (53%) die Diagnose einer idiopathischen Hyposmie gestellt. Dies erfolgte nach wiederholten Tests und einer HNO-ärztlichen Untersuchung.

Von den 57 initial untersuchten Depressions-Patienten standen 11 für die Verlaufsuntersuchungen nicht zur Verfügung. Weitere 6 Patienten verstarben im Untersuchungszeitraum; bei diesen konnten jedoch Daten aus der vorliegenden Krankenhausedokumentation und Angaben der Angehörigen gewonnen werden. Die verbliebenen 40 Studienteilnehmer wurden zu mindestens 2 Zeitpunkten klinischen Verlaufsuntersuchungen unterzogen. Diese erfolgten 5-6 (Mittelwert: 5,7; n=40) und 8-11 (Mittelwert: 9,6; n=38) Jahre nach der Basisuntersuchung. 29 Studienteilnehmer wurden vom Autor dieser Arbeit im Rahmen der 5-Jahres-Verlaufsuntersuchung ausführlich nachuntersucht; die Daten einer Studienteilnehmerin wurden wegen ihres initialen Alters von < 30 Jahren nicht in weitere Analyse aufgenommen; die Daten der verbleibenden 28 vom Autor untersuchten Studienteilnehmer sind in Tabelle 6 dargestellt.

Zwei Studienteilnehmer, die nach 5 Jahren an einem IPS erkrankt waren, verstarben vor der 10-Jahres-Verlaufsuntersuchung. Zwischen den Studienteilnehmern mit Verlaufsuntersuchung und solchen ohne Verlaufsuntersuchung bestanden bezüglich der demografischen und der klinischen Basis-Daten keine Unterschiede (Tabelle 5).

Insgesamt wurde bei drei (7,5%) der 40 nachuntersuchten Studienteilnehmer die Diagnose eines IPS (Tabelle 7) gestellt.

Bei einer Studienteilnehmerin waren die Stufe-1-UKBB-Kriterien für Parkinsonismus bereits bei der Ausgangsuntersuchung positiv. Erst in der Folgeuntersuchung waren jedoch die Kriterien für ein definitives IPS gegeben [Gibb und Lees, 1988]. Bei den zwei weiteren Studienteilnehmern (1 Frau, 1 Mann), bei denen ein definitives IPS in der Verlaufsuntersuchung nachgewiesen werden konnte, waren die Stufe-1-UKBB-Kriterien

anfangs noch nicht erfüllt. Es fanden sich in den entsprechenden Tests der Verlaufsuntersuchung nach 5-6 Jahren erste Hinweise auf eine mögliche IPS-Entwicklung. Bei diesen beiden Studienteilnehmern wurde die Diagnose eines IPS erst in der letzten Verlaufsuntersuchung nach 10 Jahren durch einen klinisch erfahrenen Neurologen (Prof. Dr. U. Walter) gestellt.

Die Entwicklung des klinisch definitiven IPS bei diesen 3 Studienteilnehmern ging mit einem deutlichen Anstieg der UPDRS-III-Scores einher (Abbildung 2). Für alle anderen Studienteilnehmer waren die Stufe-1-UKBB-Kriterien für ein Parkinson-Syndrom auch am Ende der Studie nicht erfüllt. Nach Angaben der Angehörigen hatten die 6 Patienten, die noch vor der 5-Jahres-Verlaufsuntersuchung verstorben waren, ebenfalls keine offensichtlichen Zeichen einer Parkinsonerkrankung.

Tabelle 5 - Demografische und klinische Daten in der Basisuntersuchung

	Initiale Kohorte		Follow-up Kohorte		p ^a
	Alle (n = 57)		Kein IPS (n = 43)	IPS (n = 3)	
Demografische Daten					
Geschlecht, W/M, n	45/12	34/9	2/1		0,53 ^b
Alter, mean ± SD, Jahre	54,5 ± 11,7	54,1 ± 11,7	66,3 ± 3,2		0,002^c
Strukturiertes Interview					
Erkrankungsalter MDD, M ± SD, Jahre	49,2 ± 12,2	49,1 ± 12,5	50,3 ± 6,7		0,79 ^c
Dauer der MDD, M ± SD, Jahre	4,5 ± 5,9	3,9 ± 5,4	16,0 ± 5,3		0,049^c
Erkrankungsalter für IPS, M ± SD, Jahre	N/A	N/A	72,3 ± 6,0		
Familienanamnese für IPS, n (%)	1 (2)	1 (2)	0		1,0 ^b
Raucher (packyears), M ± SD, Jahre	7,7 ± 11,7	7,9 ± 12,7	5,7 ± 9,8		0,74 ^c
Aktueller Nicht-Raucher, n (%)	33 (58)	26 (60)	3 (100)		0,29 ^b
Kaffeekonsum, M ± SD, mL/Tag	550 ± 330	574 ± 335	413 ± 11,5		0,004^c
Nicht-Kaffeetrinker, n (%)	4 (7)	2 (5)	0		1,0 ^b
Obstipation, n (%)	17 (30)	13 (30)	3 (100)		0,037^b
Klinische Daten					
MMSE, median (IQR)	29 (28; 30)	29 (28; 30)	26 (26; 28)		0,12 ^d
BDI, median (IQR)	20 (11; 30)	20 (12; 29)	32 (30; 34)		0,10 ^d
HDRS, median (IQR)	20 (16; 24)	20 (17; 24)	26 (25; 30)		0,047^d
UPDRS-I, median (IQR)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 4)		0,39 ^d
UPDRS-II, median (IQR)	1 (0; 2)	1 (0; 2)	2 (1; 3)		0,11 ^d
UPDRS-III, median (IQR)	4 (2; 6)	4 (2; 6)	13 (9; 14)		0,037^d
UPDRS-III Summe >9, n (%)	10 (18)	8 (19)	2 (67)		0,12 ^c
MARS, median (IQR)	33 (27; 39)	34 (28; 38)	41 (40; 43)		0,026^d
Agitation Subskala, median (IQR)	12 (11; 14)	12 (11; 14)	15 (15; 16)		0,063 ^d
Retardation Subskala, median (IQR)	21 (15; 24)	21 (16; 24)	27 (25; 29)		0,045^d
Tapping-Asymmetrieindex, median (IQR)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,1; 1,2)	1,5 (1,4; 1,5)		0,012^d
Motorische Assymetrie, n (%)	20 (35)	12 (28)	3 (100)		0,030^b
SS-16 Summe, median (IQR)	12 (10; 14)	12 (11; 14)	6 (5; 8)		0,015^d
Idiopathische Hyposmie, n (%)	16 (28)	10 (23)	3 (100)		0,019^b
Transkranieller Ultraschall					
SN echogene Fläche e, M ± SD, cm ²	0,24 ± 0,08	0,23 ± 0,08	0,31 ± 0,04		0,041^c
SN Hyperechogenität, n (%)	23 (40)	15 (35)	3 (100)		0,054 ^b

BDI - Beck Depression Inventory, HDRS - Hamilton Depression Rating Scale, IPS - idiopathisches Parkinson-Syndrom, IQR - interquartile range (25 and 75 % Percentile), M - Mittelwert, MARS - Motor Agitation and Retardation Scale, MDD - major depressive disorder, MMST - Mini-Mental State Test, SD - standard deviation (Standardabweichung), SN - substantia nigra, SS-16 - 16-item Sniffin' Sticks test, UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS-I - Teil 1 des UPDRS (Beurteilung von Denken, Verhalten und Stimmung), UPDRS-II - Teil 2 des UPDRS (Selbstevaluation der Alltagsaktivitäten), UPDRS-III - Teil 3 des UPDRS (klinische Untersuchung der Motorik)

