

**Verlaufsuntersuchung zur Evaluation des
subkortikalen und kortikalen dopaminergen
Stoffwechsels mittels
[¹²³I]FP-CIT SPECT in der Frühphase des
Idiopathischen Parkinsonsyndroms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Heim, Madeleine Sarah

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Bruchelt

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS)	2
1.1.1 Klinische Charakteristika und Diagnosekriterien	2
1.1.2 Ätiopathogenese	3
1.2 Früherkennung des IPS	6
1.2.1 Risikofaktoren	8
1.2.1.1 Demographische Risikofaktoren	8
1.2.1.2 Bildgebende Risikofaktoren	9
1.2.1.3 Weitere Risikofaktoren.....	11
1.2.2 Frühsymptome	11
1.2.2.1 Motorische Frühsymptome.....	11
1.2.2.2 Nicht-motorische Frühsymptome	12
1.2.3 Funktionelle Bildgebung	14
1.2.3.1 Die funktionelle Bildgebung beim klinisch manifesten IPS	18
1.2.3.2 Die funktionelle Bildgebung in der IPS-Früherkennung	19
1.2.3.3 Diagnostische Verwendung der [¹²³ I]FP-CIT SPECT	21
1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	22
2 METHODEN	23
2.1 Studiendesign	23
2.2 Studienkollektiv	23
2.2.1 Rekrutierung und Untersuchungsgruppen	23
2.2.2 Allgemeine Einschlusskriterien	24
2.2.3 Allgemeine Ausschlusskriterien	25
2.2.3.1 Spezielle Ausschlusskriterien für die [¹²³ I]FP-CIT SPECT.....	25
2.2.4 Einverständnis und Ethikkommission	26
2.3 Materialien und Geräte.....	26
2.3.1 Bildgebende Verfahren.....	26

2.3.1.1	[¹²³ I]FP-CIT Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT)	26
2.3.1.2	Transkranieller Ultraschall	28
2.3.2	Neurologische Untersuchung	30
2.3.2.1	Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale	30
2.3.2.2	Armschwung	30
2.3.2.3	Familienanamnese IPS	31
2.3.3	Testung der Riechleistung	31
2.3.3.1	Sniffin' Sticks	31
2.3.3.2	University of Pennsylvania Smell Identification Test	31
2.3.4	Mini-Mental-Status-Test	32
2.3.5	Erfassung depressiver Symptomatik	32
2.3.5.1	Lebenszeitprävalenz Depression	32
2.3.5.2	Becks-Depressions-Inventar	33
2.4	Nicht-analyserelevante Untersuchungen.....	33
2.5	Durchführung	34
2.6	Datenanalyse und statistische Auswertung	35
3	ERGEBNISSE	36
3.1	Übersicht über Studienteilnehmer und –abbrecher.....	36
3.2	Charakterisierung der Studienkohorten.....	37
3.2.1	Rekrutierungsvariablen.....	37
3.2.2	Verlaufparameter	39
3.3	Gruppenvergleich anhand der [¹²³I]FP-CIT SPECT.....	41
3.3.1	Hirnstamm, striatale Regionen und Mittelhirn	41
3.3.2	Extrastriatale Regionen.....	43
3.3.3	Vergleich von striatalen mit extrastriatalen Regionen in der [¹²³ I]FP-CIT SPECT Untersuchung	45
3.4	Korrelation des Tracer-Uptakes mit klinischen Markern.....	47
3.4.1	Motorik (UPDRS-III)	48
3.4.2	Riechleistung (UPSIT)	51
3.4.3	Klinische Beschreibung der Probanden der Hochrisikokohorte mit geringem Tracer-Uptake in der [¹²³ I]FP-CIT-SPECT.....	55
4	DISKUSSION	58
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	58

4.2	Interpretation der Ergebnisse	58
4.2.1	Neurodegenerative Veränderungen in der Hochrisikokohorte	58
4.2.2	Progression innerhalb eines Jahres	63
4.3	Limitationen der Arbeit	67
4.4	Fazit und Ausblick.....	68
5	ZUSAMMENFASSUNG	71
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	X
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	XX
8	DANKSAGUNG.....	XXII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modifizierte Darstellung der Stadien 1-6 nach Braak und Kollegen (2003)	5
Abbildung 2: Modifiziertes vereinfachtes Schema der dopaminergen Synapse im Striatum nach Grace (2008).....	16
Abbildung 3: Rekrutierungsablauf der Kohorten	24
Abbildung 4: Darstellung von SPECT Befunden.....	28
Abbildung 5: Darstellung der Substantia nigra mittels Transkraniellem Ultraschall.....	29
Abbildung 6: Darstellung des Untersuchungsablaufs	34
Abbildung 7: Übersicht der SPECT-Studienteilnehmer.....	36
Abbildung 8: Darstellung des Tracer-Uptakes in umschriebenen Regionen des ZNS... 47	
Abbildung 9: Korrelation von Tracer-Uptake und dem Testwert im UPDRS-III bei der Erstuntersuchung	49
Abbildung 10: Korrelation von Tracer-Uptake und dem Testwert im UPDRS-III.....	51
Abbildung 11: Korrelation von Tracer-Uptake und Riechleistung bei der Erstuntersuchung	53
Abbildung 12: Korrelation von Tracer-Uptake und Riechleistung	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tracer in der funktionellen Bildgebung	17
Tabelle 2: Beschreibung der Studienkohorte anhand von Rekrutierungsvariablen	38
Tabelle 3: Beschreibung der Studienkohorten anhand von Verlaufsparemtern	40
Tabelle 4: Tracer-Uptake im Hirnstamm, in striatalen Regionen und im Mittelhirn	42
Tabelle 5: Tracer-Uptake in den extrastriatalen Regionen	44
Tabelle 6: Probanden mit geringem Tracer-Uptake in der SPECT: UPSIT Prozentrangwerte und UPDRS-III Werte der Erst- und Verlaufsuntersuchung sowie Übersicht der Prodromalmarker	57

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Becks-Depression-Inventar
Bq	Becquerel
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CBD	Kortikobasale Degeneration
D1R	Dopaminrezeptor Subtyp 1
D2R	Dopaminrezeptor Subtyp 2
DA	Dopamin
DAT	Dopamintransporter
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HAAS	Honolulu-Asia Aging Study
HHP	Honolulu Heart Program
HR	Hochrisikokohorte
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMSE	Mini-Mental-Status-Test
MSA	Multisystematrophie
PARS	Parkinson Associated Risk Study
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMPP	The Progression Markers in the Pre-motor Phase of Parkinson's disease
PPW	Positiver Prädiktiver Wert
PR	Prozentrang
PRIPS	Prospective Validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndromes
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
REM	Rapid Eye Movement
SN	Substantia nigra
SN-	normoechogene Substantia nigra

Abkürzungsverzeichnis

SN+	hyperechogene Substantia nigra
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography = Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie
SUV	Standard Uptake Value = Einheit zur Quantifizierung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen = Aktivitätskonzentration [Bq/ml] * Normierungswert / applizierte Aktivität [Bq]
SWEDDs	Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit
TCS	Transkranieller Ultraschall
TREND	Tübinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
UKBB	United Kingdom Brain Bank
VAMT2	vesikulärer Monoamintransporter
ZNS	zentrales Nervensystem
[¹²³ I]FP-CIT	[¹²³ I]fluoropropyl-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)tropan
[¹²³ I]β-CIT	[¹²³ I]β-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)tropan
[¹²³ I]-IBZM	[¹²³ I]Iodobenzamid
¹⁸ F-DOPA	Fluor-18-L-Dihydroxyphenylalanin

1 Einleitung

Die Lebenserwartung ist in den letzten Jahrzehnten nach Angaben des Statistischen Bundesamts kontinuierlich angestiegen. Aufgrund dieser demographischen Entwicklung muss sich auch die Medizin mit einer immer älter werdenden Bevölkerung auseinandersetzen. Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Nussbaum and Ellis 2003). Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko deutlich an, an einem IPS zu erkranken (Lees, Hardy et al. 2009). So zeigt sich in der Altersgruppe der 65 bis 74-Jährigen eine Prävalenz von 1%, in der Altersgruppe der 75 bis 84-Jährigen erhöht sie sich bereits auf 3,1% und im Alter zwischen 85 und 94 Jahren ist die Prävalenz auf 4,3% gestiegen (de Rijk, Breteler et al. 1995). Aufgrund des demographischen Wandels werden Inzidenzrate und Prävalenz auch zukünftig weiter ansteigen (Tanner and Goldman 1996; von Campenhausen, Bornschein et al. 2005). Vor diesem Hintergrund gewinnen neue, verbesserte Therapieansätze zunehmend an Bedeutung.

Der neurodegenerative Prozess ist zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung schon weit fortgeschritten (Gaig and Tolosa 2009; Tolosa, Gaig et al. 2009). So belegen zahlreiche Studien, dass bereits 60 bis 70% der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra (SN) zu diesem Zeitpunkt degeneriert sind (Fearnley and Lees 1991; Becker, Muller et al. 2002). Bisherige Therapien greifen somit zu spät in den Krankheitsprozess ein. Ziel der Forschung ist deswegen eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung, um neuroprotektive Therapien in den frühen Stadien einsetzen und somit die Erkrankung aufhalten bzw. den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen zu können (Olanow and Obeso 2012). Schon seit längerer Zeit ist bekannt, dass den klassischen motorischen Kardinalsymptomen eine jahrelange Phase mit zahlreichen nicht-motorischen Symptomen vorweggeht (Langston 2006; Postuma, Gagnon et al. 2010; Lang 2011). Diese frühen klinischen Merkmale, Prodromalmarker genannt, können als erstes Anzeichen der fortschreitenden Neurodegeneration gesehen werden. Von einigen Patienten werden diese auch als erste Zeichen ihrer Erkrankung retrospektiv berichtet, wie autonome Symptome, zum Beispiel Schlafstörungen, Obstipation und Hyposmie oder psychisch-kognitive Defizite (Gaenslen, Swid et al. 2011). Gemeinsames Ziel der Forschung ist es, das Potential von Risikofaktoren, Frühsymptomen und funktioneller

Bildgebung im Hinblick auf die Vorhersagekraft der Entwicklung eines IPS abzuklären und folglich ein Risikoprofil erstellen zu können (Lerche, Seppi et al. 2014). Die vorliegende Arbeit thematisiert den Verlauf der [¹²³I]fluoropropyl-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)tropan ([¹²³I]FP-CIT) Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) Untersuchung bei Probanden mit einer Kombination von Risikomerkmale im Vergleich zu Probanden mit einem klinisch manifesten IPS mit der Hypothese, dass für diese eingegrenzte Kohorte ein erhöhtes Risiko besteht, ein klinisch manifestes IPS zu entwickeln. Ziel der vorliegenden Arbeit ist, weitere Erkenntnisse zur Erstellung eines Risikoprofils für ein IPS gewinnen zu können.

1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS)

1.1.1 Klinische Charakteristika und Diagnosekriterien

Im Jahre 1817 beschrieb der englische Mediziner James Parkinson erstmals in seiner Abhandlung „An Essay on the Shaking Palsy“ (Parkinson 2002) das IPS, das mit ungefähr 80% das häufigste Parkinsonsyndrom darstellt, mit den heutigen klassischen Kardinalsymptomen:

- Bradykinese
- Ruhetremor
- Rigor
- Posturale Instabilität

Das Kardinalsymptom Bradykinese kennzeichnet eine Verlangsamung der Willkürbewegungen. Tremor ist ein distal betontes Zittern mit einer Frequenz von 4 bis 6 Hertz, das erscheint, wenn die betroffenen Extremitäten des Patienten in Ruhestellung sind. Unter Rigor versteht man die Tonuserhöhung der Muskulatur mit nachfolgender Muskelsteifigkeit. Die posturale Instabilität tritt oft im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf und beschreibt die mangelnde Gleichgewichtsregulierung der Körperhaltung bei Auslenkbewegungen der Körperachse. Aufgrund dessen wird die posturale Instabilität in der vorliegenden Arbeit nicht als Frühmarker mit in die Überlegungen einbezogen.

Bis heute wird die Diagnose des IPS klinisch gestellt, gemäß den aktuellen United Kingdom Brain Bank (UKBB) Kriterien (Hughes, Daniel et al. 1992). Zur

Diagnosestellung muss das Kardinalsymptom Bradykinese mit mindestens einem der anderen oben beschriebenen charakteristischen motorischen Krankheitssymptome in Kombination auftreten (Olanow, Stern et al. 2009). Diagnoseunterstützende Kriterien sind ein einseitiger bzw. asymmetrischer Beginn der Symptomatik, ein progredienter Verlauf der Erkrankung und das gute Ansprechen auf die Medikation mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) (Hughes, Daniel et al. 1992). Zusätzlich müssen Essentieller Tremor, sekundäre Parkinsonsyndrome, wie medikamenteninduzierte Parkinsonsyndrome (durch Neuroleptika), vaskuläre Parkinsonsyndrome (zerebrale Mikroangiopathie) oder metabolische Parkinsonsyndrome (Morbus Wilson) sowie atypische Parkinsonsyndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie Multisystematrophie (MSA), progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Lewy-Körper-Demenz und kortikobasale Degeneration (CBD) ausgeschlossen werden (Hughes, Daniel et al. 1992).