^a Vergleich der Patienten mit folgender Parkinsonerkrankung und ohne (Follow-up Kohorte), signifikante Werte p < 0,05 fettgedruckt

^b Fisher's exact test

^c t test

^d Mann-Whitney U test

^e jeweils die größere Seite der beidseitig gemessenen Areale

Tabelle 6 - Demografische und klinische Daten der Verlaufsuntersuchung 2008/2009

	Subgruppe ohne finales IPS (n = 26)	Subgruppe mit finalem IPS (n = 2)
Alter, $M \pm SD$, Jahre	55,3 \pm 11,7	72,5 \pm 4,9
Geschlecht, W/M, n	24/2	1/1
Raucher, n (%)	9 (35)	0(0)
HDRS, M (IQR)	6,3 (1; 10)	6,5 (3,3; 9,8)
BDI, M (IQR)	10,2 (0,8; 16,8)	13 (6,5; 19,5)
LOG1, M (IQR)	23 (19; 29,8)	21,5 (20,8; 22,3)
LOG2, M (IQR)	19,1 (14,3; 25)	16,5 (15,3; 17,8)
Sozialformel, M (IQR)	116,2 (107,6; 125,1)	116,9 (116,5; 117,2)
MMST, M (IQR)	28,7 (28; 30)	27 (27; 27)
RWT, M (IQR)	20,9 (17; 27)	17 (17; 17)
SS-16 Schwelle, M (IQR)	6,4 (4; 8,8)	8 (6,3; 9,8)
SS-16 Diskrimination, M (IQR)	11,8 (11; 13)	9,5 (8,8; 10,3)
SS-16 Identifikation, M (IQR)	12,4 (11; 14)	7 (5,5; 8,5)
SS-16 Gesamtscore, M (IQR)	30,6 (26; 35)	24,5 (20,5; 28,5)
UPDRS-III, M (IQR)	3,4 (1; 4)	10,5 (10,3; 10,8)
MARS, M (IQR)	20,8 (19; 21)	23,5 (22,8; 24,3)
Agitation-Subscore, M (IQR)	9,7 (9; 10)	12 (11; 13)
Retardierung-Subscore, M (IQR)	11,2 (10; 11)	11,5 (11,3; 11,8)
URGE-UDI, M (IQR)	0,7 (0; 0,8)	0,5 (0,3; 0,7)
Obstipation, n (%)	8 (30,7)	2 (100)
Schmerzen VAS, M (IQR)	1,96 (0; 4,5)	4 (2,5; 5,5)
Tapping Asymmetrieindex, M (IQR)	1,18 (1,1; 1,2)	1,26 (1,2; 1,3)

BDI Beck Depression Inventory, *HDRS* Hamilton Depression Rating Scale, *IPS* idiopathisches Parkinson-Syndrom, *IQR* interquartile range (25 and 75 % Perzentile), *LOG1* logisches Gedächtnis I, *LOG2* logisches Gedächtnis II, *M* Mittelwert, *MARS* Motor Agitation and Retardation Scale, *MMST* Mini-Mental State Test, *RWT* Regensburger Wortflüssigkeitstest, *SD* standard deviation (Standardabweichung), *SS-16* 16-item Sniffin' Sticks test, *UPDRS* Unified Parkinson's Disease Rating Scale, *UPDRS-III* Teil 3 des UPDRS (klinische Untersuchung der Motorik), *URGE-UDI* Urge-Urinary Distress Inventory, *VAS* Visuelle Analogskala

Hier sind die Daten der vom Autor dieser Arbeit selbst untersuchten Studienteilnehmer dargestellt.

Tabelle 7 - Charakteristika der Patienten mit nachfolgender IPS-Erkrankung

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Befunde der Basisuntersuchung			
Geschlecht	weiblich	männlich	weiblich
Alter, Jahre	65	70	64
Positive Familienanamnese für IPS	Nein	Nein	Nein
Tabakkonsum	Nie	In der Vergangenheit	Nie
Kaffeekonsum, ml/Tag	400	420	420
Obstipation <i>a</i>	Ja	Ja	Ja
Idiopathische Hyposmie <i>a</i>	Ja	Ja	Ja
SN-Hyperechogenität <i>a</i>	Ja	Ja	Ja
UPDRS-III Summe <i>a</i>	15	5	13
Motorische Asymmetrien <i>a</i>	Ja	Ja	Ja
Parkinson-Symptome	Bradykinesie, leichte Rigidität des linken Arms	Bradykinesie	Bradykinesie
Befunde zum Zeitpunkt der IPS - Diagnosestellung			
Alter	66	77	73
UPDRS-III-Summe <i>a</i>	22	18	19
Zutreffende UKBB-Kriterien <i>a</i>	Bradykinesie	Bradykinesie	Bradykinesie
	Rigidität	Milder Ruhetremor	Rigidität
	Posturale Instabilität	Posturale Instabilität	Progressive Erkrankung
	Progressive Erkrankung	Progressive Erkrankung	Peristierende Assymetrie
	Persistierende Assymetrie	Persistierende Assymetrie	Gutes Ansprechen auf Levodopa
	Gutes Ansprechen auf Levodopa	Persistierender Ruhetremor	
[¹²³ I]-β-CIT SPECT-Befunde	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt	Bilaterale, asymmetrische Reduktion der striatalen Dopamintransporter-Dichte

[¹²³I]-β-CIT 2β-carbomethoxy-3β-(4-[¹²³I]iodophenyl)tropane, *IPS* idiopathisches Parkinson-Syndrom, *SN* Substantia nigra, *SPECT* single photon emission computed tomography, *UKBB* UK Brain Bank, *UPDRS-III* Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motor part
a Details siehe Text

3.2 Prädiktoren des IPS

Alle Studienteilnehmer, die im Verlauf ein klinisch definitives IPS entwickelten, wiesen bereits in der Basisuntersuchung eine (im Verlauf bestätigte) idiopathische Hyposmie, eine milde asymmetrische motorische Verlangsamung und eine SN-h auf. Von den Studienteilnehmern, die kein IPS entwickelten, erfüllte nur einer alle diese Kriterien. Dieser verstarb jedoch bereits ein Jahr nach der Basisuntersuchung. Zusätzlich hatten alle Studienteilnehmer, die ein IPS entwickelten, initial eine Obstipation und waren Nichtraucher. Das *a priori* definierte diagnostische Kriterium, das heißt das Vorhandensein von wenigstens zwei von vier berichteten Risikofaktoren in Kombination mit mindestens zwei von vier klinisch oder sonografisch detektierbaren Risikofaktoren bei der Basisuntersuchung, prognostizierte die nachfolgende Entwicklung eines IPS mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 95% und einem positiven prädiktiven Wert von 60% (Tabelle 8).

In der Post-hoc-Analyse konnte nachgewiesen werden, dass eine Summe von wenigstens fünf der acht definierten Risikofaktoren die höchste diagnostische Genauigkeit in der Vorhersage eines nachfolgenden IPS ergibt (Tabelle 8). Von den klinischen Scores, die in der Basisuntersuchung in Ergänzung zum UPDRS-III erfasst wurden, konnte in der ROC-Analyse eine Relevanz für die folgenden nachgewiesen werden: Summenwert des UPDRS Teil I bis III („Area under curve“ [AUC]), 0,93; $p=0,014$), MARS (0,90; $p=0,023$), MARS Retardierungs-Subskala (0,86; $p=0,040$), MARS Stimmmodulations-Subskala (0,87; $p=0,033$), MARS Augenbewegungs-Subskala (0,85; $p=0,045$), HDRS (0,86; $p=0,042$).

Außerdem konnte durch Einbeziehung des Kriteriums „Score >7 in der Augenbewegungs-Subskala des MARS“ in den Risikofaktor-Score die Unterscheidung zwischen Patienten mit späterem IPS und denen ohne späteres IPS noch verbessert werden (Abbildung 3). Andere Daten der Basisuntersuchung, insbesondere auch das Lebensalter, verbesserten die Prädiktion des späteren IPS nicht.

Tabelle 8 - Wertigkeit der Basisuntersuchung von 40 MDD-Patienten für die Vorhersagbarkeit eines späteren IPS

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	p ^a
Strukturiertes Interview				
(1) Zwei oder mehr Risikofaktoren ^b	100	76	25	0,022
Klinische und sonografische Untersuchung				
(2) UPDRS-III-score >4	100	65	19	0,057
(3) UPDRS-III-score >9	67	86	29	0,074
(4) UPDRS I-III Summe > 10 ^c	100	81	30	0,012
(5) MARS Augen-Subskala > 7 ^c	100	73	23	0,029
(6) MARS Sprache Subskala > 8 ^c	67	89	33	0,054
(7) Tapping-Asymmetrieindex >1,20	100	76	25	0,022
(8) Motorische Asymmetrie ^d	100	70	21	0,037
(9) idiopathische Hyposmie ^e	100	81	30	0,012
(10) Substantia nigra Hyperechogenität	100	65	19	0,057
(11) Zwei oder mehr detektierte Risikofaktoren ^f	100	81	30	0,012
Risiko-Score				
(12) Kombination aus (1) und (11), resultierender IPS-Risiko-Score >3 ^g	100	95	60	0,001
(13) IPS-Risiko-Score >4 ^c	100	100	100	< 0,001
(14) Kombination von (8), (9) und (10) ^b	100	98	75	< 0,001
(15) Kombination von Obstipation und (9) ⁱ	100	89	43	0,002

MARS Motor Agitation und Retardation Scale, PPV positiver prädiktiver Wert, UPDRS Unified Parkinson's Disease Rating Scale

UPDRS-III Teil 3 des UPDRS (Motorik)

^a Fishers exakter Test, signifikante Werte $p < 0,05$ fettgedruckt

^b definierte Risikofaktoren die im strukturierten Interview erhoben werden: Familienanamnese bezüglich IPS, aktueller Nicht-Raucher, kein Kaffeetrinker, Obstipation

^c optimaler Cut-off-Wert mittels post hoc-Analyse bestimmt

^d mit dem Tapping-Test oder dem UPDRS-III bestimmt

^e bestätigt mittels 16-Item- Sniffin' Sticks Test und HNO-ärztlicher Untersuchung

^f definierte Risikofaktoren, die mittels klinischer oder sonografischer Untersuchung ermittelt werden:

UPDRS-III-Score > 9, motorische Asymmetrie, idiopathische Hyposmie, Substantia nigra Hyperechogenität

^g a priori definierter Prädiktor einer folgenden IPS-Erkrankung in dieser Studie

^b Prädiktor eines IPS bei Patienten mit frühem Parkinsonismus (Busse et al. 2012)

ⁱ in Kombination mit MDD Prädiktor eines IPS in der Allgemeinbevölkerung (Lerche et al. 2014)

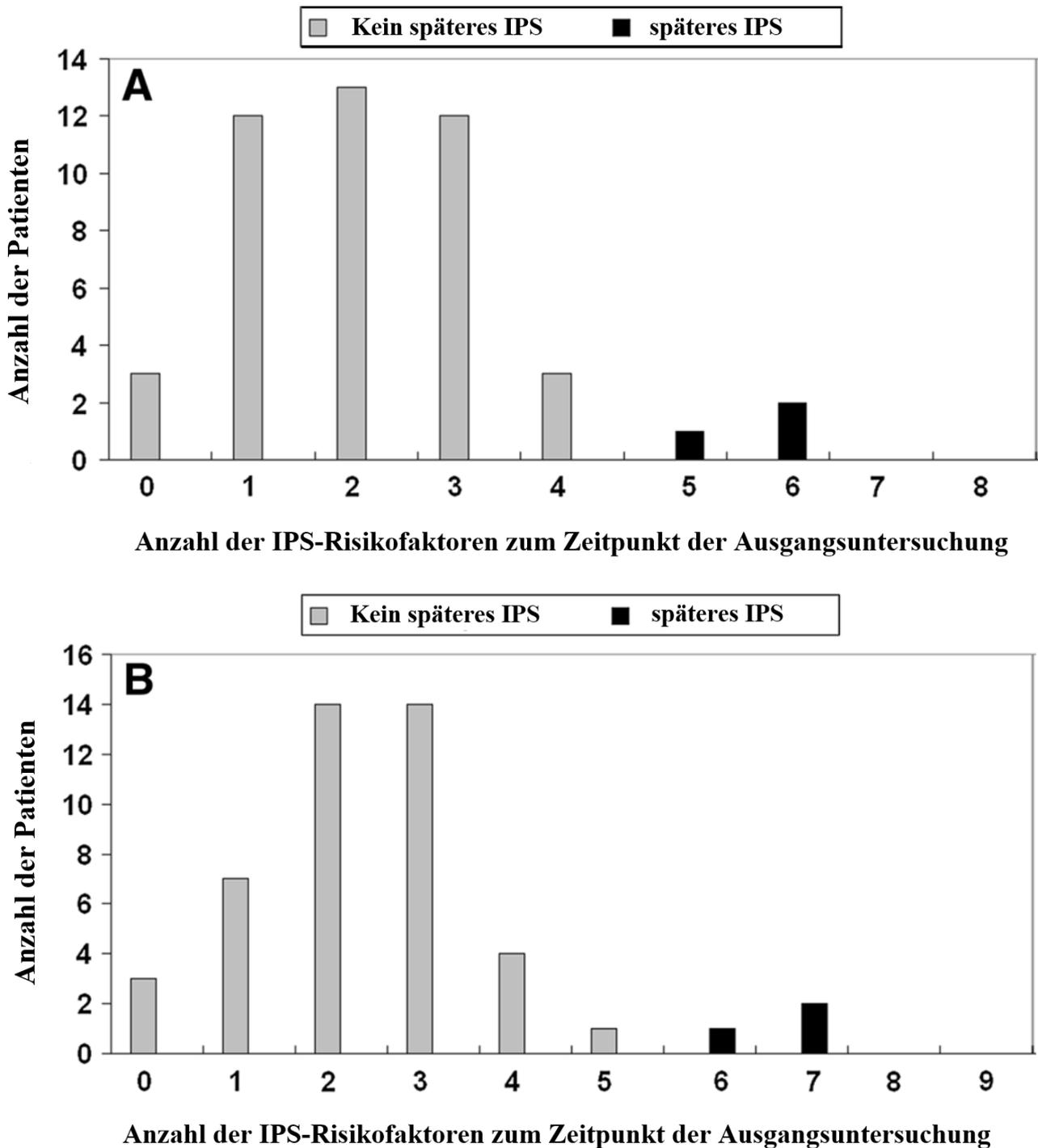


Abbildung 3 – Das Diagramm zeigt die Verteilung der Risikofaktor-Summen in der Basisuntersuchung der Patienten mit und ohne folgende Entwicklung eines idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS).

A Verteilung der individuellen Risikofaktor-Summen für ein IPS in der Basisuntersuchung. Die Summe besteht aus acht definierten Faktoren (positive Familienanamnese für IPS, Obstipation, aktueller Nicht-Raucher, kein Kaffeetrinker, idiopathische Hyposmie, UPDRS-III-Summe >9, asymmetrische motorische Verlangsamung, Substantia-nigra-Hyperchogenität). Patienten mit folgendem IPS hatten höhere Risikofaktor-Summen in der Basisuntersuchung als Patienten ohne folgendes IPS ($p = 0,002$).