1.1.2 Ätiopathogenese

Das IPS ist eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung. Es kommt dabei zum progredienten Absterben von bestimmten Nervenzellpopulationen in umschriebenen Regionen des enterischen, peripheren und zentralen Nervensystems (Braak and Del Tredici 2010). Die Degeneration nigrostriataler dopaminergener Neurone im Mittelhirn mit nachfolgendem Dopaminmangel stellt hierbei allerdings das wichtigste Merkmal der Erkrankung dar.

Der Nervenzellverlust spielt sich insbesondere in der ventrolateralen Schicht der Pars compacta der SN ab (Fearnley and Lees 1990). Dieser Prozess bleibt klinisch zunächst lange Zeit unauffällig. Erst bei einem mittleren bis schweren neuronalen Verlust treten leichte neurologische Symptome auf (Greffard, Verny et al. 2006). Doch erst wenn ungefähr 60 bis 70 % der dopaminergen Neurone in der SN degeneriert sind, kann der entstehende Dopaminmangel nicht länger kompensiert werden und es kommt zu den typischen motorischen Symptomen, die laut der aktuellen Kriterien zur IPS-Diagnosestellung ausreichen (Fearnley and Lees 1991; Becker, Muller et al. 2002).

Gründe für das Absterben der neuronalen Zellen sind noch nicht grundlegend erforscht. Es gibt bereits verschiedene Erklärungsmodelle mit der Annahme, dass ein multifaktorielles Geschehen aus genetischen, infektiösen, autoimmunen, traumatischen

sowie umwelt- und stressbedingten Faktoren für die Entstehung eines IPS verantwortlich ist (Semchuk, Love et al. 1993).

Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Oxidative-Stress-Theorie von Jenner und Kollegen aus dem Jahr 1992 (Jenner, Schapira et al. 1992). Laut dieser Theorie kommt es aufgrund von Stoffwechselveränderungen zu einer Anhäufung von Eisenionen, welche dann über die Fenton-Reaktion zur Bildung von zelltoxischen freien Radikalen beitragen und in der Folge das Absterben der Zellen bewirken könnten.

In der Histologie finden sich charakteristische Lewy-Körperchen, die jedoch auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen auftreten können (Jellinger 2009). Die nach ihrem Erstbeschreiber benannten Lewy-Körperchen bestehen aus α -Synuclein, Ubiquitin und phosphoryliertem Neurofilament (Gibb and Lees 1989; Jellinger 2003). Häufig kommt es im Rahmen eines inflammatorischen Prozesses zu einer Anhäufung von Gliazellen in den Regionen des neuronalen Zelluntergangs (Reynolds, Glanzer et al. 2008). Der neurodegenerative Prozess kann durch die Abgabe potenziell schädlicher Substanzen, zum Beispiel Cytokine, durch die Gliazellen weiter vorangetrieben werden (Phani, Loike et al. 2012).

Das Krankheitsgeschehen findet nicht nur im nigrostriatalen System statt (s.o.). Braak und Kollegen führten ein Schema mit sechs neuropathologischen Stadien ein (Braak, Del Tredici et al. 2003; Braak, Ghebremedhin et al. 2004). Danach beginnt der Degenerationsprozess zunächst im unteren Hirnstamm und im Bulbus olfactorius (Stadium 1 und 2). Von dort steigen die pathologischen Prozesse bis ins Mittelhirn auf, einschließlich der SN (Stadium 3 und 4). Im weiteren Verlauf werden die Strukturen des Neokortex mit in den Krankheitsprozess einbezogen (Stadium 5 und 6). Es ist anzunehmen, dass die Stadien der Lewy-Körperchen-Pathologie von allen IPS-Patienten durchlaufen werden, allerdings können die Dauer und der Beginn dieses Prozesses individuell variieren (Kempster, O'Sullivan et al. 2010). Obwohl das Modell nach Braak auch Kritiker hat (Burke, Dauer et al. 2008), findet es größtenteils Akzeptanz (Dickson, Uchikado et al. 2010).

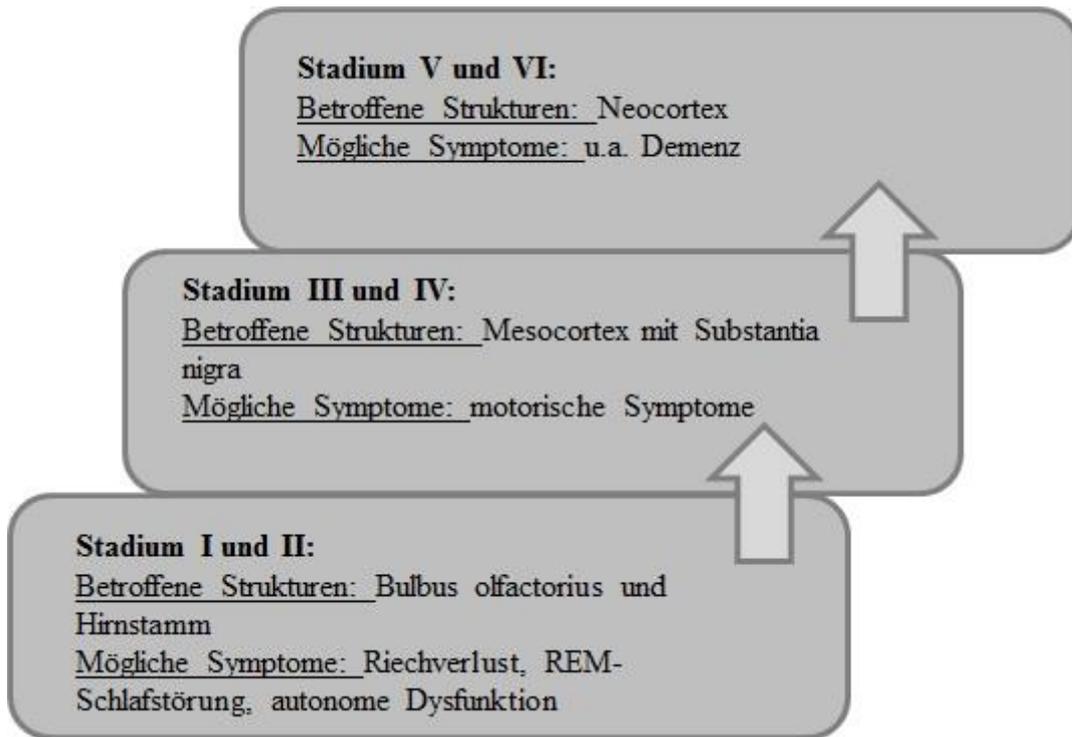


Abbildung 1: Modifizierte Darstellung der Stadien 1-6 nach Braak und Kollegen (2003)