B Verteilung der modifizierten Risikofaktor-Summen, zuzüglich eines neunten Faktors (Summe der Augen-Subskala der Motor Agitation und Retardation Scale > 9), welcher mittels Post-hoc-Analyse identifiziert wurde und kein vordefinierter Risikofaktor war. Dieser modifizierte Score kann Patienten mit folgender IPS-Erkrankung besser von Patienten ohne IPS-Erkrankung diskriminieren ($p = 0,001$).

4 Diskussion

Die Daten dieser prospektiven Studie unterstützen die These, dass die Entwicklung eines IPS bei Patienten mit schwerer unipolarer Depression mittels einer nicht-invasiven Testreihe mit hoher Genauigkeit vorhergesagt werden kann. Die Testreihe beinhaltet ein strukturiertes Interview, motorische und olfaktorische Tests und die transkranielle Hirnsonografie zur Detektion einer SN-h. Der kombinierte Nachweis einer milden asymmetrischen motorischen Verlangsamung, einer idiopathischen Hyposmie und einer SN-h sagte bei Studienteilnehmern, die länger als ein Jahr nachverfolgt werden konnten, die Entwicklung eines IPS innerhalb von 10 Jahren voraus. Aus der Studienkohorte präsentierten nur die Studienteilnehmer mit einem nachfolgenden IPS die Trias aus asymmetrischer motorischer Verlangsamung, idiopathischer Hyposmie und SN-h in Kombination mit wenigstens zwei von vier Risikofaktoren (Familienanamnese bezüglich IPS, aktueller Nicht-Raucher, kein Kaffeekonsum, Obstipation) in der Basisuntersuchung.

Ein erhöhtes Risiko des IPS wurde in zahlreichen Studien für verschiedene nichtmotorische Erkrankungen und Symptome nachgewiesen. Diese umfassen insbesondere Hyposmie, Obstipation, Depression, Angststörungen und idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Abbott et al., 2001; Becker et al., 2002; Noyce et al., 2012; Postuma et al., 2012). Deutliche Zusammenhänge mit einer späteren IPS-Diagnose wurden auch bei Patienten mit positiver Familienanamnese, negativer Raucheranamnese und geringem Kaffeekonsum nachgewiesen (Hernán et al., 2002; Noyce et al., 2012).

In der longitudinalen PRIPS-Studie (Prospective evaluation of Risk factors for Idiopathic Parkinson's Syndrome) mit 1847 in der Ausgangsuntersuchung gesunden über 50-jährigen Probanden konnte die Kombination der Risikofaktoren Depression, Hyposmie und Obstipation eine folgende IPS-Erkrankung mit einer hohen Spezifität (98%), jedoch limitierter Sensitivität nachweisen (Lerche et al., 2014).

Dies ist in guter Übereinstimmung mit unseren aktuellen Ergebnissen: die Kombination von Hyposmie und Obstipation bei depressiven Patienten sagte die folgende IPS-Erkrankung mit einer Spezifität von 89% voraus.

Die mittels transkranieller Hirnsonografie nachgewiesene SN-h stellt einen weiteren Risiko-Marker des IPS dar, der bereits in prädiagnostischen Krankheitsstadien

nachgewiesen werden kann und im Krankheitsverlauf persistiert. Es konnte zudem gezeigt werden, dass dieser Marker unabhängig von der Schwere der motorischen Symptome oder einer Hyposmie im Verlauf des IPS ist (Becker et al., 2002; Berg et al., 2013; Busse et al., 2012; Todd et al., 2014; Walter et al., 2007c).

Bereits in der Vergangenheit wurde vorgeschlagen, beim Screening von Risikokohorten Scores anzuwenden, die anamnestische Risikofaktoren und frühe Symptome eines IPS kombinieren, da die Spezifität und der positive prädiktive Wert einzelner Risikomarker zu gering sind (Postuma et al., 2012; Stern und Siderowf, 2010). Unsere Ergebnisse untermauern den Nutzen einer multimodalen nicht-invasiven Screeninguntersuchung zur Vorhersage einer folgenden IPS-Erkrankung bei Patienten mit unipolarer Depression.

Die Häufigkeit von nicht-motorischen und motorischen Befunden in unserer Kohorte steht im Einklang mit den kürzlich veröffentlichten Daten von Patienten mit Depression in der TREND-Studie (Gaenslen et al., 2014). Passend zu den Ergebnissen vorangegangener Studien (Berg et al., 2012; Busse et al., 2012; Iranzo et al., 2010; Lerche et al., 2014) verbesserte hier die Kombination von olfaktorischen und motorischen Tests mit transkranieller Hirnsonografie der Substantia nigra die Prädiktion eines nachfolgenden IPS in unserer aktuellen Studie. Zusätzlich deuten die Daten darauf hin, dass der Einschluss bestimmter Risikomarker, die in einem strukturierten Interview erhoben werden können, die diagnostische Genauigkeit weiter verbessern kann. Ein strukturiertes Interview könnte als erster Schritt zur Vorselektion von Depressions-Patienten mit potentiell hohem Risiko für ein IPS genutzt werden. Diese Patienten könnten dann an spezialisierte Zentren zur Vervollständigung der Diagnostik (neurologische Untersuchung, olfaktorische und motorische Tests, transkranieller Ultraschall und in bestimmten Fällen SPECT) weitergeleitet werden.

Die auf motorische Funktionen bezogenen Risikofaktoren für das IPS wurden in unserer Studie mittels UPDRS-III (Kriterium: UPDRS-III-Score >9, Rechts-Links-Asymmetrie ≥ 2 Punkte) und dem Fingertapping-Test (Asymmetrie-Index >1,2) ermittelt. Diese Befunde könnten bereits als Hinweis auf ein subklinisches IPS gewertet werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass depressive Patienten mit motorischer Verlangsamung

im Fingertapping-Test ein erhöhtes Dopamin-2-Rezeptor-Bindungspotential im Putamen haben. Dies lässt einen präsynaptischen Dopaminmangel im Putamen vermuten (Meyer et al., 2006).

Eine asymmetrische Verlangsamung im Fingertapping-Test bei depressiven Patienten könnte daher auch mit einer asymmetrischen Verminderung des Dopaminspiegels im Putamen assoziiert sein. Eine asymmetrische Reduktion des Dopaminmetabolismus im Putamen, wie sie mittels ^{18}F -dopa-PET nachgewiesen werden kann, ist ein charakteristisches Merkmal des IPS im frühen Stadium (Oehme et al., 2011). Diese vorausgehenden Ergebnisse und unsere aktuellen Daten unterstützen die These, dass eine asymmetrische Verlangsamung im Fingertapping-Test bei depressiven Patienten als ein Risikomarker für ein IPS angesehen werden kann.

Die MARS-Subskala der Augen- und Augenlidbewegungen kann möglicherweise die Frühdetektion von Patienten mit folgendem IPS verbessern. Dies legen die Befunde der Post-hoc-Analyse in unserer Studie nahe. Es ist bekannt, dass eine Bradykinesie der oberen Gesichtshälfte bei IPS durch eine verminderte Blinzelrate, gestörten Wechsel zwischen den Phasen des Augenöffnens und -schließens und einen starrenden Augenausdruck durch ein weites Öffnen der Lider gekennzeichnet ist (Bologna et al., 2013). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Untersuchung der Augen- und Augenlidbewegungen für eine Früherkennung des IPS hilfreich sein könnte. Dies muss jedoch durch weitere Studien belegt werden.