REM = Rapid Eye Movement

Das Einteilungsschema veranschaulicht den engen Zusammenhang zwischen den zeitlich aufeinanderfolgenden Symptomen im Krankheitsverlauf und der Topographie betroffener Hirnregionen. Dieser Zusammenhang stellt eine wichtige Grundlage für die Erkennung von Frühmarkern dar und wird dieser Arbeit zugrunde gelegt. Gemäß dem postulierten Modell von Braak und Kollegen dominieren in den Stadien 1 und 2 nicht-motorische Frühsymptome, wie olfaktorische Störungen, Depressionen, autonome Funktionsstörungen und Schlafstörungen (Braak, Del Tredici et al. 2003; Braak, Ghebremedhin et al. 2004). Erst wenn der aufsteigende pathologische Prozess die neuronalen Zellen der SN mit nachfolgendem Dopaminmangel in den Stadien 3 und 4 erreicht, treten die charakteristischen IPS assoziierten motorischen Defizite in Erscheinung. In den Stadien 5 und 6 stellt sich dann das Gesamtbild des IPS mit Begleitsymptomen dar, wie zum Beispiel einer Demenz (Braak, Del Tredici et al. 2003; Braak, Ghebremedhin et al. 2004).

Auffallend ist, dass alle zeitlich aufeinanderfolgenden, betroffenen Regionen durch anatomische Bahnen miteinander verknüpft sind (Braak and Del Tredici 2010). Die

gerichtete Ausbreitung des Prozesses scheint demnach von Prädilektionsstellen auszugehen. Braak und Kollegen vertreten die Ansicht, dass ein neurotropes Pathogen über die Nasenschleimhaut und/oder den Magen-Darm-Trakt in das periphere Nervensystem gelangen und schließlich über transneuronale und axonale Weiterleitung das Gesamtbild der IPS-Erkrankung verursachen könnte (Braak and Del Tredici 2010).

1.2 Früherkennung des IPS

Zahlreiche Studien versuchen eine Frühphase der Erkrankung mit Hilfe von Prodromalmarkern zu definieren (Siderowf and Lang 2012), um Personen mit einem erhöhten Risiko für ein IPS, „Hochrisikokohorte“ (HR) genannt, eingrenzen und in der Folge früher behandeln zu können. Immer mehr Studien bestätigen die Annahme, dass das Vorhandensein mehr als eines Prodromalmarkers bei einem Individuum das Risiko erhöht, ein IPS zu entwickeln (Berg, Seppi et al. 2010; Liepelt, Behnke et al. 2011; Gaenslen, Wurster et al. 2014; Lerche, Seppi et al. 2014). Zur Identifikation von Kombinationen von Markern mit hoher Vorhersagekraft für ein IPS benötigt es longitudinaler Studien mit einer großen Probandenanzahl, die die Allgemeinbevölkerung widerspiegeln. Als Endpunkt muss jeweils die Konversion zum IPS betrachtet werden (Berg, Marek et al. 2012). Eine der größten Verlaufsstudien ist die Honolulu-Asia Aging Study (HAAS), die seit 1991 fortführende Studie des Honolulu Heart Programs (HHP). Das HHP startete 1965 als prospektive Kohortenstudie mit 8006 Probanden japanisch-amerikanischen Ursprungs, die zwischen 1900 und 1919 geboren wurden (Kagan, Harris et al. 1974). Als potentielle Prodromalmarker für das IPS wurden Hyposmie, Obstipation, langsame Reaktionszeit und ausgeprägte Tagesmüdigkeit im Rahmen dieser Studie gefunden (Abbott, Petrovitch et al. 2001; Abbott, Ross et al. 2005; Ross, Petrovitch et al. 2008). Keiner dieser Marker hatte jedoch eine hinreichende Sensitivität, um als alleiniger Marker für die Vorhersage eines IPS verwendet werden zu können (Berg, Marek et al. 2012). Eine weitere prospektive Kohortenstudie zur Erkennung von Prodromalmarkern ist die PRIPS-Studie (Prospective Validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndromes), die in den Neurologischen Abteilungen der Universitäten Tübingen, Homburg und Innsbruck durchgeführt wurde (Berg, Seppi et al. 2010). 1847 Probanden ≥ 50 Jahre, mit Verlaufsuntersuchungen nach drei und fünf Jahren, wurden auf die

Entwicklung eines IPS untersucht, wobei Prodromalmarker in Bezug auf ihren prädiktiven Wert und eine mögliche Assoziation mit der Echogenität der SN betrachtet wurden (Berg 2009). Auch hier war der positive prädiktive Wert (PPW) für einzelne Marker zu gering. Jedoch konnte durch die Kombination mehrerer Marker sowohl die Spezifität als auch der PPW in der Studie erhöht werden (Berg, Marek et al. 2012). Eine Weiterentwicklung der beiden Kohortenstudien HAAS und PRIPS hin zu Studien mit ausgewählten Kombinationen von Prodromalmarkern und funktioneller Bildgebung („enriched-risk cohorts“) wurde durch die PARS-Studie (Parkinson Associated Risk Study) und die TREND-Studie (Tübinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration) erreicht. Das Hauptziel der PARS-Studie ist die Evaluation der Frage, wie häufig eine Hyposmie, ein Marker mit hoher Sensitivität, mit einer Verminderung der Dopamintransporterdichte, einem Marker mit relativ hoher Spezifität (Siderowf and Lang 2012), assoziiert ist und die Beantwortung der Frage, ob für diese selektierte Kohorte ein erhöhtes Risiko besteht, ein IPS zu entwickeln. Das Studienmodell der PARS-Studie gliedert sich demnach in eine erste Phase, in der eine große Probandenanzahl mit einem sensitiven Marker untersucht wird, und eine zweite Phase in der Menschen, bei denen von einem erhöhten Risiko ausgegangen wird, mit dem spezifischeren Dopamin-Transporter-Scan untersucht werden (<http://www.parsinfosource.com/>). Zusätzlich wird aber auch die Progression der einzelnen Marker beobachtet. Nachteil ist, dass in der ersten Phase eine große Probandenanzahl rekrutiert werden muss, um Personen mit Hyposmie zu selektieren und in einem zweiten Schritt eine Risikokohorte einzugrenzen (Berg, Marek et al. 2012). In der TREND-Studie werden Kohorten mit mehreren Prodromalmarkern zusammengefasst und untersucht (<http://www.trend-studie.de>). Im Jahre 2014 untersuchten Gaenslen und Kollegen bei Probanden dieser Studie speziell die drei Prodromalmarker Depression, Hyposmie und Rapid Eye Movement (REM)-Schlafstörung. Dabei konnte gezeigt werden, dass Probanden mit mindestens einem dieser drei Marker eine erhöhte Prävalenz für weitere Prodromalmarker aufweisen und somit ein erhöhtes Risiko haben könnten, ein IPS zu entwickeln (Gaenslen, Wurster et al. 2014). Eine Herausforderung all dieser longitudinaler Studien ist, dass sie mit einem hohen Zeitaufwand verbunden sind, da solche Studien über mehrere Jahre kontinuierlich durchgeführt werden müssen (Berg, Marek et al. 2012).

Als Prodromalmarker werden Risikofaktoren und Frühsymptome der Erkrankung zusammengefasst. Diese werden in den folgenden Abschnitten erläutert.

1.2.1 Risikofaktoren

Nachfolgend werden verschiedene Risikofaktoren der Erkrankung erläutert. Es werden genetische und umweltbedingte Faktoren beschrieben, die nachweislich das Risiko erhöhen, an einem IPS zu erkranken, auch wenn der neurodegenerative Prozess bislang noch nicht begonnen hat. Risikofaktoren weisen somit lediglich auf eine Prädisposition hin.

1.2.1.1 Demographische Risikofaktoren

1.2.1.1.1 Alter

Das Lebensalter ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines IPS (Lees, Hardy et al. 2009). So zeigt sich in der Altersgruppe der 65 bis 74-Jährigen eine Prävalenz von 1%, in der Altersgruppe der 75 bis 84-Jährigen erhöht sie sich bereits auf 3,1% und im Alter zwischen 85 und 94 Jahren steigt die Prävalenz auf 4,3% (de Rijk, Breteler et al. 1995).

1.2.1.1.2 Geschlecht

In Meta-Studien wird ein 1,5-fach höheres Risiko für Männer angegeben, an einem IPS zu erkranken (Wooten, Currie et al. 2004; Taylor, Cook et al. 2007). Es gibt für dieses Phänomen verschiedene Erklärungsansätze, beispielsweise eine unterschiedliche Exposition gegenüber Gefahrenstoffen sowie ein möglicher protektiver Einfluss weiblicher Sexualhormone (Shulman 2002; Haaxma, Bloem et al. 2007). Allerdings zeigt sich in asiatischen Populationen dieses erhöhte Risiko von Männern nicht, an IPS zu erkranken, und kann somit nicht auf alle Populationen übertragen werden (Van Den Eeden, Tanner et al. 2003; Taylor, Cook et al. 2007).

1.2.1.1.3 Positive Familienanamnese für ein IPS

Noch vor rund 15 Jahren wurde eine genetische Prädisposition für die Entstehung eines IPS angezweifelt (Hardy, Cai et al. 2006). Mittlerweile wurde jedoch eine familiäre Komponente für das IPS bestätigt (Taylor, Saint-Hilaire et al. 1999; Behari, Srivastava et al. 2001; Pereira and Garrett 2010). So findet sich in ungefähr 10-30% der IPS-Patienten ein erst- oder zweitgradiger Verwandter in der Familie, der auch an einem IPS erkrankt ist (Zorzon, Capus et al. 2002; Gorell, Peterson et al. 2004). Einige Gene, die im Zusammenhang mit dem IPS stehen, konnten bereits entschlüsselt werden, zum Beispiel SNCA (Cabin, Shimazu et al. 2002) oder LRRK2 (Paisan-Ruiz, Jain et al. 2004; Zimprich, Biskup et al. 2004).

1.2.1.2 Bildgebende Risikofaktoren

1.2.1.2.1 Hyperechogenität der Substantia nigra im Transkraniellen Ultraschall

Die methodische Vorgehensweise kann in Kapitel 2.3.1.2 eingesehen werden. Ein Bildvergleich von Normo- und Hyperechogenität im Ultraschall wird in Abbildung 5 auf Seite 29 dargestellt.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass bis zu 90% aller IPS-Patienten eine hyperechogene SN (SN+) aufweisen (Walter, Wittstock et al. 2002; Ressner, Skoloudik et al. 2007). Becker und Kollegen beschrieben zum ersten Mal 1995 den Zusammenhang zwischen einer SN+ und dem IPS (Becker, Seufert et al. 1995). Zahlreiche Studien konnten dies unabhängig voneinander bis heute bestätigen (Kim, Kim et al. 2007; Okawa, Miwa et al. 2007; Ressner, Skoloudik et al. 2007). In einer Studie von Berg und Kollegen hatten Personen mit einer SN-Hyperechogenität ein 17 bzw. 20-fach erhöhtes Risiko, innerhalb von drei bzw. fünf Jahren ein IPS zu entwickeln (Berg 2011; Berg, Behnke et al. 2013).

Walter und Kollegen konnten belegen, dass die SN-Fläche bei IPS-Patienten meist auf beiden Seiten vergrößert ist (Walter, Wittstock et al. 2002). Häufig findet sich die Seite mit der größeren hyperechogenen SN-Fläche kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Körperseite (Berg, Siefker et al. 2001). Die Größe der hyperechogenen SN-Fläche ändert sich nicht wesentlich im Krankheitsverlauf bei IPS-Patienten und kann

somit als stabiler Marker betrachtet werden, der schon in den frühen Stadien eines IPS detektierbar ist (Berg, Merz et al. 2005; Berg and Gaenslen 2010).

Noch nicht geklärt ist die Ursache für die Echogenitätserhöhung der SN bei vielen IPS-Patienten. Ein Zusammenhang zwischen Hyperechogenität und vermehrter Eisenablagerung in der SN bei IPS-Patienten konnte beschrieben werden (Berg, Grote et al. 1999; Berg, Roggendorf et al. 2002; Zecca, Berg et al. 2005). Aufgrund des erhöhten Eisengehalts der SN kann es zu oxidativem Stress und in der Folge zu einem erhöhten neuronalen Zellverlust kommen (Behnke, Berg et al. 2003). Ferner konnte ein vermehrter Gehalt aktivierter Mikroglia bei SN+ nachgewiesen werden (Berg, Godau et al. 2010).