Patienten, die in der Folge an IPS erkrankt waren, hatten in unserer Studie ein höheres mittleres Alter als die Patienten ohne späteres IPS. Alle betroffenen Patienten waren älter als 60 Jahre (konkret ≥ 64 Jahre) in der Basisuntersuchung. Dies stimmt mit anderen Studien überein, die gezeigt haben, dass das höhere Lebensalter einen Risikofaktor für das IPS in der Allgemeinbevölkerung darstellt (Lees et al., 2009). Wir haben das Lebensalter nicht in die Gruppe der *a priori* definierten Risikofaktoren einbezogen, vor allem aufgrund der Schwierigkeit, einen Cut-off-Wert für ein kritisches Alter festzulegen. Gemäß unserer Daten könnte ein Alter über 60 Jahre als weiterer Risikofaktor aufgefasst werden. Um den Einfluss des Alters und die unterschiedliche Gewichtung der verschiedenen Variablen für

das Risiko eines IPS bei Patienten mit Depression besser zu erfassen, sind weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv notwendig.

Die Stärken dieser Studie sind das prospektive Design, die relativ lange Nachverfolgungsdauer und die streng standardisierten diagnostischen Verfahren. Limitationen sind die geringe Größe der Studienkohorte und das Überwiegen weiblicher Patientinnen, was typisch für die Depression, jedoch nicht repräsentativ für das IPS ist.

Dass nur Patienten mit schwerer Depression eingeschlossen wurden, bedingte wahrscheinlich die signifikante Drop-out-Rate (19%). Der Ausschluss von Patienten, die Lithium oder Valproat einnehmen, wie typischerweise bei bipolarer Störung verordnet, hat die potenzielle IPS-Frequenz möglicherweise verringert (Lin et al., 2014). Ein Teil der *a priori* definierten diagnostischen Cut-off-Werte wurde willkürlich gewählt (UPDRS-III-Score >9, Summen-Risiko-Faktor-Score ≥ 4). Es sollte außerdem bedacht werden, dass in weiteren Jahren weitere Individuen unserer Kohorte ein IPS entwickeln könnten. Ziel der Studie war es allerdings, die Genauigkeit einer IPS-Prädiktion in einem für zukünftige Studien oder die zukünftige klinische Behandlung angemessenen Zeitrahmen zu erfassen. Da in unserer Kohorte nur 3 Individuen ein IPS entwickelten, muss die hier gefundene Sensitivität und Spezifität natürlich vorsichtig gewertet werden.

Mit dem Ziel, ein ideales Frühdiagnostik-Konzept für Risikopatienten eines IPS zu entwickeln, sind zukünftig weitere Studien notwendig. Um letztlich jedoch einen effektiven Nutzen aus einem Screeningverfahren zu ziehen, bedarf es aber auch noch der Etablierung neuroprotektiver Therapieansätze, die den Krankheitsprogress in frühen Stadien des IPS verlangsamen oder gar aufhalten können. Möglicherweise kann aber auch umgekehrt eine frühe Diagnosestellung den Weg zur Entwicklung von Therapien bahnen, die zum Beispiel in fortgeschrittenen Krankheitsstadien keinen Effekt mehr erzielen, aber in den Frühstadien wirksam sind

Aktuell in der Forschung untersuchte Therapieansätze sind zum Beispiel der Einsatz des Eiweißaggregationsinhibitors anle138b ([3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)5-(3-Bromophenyl)-1H-Pyrazol]. Dieser blockiert die Entstehung und Akkumulation von Alphasynuclein in den Nervenzellen und führt in Tierexperimenten zu einer Reduktion von motorischen

Symptomen des IPS und zu einem verlängerten krankheitsfreien Überleben. Dabei liefert ein Therapiebeginn im frühen Krankheitsstadium noch bessere Ergebnisse [Levin et al, 2014].

Weitere potenzielle therapeutische Ansätze finden sich in zell-basierten Verfahren, welche auch die Gewebetransplantation und den Einsatz neurotropher Faktoren beinhaltet.

Letztere sollen als zytoprotektive Pharmakotherapie die bestehende dopaminerge Therapie und eventuell weitere zukünftige Therapieverfahren unterstützen [Staudt et al, 2016].

5 Zusammenfassung

Das IPS ist durch eine fortschreitende Degeneration der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra gekennzeichnet. In der Folge treten motorische Störungen auf, besonders Bradykinese, Rigor und Ruhetremor. Diese Symptome führen heute zur klinischen Diagnosestellung. Viele Jahre vor der heute üblichen klinischen Diagnosestellung können jedoch bereits nichtmotorische Defizite im Bereich des vegetativen Nervensystems, der Psyche oder der Sinneswahrnehmung, vor allem des Geruchssinns, auftreten. Diese Symptome sind einzeln betrachtet unspezifisch, können aber potenziell einen Beitrag zur frühzeitigen Diagnosestellung des IPS leisten. Auch wenn die Pathogenese noch nicht abschließend geklärt ist und ein wirksamer kurativer Therapieansatz noch nicht besteht, wird ein frühzeitiger Behandlungsbeginn ein wesentlicher Baustein in der zukünftigen Therapie des IPS sein. Denn es ist bekannt, dass zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung nach heute gültigen klinischen Kriterien die Degeneration der dopaminergen Neurone in der Regel bereits weit fortgeschritten ist.

Für die angestrebte Frühdiagnostik des IPS in prämotorischen Krankheitsstadien stehen gegenwärtig bestimmte Risikopopulationen im Fokus der medizinischen Forschung. Es ist bekannt, dass die unipolare Depression mit einem erhöhten Risiko eines nachfolgenden IPS assoziiert ist (Alonso et al., 2009; Ishihara-Paul et al., 2008; Leentjens et al., 2003; Nilsson et al., 2001). Dies gilt auch für weitere nichtmotorische Erkrankungen und Symptome wie Hyposmie, Obstipation, Angststörungen oder REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Abbott et al., 2001; Becker et al., 2002; Noyce et al., 2012; Postuma et al., 2012).

Die apparativen (v.a. nuklearmedizinischen) diagnostischen Verfahren sind bislang deutlich limitiert und nicht für die Routinediagnostik geeignet. Gegenstand vieler aktueller Untersuchungen ist der transkranielle Ultraschall. Hiermit lässt sich eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN-h), welche als Risikomarker des IPS identifiziert werden konnte, nachweisen (Becker et al., 2002; Berg et al., 2013; Busse et al., 2012; Todd et al., 2014; Walter et al., 2007d). In mehreren Radionuklid-Studien bei gesunden Probanden konnte ein Zusammenhang zwischen SN-h und Affektion des

nigrostriatalen dopaminergen Systems belegt werden [Berg et al., 1999; Walter et al., 2004].

Auf Basis dieser Erkenntnisse haben wir postuliert, dass die Entwicklung eines IPS bei Patienten mit schwerer unipolarer Depression mittels einer nicht-invasiven Testbatterie vorhergesagt werden kann. Wir konnten von 57 Patienten mit unipolarer Depression, die eine umfangreiche Basisuntersuchung mittels transkranieller Hirnsonografie, motorischer und olfaktorischer Testung und einem strukturierten Interview erhalten hatten, 40 Studienteilnehmer mittels klinischer Untersuchung und weitere 6 (vor aktueller Verlaufsuntersuchung verstorbene) Patienten anhand der Krankenakten über bis zu 11 Jahre nachverfolgen. Aus der gesamten Verlaufs-Kohorte wiesen nur die Probanden, die nachfolgend ein IPS entwickelten, bereits bei der Basisuntersuchung die Trias aus asymmetrischer motorischer Verlangsamung, idiopathischer Hyposmie und SN-h in Kombination mit wenigstens zwei von vier Risikofaktoren (positive Familienanamnese bezüglich IPS, aktueller Nicht-Raucher, kein Kaffeekonsum, Obstipation). Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Annahme, dass Depressions-Patienten mit dem Risiko einer späteren IPS-Entwicklung mittels der hier verwendeten Testbatterie kostengünstig und nicht-invasiv identifiziert werden können.