Zusätzlich scheint es eine genetische Prädisposition für die Hyperechogenität der SN zu geben. In einer Studie von Ruprecht-Dorfler und Kollegen wurden erstgradige Verwandte von IPS-Patienten, die keine extrapyramidal motorischen Auffälligkeiten zeigten, auf das Merkmal SN+ untersucht. 45% zeigten eine Hyperechogenität der SN im Transkraniellen Ultraschall (TCS) sowie teilweise Veränderungen im nigrostriatalen System bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Ruprecht-Dorfler, Berg et al. 2003).

Das Merkmal SN+ findet sich aber auch bei ungefähr 10% der gesunden Bevölkerung (Berg, Becker et al. 1999; Berg 2011). Bei dieser Personengruppe könnte eine Hyperechogenität der SN auf eine erhöhte Vulnerabilität oder Störung des nigrostriatalen Systems hinweisen. So zeigen ältere Menschen mit dem Merkmal SN+ eine stärkere motorische Verlangsamung als diejenigen der gleichen Altersgruppe ohne das Merkmal SN+ (Behnke, Double et al. 2007). In den durchgeführten PET-Analysen war das Merkmal SN+ bei Gesunden mit einer subklinischen Reduktion der Fluor-18-L-Dihydroxyphenylalanin-Aufnahme (^{18}F -Dopa) im Striatum assoziiert. Dies ist als Zeichen für ein Funktionsdefizit des nigrostriatalen Systems zu werten (Berg, Becker et al. 1999; Berg, Roggendorf et al. 2002).

Es erkranken zwar nicht alle Personen mit einer hyperechogenen SN im TCS an einem IPS, doch konnten Studien bereits zeigen, dass Einzelne der gesunden Probanden mit

dem Merkmal SN+ zwischenzeitlich ein klinisch manifestes IPS entwickelten (Berg, Seppi et al. 2010).

Die TCS erwies sich auch als hilfreiches bildgebendes Verfahren zur differentialdiagnostischen Abgrenzung eines IPS gegenüber atypischen Parkinsonsyndromen, wie MSA, da hier nur selten eine Hyperechogenität der SN zu finden ist (Walter, Niehaus et al. 2003; Behnke, Berg et al. 2005).

1.2.1.3 Weitere Risikofaktoren

In der Literatur finden sich noch weitere Risikofaktoren, die ein IPS begünstigen können. Verschiedene Umweltfaktoren spielen im Krankheitsprozess eine Rolle. So erhöht ebenso die Exposition gegenüber Pestiziden, Herbiziden und Insektiziden (Gorell, Johnson et al. 1998; Priyadarshi, Khuder et al. 2000; Hancock, Martin et al. 2008; van der Mark, Brouwer et al. 2012) wie auch wiederholte, traumatisch bedingte Bewusstseinsverluste (Dick, De Palma et al. 2007) das Risiko, an einem IPS zu erkranken.

1.2.2 Frühsymptome

In diesem Abschnitt werden motorische und nicht-motorische Frühsymptome behandelt. Die Frühsymptome kennzeichnen im Gegensatz zu den Risikofaktoren bereits den Beginn des neurodegenerativen Prozesses. Allerdings sind viele noch sehr unspezifisch und kommen sowohl bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen als auch in der Allgemeinbevölkerung vor. Somit reichen sie nach den heutigen offiziellen Diagnosekriterien nicht für die Diagnosestellung eines IPS aus.

1.2.2.1 Motorische Frühsymptome

Leichte motorische Bewegungseinschränkungen können den typischen Kardinalsymptomen um viele Jahre vorausgehen (Maetzler and Hausdorff 2012). Dazu gehören Veränderungen im Gangbild, Gleichgewichtsstörungen, eine steifer werdende Muskulatur, eine Verringerung der Mimik oder eine Verlangsamung feinsten Bewegungsabläufe (de Lau, Koudstaal et al. 2006; Gaenslen, Swid et al. 2011). Weitere typische Frühsymptome sind eine immer kleiner werdende Handschrift und eine

monotoner werdende Stimme (Tetrud 1991). Anfänglich treten diese Veränderungen oft nur in Stresssituationen auf und werden deshalb von den Betroffenen und ihren Angehörigen über lange Zeit nicht beachtet (Lees, Hardy et al. 2009). Zusätzlich werden die Anzeichen auf den normalen Alterungsprozess geschoben und es können Jahre vergehen, bis die Diagnose IPS gestellt wird.

Allerdings sind diese frühen motorischen Symptome als alleinige Diagnosekriterien für ein IPS unter Vorbehalt zu betrachten, da sie gehäuft in der älteren Bevölkerung auftreten. So finden sich diese Symptome in bis zu 40% in der Altersgruppe der 70 bis 80-Jährigen (Bennett, Beckett et al. 1996).

Ein einseitig verminderter Armschwung, oft ist der Armschwung der stärker betroffenen Körperhälfte vermindert (Nieuwboer, De Weerd et al. 1998), ist dagegen ein relativ spezifischer Marker, da er früh im Krankheitsverlauf auftritt und die häufigste motorische Auffälligkeit bei Patienten mit einem IPS darstellt (Lewek, Poole et al. 2010).

1.2.2.2 Nicht-motorische Frühsymptome

Im Folgenden werden nur die nicht-motorischen Frühsymptome besprochen, die für die vorliegende Arbeit relevant sind. Es gibt aber noch weitere nicht-motorische Frühsymptome, wie z.B. Veränderung des Farbsehens oder frühe kognitive Veränderungen.

1.2.2.2.1 Hyposmie

Ein verminderter Geruchssinn findet sich bei 70 bis 100% der Patienten mit einem IPS (Hawkes, Shephard et al. 1997; Herting, Bietenbeck et al. 2008). Studien konnten zeigen, dass Riechstörungen den motorischen Defiziten bei den Patienten um einige Jahre vorausgehen (Berendse, Booij et al. 2001). Somit ist die olfaktorische Störung ein leicht zu erfassender Frühmarker mit hoher Sensitivität (Postuma, Aarsland et al. 2012). Dieses frühe Erscheinen im Krankheitsverlauf ist gut mit den neuropathologischen Stadien nach Braak vereinbar (Braak and Del Tredici 2010). So beschreiben Braak und Kollegen im ersten Stadium den aufsteigenden Degenerationsprozess über den Bulbus olfactorius und den Hirnstamm (Braak, Del Tredici et al. 2003) (siehe 1.1.2

Ätiopathogenese). Zwar findet sich eine Hyposmie auch bei anderen Erkrankungen, wie der MSA oder der Lewy-Körper-Demenz, doch haben IPS-Patienten stärkere Geruchsdefizite (Muller, Reichmann et al. 2002).