Die Ergebnisse leisten einen Beitrag zu den aktuellen Bemühungen, frühe diagnostische Kriterien für eine drohende IPS-Erkrankung zu entwickeln (Berg et al., 2014).

Zusammen mit diesen Bemühungen ist auch die Weiterentwicklung von ethischen Richtlinien und Behandlungskonzepten für das IPS im sehr frühen Stadium wünschenswert.

6 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht über weitere motorische Symptome
Tabelle 2	Übersicht nicht-motorische Symptome des IPS
Tabelle 3	Urge-Urinary Distress Inventory (U-UDI, deutsche Übersetzung)
Tabelle 4	Fragen zur Obstipationsneigung
Tabelle 5	Demografische und klinische Daten in der Basisuntersuchung
Tabelle 6	Demografische und klinische Daten der Verlaufsuntersuchung 2008/2009
Tabelle 7	Charakteristika der Patienten mit nachfolgender IPS-Erkrankung
Tabelle 8	Wertigkeit der Basisuntersuchung von 40 MDD-Patienten für die Vorhersagbarkeit eines späteren IPS
Abbildung 1	Studiendesign-Tafel
Abbildung 2	UPDRS-III-Summen der Follow-up Kohorte in Basis- und Verlaufsuntersuchung
Abbildung 3	Verteilung der Risikofaktor-Summen in der Basisuntersuchung der Patienten mit und ohne folgende Entwicklung eines IPS

7 Literaturverzeichnis

- Aarli J.A., Dua T., Janca A., Muscetta A.: Neurological Disorders: Public Health Challenges. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2006.
- Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R., et al: Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456–462.
- Alonso A., Rodríguez L.A., Logroscino G., Hernán M.A.: Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:671–674
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition American Psychiatric Association, Washington 1994
- Ansari K.A., Johnson A.: Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Disorders* 1975; 28:493–7
- Antonini A., Kazamuta K., Feigin A.: Differential diagnosis of parkinsonism with 18F-fluorodeoxyglucose and PET. *Mov Disord* 1998; 13: 268–74
- Aschenbrenner A., Tucha O., Lange K.: RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung. 2000; Hogrefe Verlag, Göttingen
- Barlow B.K., Richfield E.K., Cory-Slechta D.A., Thiruchelvam M.: A fetal risk factor for Parkinson's disease. *Dev Neurosci* 2004 ; 26:11–23
- Barlow B.K., Cory-Slechta D.A., Richfield E.K., Thiruchelvam M.: The gestational environment and Parkinson's disease: evidence for neurodevelopmental origins of a neurodegenerative disorder. *Reprod Toxicol* 2007; 23:457–70.
- Barone P., Antonini A., Colosimo C.: The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:1641–1649
- Beck A.T., Steer R.A.: Beck Depression Inventory; - Manual. San Antonio: The Psychological Corporation 1987; Deutsche Ausgabe 1993 bei Verlag Hans Huber, Bern
- Becker G., Struck M., Bogdahn U., Becker T.: Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Research* 1994. *Neuroimaging* 55, 75–84.

Becker G., Seufert J., Bogdahn U., Reichmann H., Reiners K.: Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial colorcoded realtime sonography. *Neurology* 1995; 45: 182 – 184

Becker G., Berg D., Lesch K.P., Becker T.: Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2001; 4, 21–31.

Becker G., Müller A., Braune S.: Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249(suppl 3):40–48

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

Berardelli A., Rothwell J.C., Thompson P.D.: Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124:2131–46.

Berardelli A., Wenning G.K., 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

Berendse H.W., Ponsen M.M.: Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. *Parkinsonism and Related Disorders* 15S3, 2009; S26–S30

Berg D.: Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *Journal of Neural Transmission Suppl* 2006; 71: 123-32

Berg D., Becker G., Zeiler B.: Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; 53: 1026–1031

Berg D., Supprian T., Hofmann E., Zeiler B., Jager A., Lange K.W., Reiners K., Becker T., Becker G.: Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology* 1999; 246, 1186–1193

Berg D., Siefker C., Becker G.: Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001; 8: 684 – 689

Berg D., Roggendorf W., Schröder U., Klein R., Tatschner T., Benz P., Tucha O., Preier M., Lange K.W., Reiners K., Gerlach M., Becker G.: Echogenicity of the substantia nigra: Association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002; 59: 999 – 1005

Berg D., Marek K., Ross G.W., Poewe W.: Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov Disord* 2012; 27:656–665

Berg D., Behnke S., Seppi K.: Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28:216–219

Berg D., Postuma R.B., Bloem B.: Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29:454–462

Boesveldt S., Verbaan D., Knol D.L., Visser M., van Rooden S.M., van Hilten J.J.: A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:1984–90

Bologna M., Fabbrini G., Marsili L., Defazio G., Thompson P.D., Berardelli A.: Facial bradykinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:681–685

Braak H., Bohl J.R., Muller C.M., Rüb U., de Vos R.A., Del Tredici K.: Stanley Fahn Lecture 2005: the staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *2006 Mov Disord* 21:2042–51

Brooks D., Ibanez V., Sawle G.V. : Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990; 28: 547–55

Brown S., Posner S., Stewart A.: Urge Incontinence: New Health-Related Quality of Life Measures. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1999, Volume 47, Issue 8, pages 980–988

Burn D.J., Sawle G.V., Brooks D.J.: Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 278–84

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; 83:441–447

- Daum R.F., Sekinger B., Kobal G., Lang C.J.: Olfactory testing with “sniffin’ sticks” for clinical diagnosis of Parkinson disease. *Nervenarzt* 2000; 71:643–650
- De Lau L.M., Breteler M.M.: Epidemiology of parkinson’s disease. *Lancet Neurol.* 2006, 5, 525–535
- Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A.I., Bohl J.R.E., Braak H.: Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61:413–26
- den Hartog Jager W.A., Bethlem J.: The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; 23: 283–290
- Djaldetti R., Shifrin A., Rogowski Z., Sprecher E., Melamed E., Yarnitsky D.: Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62: 2171–2175
- Doty R.L., Shaman P., Dann M.: Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Physiol Behav.* 1984 Mar; 32(3):489-502
- Doty R.L., Deems D.A., Stellar S.: Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988; 38:1237–44
- Doty R.L., Golbe L.I., McKeown D.A., Stern M.B., Lehrach C.M., Crawford D.: Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson’s disease. *Neurology* 1993; 43:962–5
- Dubois B., Pillon B.: Cognitive deficits in Parkinson’s disease. *Journal of Neurology* 1997; 244: 2–8
- Emre M.: Dementia associated with Parkinson’s disease. *Lancet Neurology* 2003; 2: 229–237
- Fahn S., Marsden C.D., Goldstein M. et al.: Recent developments in Parkinson’s disease II. Florham Park, New York: Macmillan Health Care Information. 1987; 153 - 163
- Fearnley, J.M., Lees A.J.: Ageing and Parkinson’s disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-301
- Fenelon G., Mahieux F., Huon R., Ziegler M.: Hallucinations in Parkinson’s disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123(Pt 4): 733–745

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.: Mini-Mental State (a practical method for grading the state of patients for the clinician). *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12, 189–198

Frentzel-Beyme: From echo-sounding to color doppler sonography. The history of diagnostic ultrasonic diagnosis *Radiologe*. 2005 Apr; 45(4):363-70

Freyd, M.: The graphic rating scale. *Journal of Educational Psychology* 1923; 14, 83-102

Gaenslen A., Wurster I., Brockmann K. et al: Prodromal features for Parkinson's disease - baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol* 2014; 21:766–772

Gerlach M., Reichmann H., Riederer P.: *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie* 2007

Gibb W.R., Lees A.J.: The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:745–752

Goetz C.G., Tanner C.M., Levy M., Wilson R.S., Garron D.C.: Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1986; 1:45–49

Grandjean P., Landrigan P.J.: Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006; 368:2167–78.