1.2.2.2.2 Depression

Eine Depression tritt als häufigste neuropsychiatrische Begleiterkrankung auf, die je nach Studie 40 bis 50% der IPS-Patienten betrifft (Cummings 1992; Lemke 2008). Die Depression kann als nicht-motorisches Frühsymptom eines IPS betrachtet werden, da sie viele Jahre vor Erstmanifestation der typischen motorischen Symptome auftreten kann (Shiba, Bower et al. 2000; Leentjens, Van den Akker et al. 2003). Die Pathophysiologie der Depression steht mit zahlreichen Neurotransmittern in Verbindung, wie Serotonin (Raphekerne) und Noradrenalin (Locus coeruleus) (Postuma, Aarsland et al. 2012). Anhand des Modells nach Braak kann dieser Prozess veranschaulicht werden, denn im zweiten Stadium nach Braak beginnen die degenerativen Prozesse im Locus coeruleus und in den Raphekernen (Braak, Del Tredici et al. 2003).

1.2.2.2.3 Autonome Funktionsstörungen

Autonome Funktionsstörungen treten häufig als Begleitsymptomatik neben den motorischen Symptomen eines IPS auf (Ziemssen, Fuchs et al. 2011). Dabei stehen urogenitale (Blasenentleerungsstörungen), gastrointestinale (Obstipation) und kardiovaskuläre Störungen (orthostatische Dysfunktion) im Vordergrund (Jost 2003). Die Obstipation, die bei 70 bis 80% der Erkrankten auftritt, wird dabei als häufigstes Symptom angegeben (Jost and Eckardt 2003). Diese autonomen Funktionsstörungen beeinflussen die Lebensqualität der Patienten oft stärker als die motorische Symptomatik (Ziemssen, Fuchs et al. 2011). Dabei treten diese oft Jahre vor den motorischen Symptomen auf (Tysnes, Muller et al. 2010). Das pathologische Korrelat dazu ist die Mitbeteiligung von sympathischen und parasympathischen Strukturen mit Zelluntergängen und Lewy-Körper-Ablagerungen in den urogenitalen, gastrointestinalen und kardiovaskulären Plexus im Rahmen des neurodegenerativen

Prozesses (Braak, Del Tredici et al. 2003; Braak, Sastre et al. 2007; Probst, Bloch et al. 2008).

1.2.2.2.4 Rapid Eye Movement-Schlafstörung

In zahlreichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der REM-Schlafstörung und der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen beschrieben, unter anderem auch der Entwicklung eines IPS (Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005; Postuma, Gagnon et al. 2010; Zanigni, Calandra-Buonaura et al. 2011). Demnach leiden 33 bis 60% der IPS-Patienten an einer REM-Schlafstörung (Comella, Nardine et al. 1998; Gagnon, Bedard et al. 2002) und bis zu 65% der Personen mit einer REM-Schlafstörung entwickeln im Verlauf von zehn Jahren eine Demenz oder ein IPS (Schenck CH 2003). Zusätzlich findet sich in verschiedenen Studien eine lange Latenzzeit von ungefähr zehn bis 13 Jahren zwischen dem Auftreten einer REM-Schlafstörung und den ersten klinisch-motorischen Anzeichen eines IPS (Schenck CH 2003; Postuma, Gagnon et al. 2009). Einige Patienten mit REM-Schlafstörung erkranken im weiteren Verlauf auch an MSA oder Lewy-Körper-Demenz (Iranzo, Molinuevo et al. 2006). Somit weist das Vorhandensein einer REM-Schlafstörung nur auf die Möglichkeit der Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung hin. Deshalb ist die REM-Schlafstörung zwar ein relativ spezifischer Prodromalmarker für die Entwicklung eines IPS, aufgrund der geringen Sensitivität reicht sie als alleiniger Prodromalmarker für die Entwicklung eines IPS aber nicht aus (Postuma, Aarsland et al. 2012).

1.2.3 Funktionelle Bildgebung

Nachfolgend wird die funktionelle Bildgebung des dopaminergen Systems genauer beleuchtet. Dabei steht die [¹²³I]FP-CIT SPECT im Vordergrund, da sie Grundlage der vorliegenden Arbeit ist. Laut aktuellem Forschungsstand gibt es keinen hinreichend spezifischen und sensitiven Einzelmarker, um das IPS in einer sehr frühen Erkrankungsphase zu diagnostizieren (Berg, Marek et al. 2012). Dies wäre aber notwendig, um neuroprotektive Therapien rechtzeitig einsetzen und den Krankheitsprozess positiv modulieren zu können (Poewe 2006). Die Früherkennung eines IPS stellt somit eine komplexe Herausforderung dar (Wolters, Francot et al. 2000).

Schwerpunkt in diesem Abschnitt ist die Betrachtung von bisher durchgeführten Studien, die die funktionelle Bildgebung mit anderen Prodromalmarkern kombinieren. Ziel ist es aus einer bestimmten Kombination von Risikofaktoren, Frühsymptomen und Ergebnissen in der funktionellen Bildgebung, ein sinnvolles Früherkennungsprofil für ein IPS zu erstellen (Berg, Marek et al. 2012).

Die Degeneration nigrostriataler dopaminerges Neurone ist charakteristisch für neurodegenerative Parkinsonsyndrome (Antonini, Benti et al. 2003). Allerdings spielen sich der Neuronen- und der folgende Dopaminverlust an unterschiedlichen Stellen des dopaminergen Systems ab (Fearnley and Lees 1990). Mit Hilfe funktioneller Bildgebung ist es möglich, durch die Kopplung radioaktiv markierter Moleküle, sogenannter Tracer, an Substrate des prä- und/oder postsynaptischen Dopaminstoffwechsels lebender Individuen, einen *In-vivo*-Einblick und eine quantitative Beurteilung über die Funktionalität des dopaminergen Systems zu erhalten (Antonini, Benti et al. 2003; Cohenpour and Golan 2007). Dopamin (DA) wird in den Nervenendigungen nigrostriataler präsynaptischer Neurone synthetisiert und in Vesikel verpackt. Freigesetztes DA bindet anschließend an DA-Rezeptoren vom D1- und D2-Subtyp (D1R, D2R). Diese befinden sich an postsynaptischen Neuronen, die aus dem Striatum in das Globus pallidum internum (D1R) bzw. externum (D2R) projizieren. Freigesetztes DA wird durch den Dopamintransporter (DAT) in das präsynaptische Terminal und über den vesikulären Monoamintransporter (VAMT2) in synaptische Vesikel zurückgepumpt (Grace 2008). Abbildung 2 zeigt das vereinfachte Schema der dopaminergen Synapse im Striatum.