Haehner A., Boesveldt S., Berendse H.W., Mackay-Sim A., Fleischmann J., Silburn P.A., et al.: Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15:490–4

Hamilton M.: A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; vol 23 pp 56-62

Härter M., Bermejo I., Niebling W.: *Praxismanual Depression*, 2007

Härting C., Markowitsch H.J., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K., Kessler J.: Wechsler memory scale - revised edition, german edition. *Manual* (2000)

Hassin-Baer S., Sirota P., Korczyn A.D., et al: Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism. *J Neural Transm* 2001; 108:1299–1308

Hawkes C.H., Shephard B.C., Daniel S.E.: Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997; 62: 436–446

Hernán M.A., Takkouche B., Caamaño-Isorna F., Gestal-Otero J.J.: A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52:276–284

Hoepfner J., Prudente-Morrissey L., Herpertz S., 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

Hughes A.J., Ben-Shlomo Y., Daniel S.E., et al.: What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42:1142–6

Hughes A.J., Daniel S.E., Lees A.J.: Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497–99

Hummel T., Sekinger B., Wolf S.R., Pauli E., Kobal G.: 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses* 1997; 22:39-52

Hummel T., Kobal G., Gudziol H., Mackay-Sim A.: Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(3):237-43

Iranzo A., Lomena F., Stockner H.: Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *The Lancet. Neurology.* 2010; 9(11):1070-1077

Ishihara-Paul L., Wainwright N.W., Khaw K.T. et al: Prospective association between emotional health and clinical evidence of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15:1148–1154

Jankovic J., Schwartz K.S., Ondo W.: Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:646–50

Jankovic J., Rajput A.H., McDermott M.P., et al.: The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2000; 57:369–72

Jankovic J.: Parkinson's disease: clinical features and diagnosis, *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368-376

Joyce C. R. B., Zutshi D.W., Hrubes V., Mason R. M.: Comparison of fixed interval and Visual Analogue Scales for rating chronic pain. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1975; 8, 415-420

Joynt R.J.: *Clinical Neurology*, 1998

Koller W.C.: Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 957–959

Le W., Chen S., Jankovic J.: Etiopathogenesis of Parkinson Disease: A New Beginning? *Neurosci* 2009; vol. 15 no. 1 28-35

Leentjens A.F., Van den Akker M., Metsemakers J.F., Lousberg R., Verhey F.R.: Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003; 18:414–418

Lees A.J., Hardy J., Revesz T.: Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373:2055–2066

Leplow B., Friege L.: Eine Sozialformel zur Schätzung der präorbiden Intelligenz. 1998; *Zeitschrift für klinische Psychologie*, 27(1), 1-8

Lerche S., Seppi K., Behnke S. et al: Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol* 2014; 261:180–187

Levin J., Schmidt F., Boehm C., Prix C., Bötzel K., Ryazanov S., Leonov A., Griesinger C., Giese A.: The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease onset. *Acta Neuropathol* 2014; 127(5):779-80

Lieberman A.: Depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 1–8

Lin H.L., Lin H.C., Chen Y.H.: Psychiatric diseases predated the occurrence of Parkinson disease: a retrospective cohort study. *Ann Epidemiol* 2014; 24:206–213

Meara J., Bhowmick B.K., Hobson P.: Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 1999; 28:99–102

Melzack R.: The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987; Vol. 30, Issue 2

Meyer J.H., McNeely H.E., Sagrati S. et al: Elevated putamen D(2) receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [11C]raclopride positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1594–1602

- Moore D.J., West A.B., Dawson V.L., Dawson T.M.: Molecular pathophysiology of Parkinson's disease *Annu Rev Neurosci* 2005; 28:57–87
- Morrish P.K., Sawle G.V., Brooks D.J.: An [¹⁸F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996; 119 (part 2): 585–91
- Nilsson F.M., Kessing L.V., Bolwig T.G.: Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104:380–6
- Nilsson F.M., Kessing L.V., Sorensen T.M.: Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106:202–11
- Noyce A.J., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L., Hawkes C.H., Giovannoni G., Lees A.J., Schrag A.: Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72:893–901
- Oehme L., Perick M., Beuthien-Baumann B. et al: Comparison of dopamine turnover, dopamine influx constant and activity ratio of striatum and occipital brain with 18F-dopa brain PET in normal controls and patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:1550–1559
- O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A., Massey L.A., Silveira-Moriyama L., Lees A.J.: Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008; 23:101–106
- Palfi S., Gurruchaga J.M., Ralph G.S., Lepetit H., Lavisse S., Buttery P.C., Watts C., Miskin J., Kelleher M., Deeley S., Iwamuro H., Lefaucheur J.P., Thiriez C., Fenelon G., Lucas C., Brugières P., Gabriel I., Abhay K., Drouot X., Tani N., Kas A., Ghaleh B., Le Corvoisier P., Dolphin P., Breen DP., Mason S., Valle Guzman N., D Mazarakis N., Radcliffe P.A., Harrop R., Kingsman S.M., Rascol O., Naylor S., Barker R.A., Hantraye P., Remy P., Cesaro P., Mitrophanous K.A.: Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet* Volume 383, 2104; No. 9923, p1138–1146
- Pandey S., Sarma N.: Deep brain stimulation: Current status. *Neurol India* 2015; 63:9-18
- Poewe W., Scherfler C.: Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18 (suppl 7): S16–21

Poewe W.: Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2008, 15 (Suppl. 1): 14–20

Ponsen M.M., Stoffers D., Booij J., van Eck-Smit B.L., Wolters E., Berendse H.W.: Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2004; 56: 173–181

Postuma R.B., Aarsland D., Barone P., Burn D.J., Hawkes C.H., Oertel W., Ziemssen T.: Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27:617–626

Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W., et al.: MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–1601

Poulopoulos M., Levy O.A., Alcalay R.N.: The Neuropathology of Genetic Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2012; 27(7): 831–842

Rao G., Fisch L., Srinivasan S., et al.: Does this patient have Parkinson disease? *JAMA* 2003; 289:347–53.

Santamaria J., Tolosa E., Valles A.: Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36: 1130–1133

Schapira A.H.V.: Mitochondria in the aethiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008; 7:97–107

Scherfler C., Schocke M.F., Seppi K., Esterhammer R., Brenneis C., Jaschke W., et al.: Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129:538–42

Senard J.M., Rai S., Lapeyre-Mestre M., et al. : Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997; 63: 584–589

Sobin C., Mayer L., Endicott J.: The Motor Agitation and Retardation Scale: a scale for the assessment of motor abnormalities in depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10:85-92

Sofic E., Riederer P., Heinsen H., Beckmann H., Reynolds G.P., Hebenstreit G., Youdim M.B.H.: Increased iron (II) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm* 1988; 74: 199 – 205

Spiegel J., Hellwig D., Mollers M.O., Behnke S., Jost W., Fassbender K., Samnick S., Dillmann U., Becker G., Kirsch C.M.: Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129:1188–1193

Srivastava A., Tang M.X., Mejia-Santana H. et al: The relation between depression and parkin genotype: the CORE-PD study. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17:740–744

Starkstein S.E., Petracca G., Teso ´n A. et al: Catatonia in depression: prevalence, clinical correlates, and validation of a scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:326–332

Staudt M.D., Di Sebastiano A.R., Xu H., Jog M., Schmid S., Foster P., Hebb MO.: Advances in Neurotrophic Factor and Cell-Based Therapies for Parkinson's Disease: A Mini-Review. *Gerontology* 2016; 62(3):371-80

Stern M.B., Siderowf A.: Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov Disord* 2010; 25(suppl 1):89–93

Sulzer D.: Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2007; 30:244–50

Takahashi H., Wakabayashi K.: The cellular pathology of Parkinson's disease. *Neuropathology* 2001; 21:315–322

Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K.: A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13: 895–899

Todd G., Haberfield M., Faulkner P.L. et al.: Hand function is impaired in healthy older adults at risk of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2014; doi:10.1007/s00702-014-1218-y

Tenenholz-Grinberg L., Rueb U., di Lorenzo Alho A.T., Heinsen H.: Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 289: 81–88

Thiruchelvam M., McCormack A., Richfield E.K., Baggs R.B., Tank A.W., Di Monte D.A. et al: Age-related irreversible progressive nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in the paraquat and maneb model of the Parkinson's disease phenotype. *Eur J Neurosci* 2003; 18:589–600

Tolosa E., Wenning G., Poewe W.: The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:75–86.

Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A., Heaton K.W., Irvine E.J., Muller-Lissner S.A., Functional bowel disorders and functional abdominal pain. 1999; *Gut* 45 (suppl 2):43–47

Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Bernstein A.L., Fross R.D., Leimpeter A., Bloch D.A., Nelson L.M.: Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003; 157:1015–22

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

Walter U., Niehaus L., Probst T., Benecke R., Meyer B.U., Dressler D.: Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60: 74 –77

Walter U., Klein C., Hilker R., Benecke R., Pramstaller P.P., Dressler D.: Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004; 19: 1445 – 1449

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

Walter U., Dressler D., Probst T., Wolters A., Abu-Mugheisib M., Wittstock M., Benecke R.: Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007b, 64: 1635 – 1640

Walter U., Dressler D., Wolters A., Wittstock M., Benecke R.: Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007c; 22, 48–54

Walter U., Hoeppe J., Prudente-Morrissey L., Horowski S., Herpertz S.C., Benecke R.: Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007d, 130, 1799-1807

Walter U., Prudente-Morrissey L., Herpertz S., Benecke R., Hoeppe J.: Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2007e; 155: 67–73

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; 1; 40(2): 551 – 558

Walter U.: Transcranial brain sonography findings in Parkinson`s disease: implications for pathogenesis, early diagnosis and therapy *Expert Rev Neurother* 2009; 9(6)

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

Wenning G.K., Shephard B., Hawkes C., Petruckevitch A., Lees A., Quinn N.: Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:247–50

Wijemanne S., Jankovic J.: Hemiparkinsonism-hemiatrophy syndrome. *Neurol* 2007; 69:1585–94

Wolfensberger M., Schnieper I.: Sniffin'Sticks: a new system for olfactory assessment in routine clinical practice. *HNO*. 1999; 47(7):629-36

Yekhlef F., Ballan G., Macia F., et al.: Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson`s disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm* 2003; 110:151–69

Thesen der Dissertation

1. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist Folge einer progressiven Degeneration melaninhaltiger Neuronen der Substantia nigra. Im chronisch-progredienten Verlauf ist es vor allem durch die Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinesie charakterisiert.

2. Neben den typischen motorischen Symptomen treten meist viele Jahre vorher vegetative und neuropsychologische Symptome auf. Als pathologisches Korrelat findet sich eine Neurodegeneration dementsprechend nicht nur im dopaminergen System, sondern auch in anderen Regionen des Hirnstamms und im enteralen Nervensystem.

3. Neben Obstipation und Hyposmie ist die Depression eines der häufigsten Frühsymptome. Studien konnten belegen, dass ein an Depression erkrankter Patient einem 2- bis 3-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines IPS unterliegt. Es bleibt jedoch noch zu klären, ob die Depression ein Frühstadium des IPS ist oder ob die Depression ein pathogenetischer Faktor für die IPS-Entwicklung ist.

4. Eine Heilung des IPS ist bislang nicht möglich. Auf der Suche nach einer geeigneten Therapie ist jedoch von entscheidender Bedeutung, dass mit Auftreten der motorischen Symptome und damit dem heute definierten Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ca. 60% der nigrostriatalen dopaminergen Neurone degeneriert sind. Die Effektivität zukünftiger neuroprotektiver / neurorestorativer Verfahren kann durch eine frühzeitige Diagnose des IPS, möglichst bereits im prämotorischen Stadium, verbessert werden.

5. Ein neueres diagnostisches Mittel ist die transkranielle Hirnsonografie. Mit ihr kann eine charakteristische Hyperechogenität der Substantia nigra bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Manifestation motorischer Symptome eines IPS nachgewiesen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eine Akkumulation von Eisen und Eisen-Protein-Verbindungen im Hirnparenchym zur Erhöhung der Substantia-nigra-Echogenität führt.

6. Ziel dieser Arbeit ist es, durch Kombination von Anamnese, klinischer und nicht-invasiver apparativer Untersuchung die Prädiktion eines zukünftigen IPS zu ermöglichen.

Eine erhöhte Vortestwahrscheinlichkeit besteht bei der Untersuchung von Risikopopulationen und erfolgte daher hier bei Patienten, die an einer Depression erkrankt waren.

7. Alle hier untersuchten Studienteilnehmer, die im Verlauf von bis zu 10 Jahren ein klinisch definitives IPS entwickelten, wiesen bereits in der Basisuntersuchung eine idiopathische Hyposmie, eine milde asymmetrische motorische Verlangsamung und eine Substantia nigra-Hyperechogenität auf. Von den Studienteilnehmern, die im Verlauf kein IPS entwickelten, wies nur einer alle diese Kriterien auf. Dieser verstarb jedoch bereits ein Jahr nach der Basisuntersuchung.

8. Das *a priori* definierte diagnostische Kriterium, das heißt das Vorhandensein von wenigstens zwei von vier berichteten Risikofaktoren (positive Familienanamnese, aktueller Nichtraucher, kein Kaffeetrinker, Obstipation) in Kombination mit mindestens zwei von vier klinisch oder sonografisch detektierbaren Risikofaktoren bei der Basisuntersuchung (UPDRS-III Score >9, asymmetrische motorische Verlangsamung im Fingertapping-Test, idiopathische Hyposmie, Substantia-nigra-Hyperechogenität), prognostizierte die nachfolgende Entwicklung eines IPS mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 95% und einem positiven prädiktiven Wert von 60%.

9. Insgesamt wurde bei drei (7,5%) der 40 nachuntersuchten Studienteilnehmer die Diagnose eines IPS gestellt. Die Entwicklung des klinisch definitiven IPS bei diesen 3 Patienten ging mit einem deutlichen Anstieg der UPDRS-III-Scores einher.

10. In der Post-hoc-Analyse konnte nachgewiesen werden, dass eine Summe von wenigstens fünf der acht definierten Risikofaktoren die höchste diagnostische Genauigkeit in der Vorhersage einer IPS-Erkrankung ergibt.

11. Durch zusätzliches Einbeziehen des Kriteriums „Score >7 in der Augenbewegungs-Subskala des MARS“ in den Risikofaktor-Score konnte die Unterscheidung zwischen Patienten mit späterem IPS und denen ohne späteres IPS noch verbessert werden.