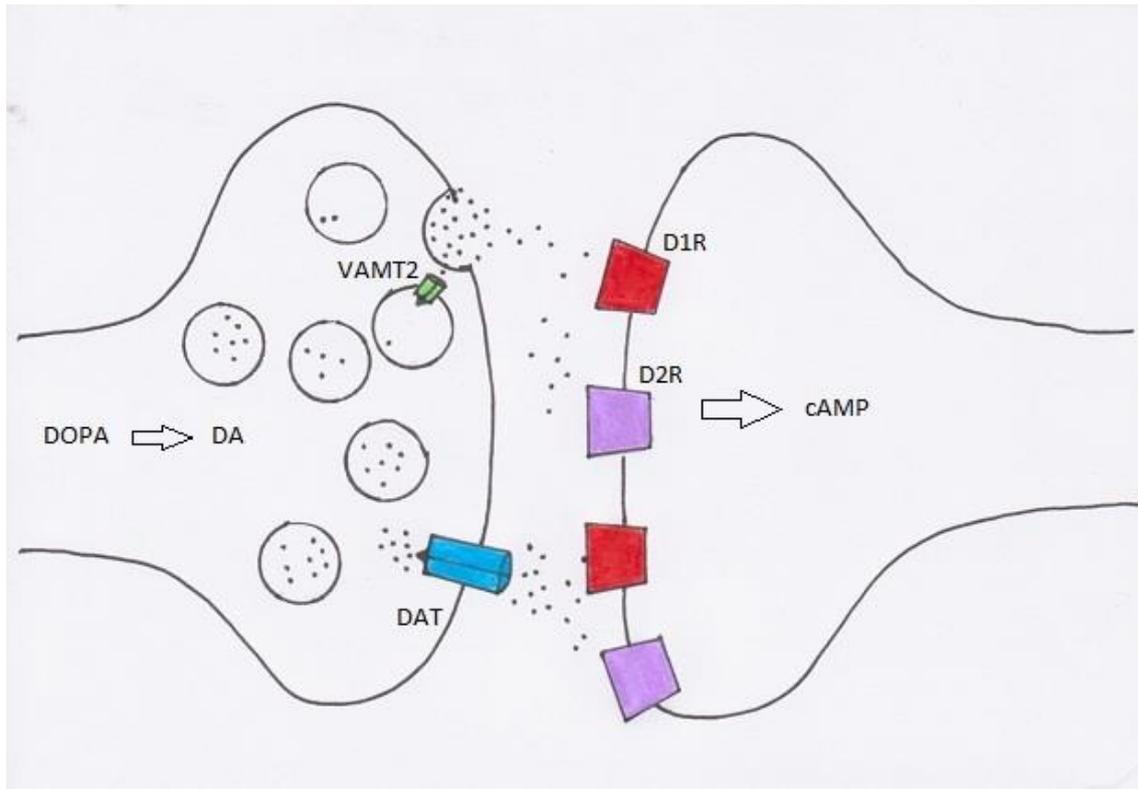


Abbildung 2: Modifiziertes vereinfachtes Schema der dopaminergen Synapse im Striatum nach Grace (2008)

Links: Präsynaptisches Neuron, Rechts: Postsynaptisches Neuron

DOPA = Dihydroxyphenylalanin, DA (Punkte) = Dopamin, VAMT2 (grün) = vesikulärer Monoamintransporter, DAT (blau) = Dopamintransporter, D1R (rot) = Dopaminrezeptor Subtyp 1, D2R (lila) = Dopaminrezeptor Subtyp 2, cAMP = cyclisches Adenosinmonophosphat.

Es stehen verschiedene Verfahren zur funktionellen Bildgebung zur Verfügung. Anfang der 80iger-Jahre gelang Wagner und Kollegen mit der [¹⁸F]Dopa-PET erstmals die *In-vivo*-Darstellung von Dopaminrezeptoren des Menschen (Wagner, Burns et al. 1983). In den folgenden Jahren wurde die PET zum Goldstandard für die quantitative Bewertung des dopaminergen Zellverlustes (Brooks, Ibanez et al. 1990; Antonini, Vontobel et al. 1995). Aufgrund der extrem aufwändigen Radiochemie und -physik und des großen Kosten- und Zeitaufwandes wurde die PET durch die SPECT immer mehr abgelöst. Diese hat sich seit einiger Zeit zu einem Verfahren entwickelt, das weitläufig Verwendung in der klinischen Forschung findet (Wang, Zhang et al. 2012). So hat sich die SPECT als wertvolles Verfahren bei der *In-vivo*-Darstellung von Dopamintransportern und -rezeptoren bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen (atypische Parkinsonsyndrome, IPS, Essentieller Tremor) entwickelt

(Booij, Speelman et al. 2001; Vlaar, de Nijs et al. 2008). Unterschiedliche Tracer werden dabei eingesetzt. Diese unterscheiden sich in ihrem selektiven Bindungsverhalten. Einige binden präsynaptisch an den DAT, andere postsynaptisch an die Dopaminrezeptoren DR1 und DR2 (Stoessl 2011). Tabelle 1 gibt einen Überblick der häufig verwendeten Tracer.

Tabelle 1: Tracer in der funktionellen Bildgebung

PET = Positronen-Emissions-Tomographie, SPECT = Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie, D2 = Dopaminrezeptor Subtyp 2, L-Dopa = L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, [¹⁸F]-Dopa = Fluor-18-L-Dihydroxyphenylalanin, [¹²³I]FP-CIT = [¹²³I]fluoropropyl-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)tropan, [¹²³I]β-CIT = [¹²³I]β-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)tropan, [¹²³I]IBZM = [¹²³I]Iodobenzamid

Tracer	Selektive Bindung/Aufnahme	Kombination mit bildgebendem Verfahren
[¹⁸ F]-Dopa	Präsynaptische Aufnahme, L-Dopa-Analogon	PET
[¹²³ I]FP-CIT	Präsynaptisch; Dopamintransporter	SPECT
[¹²³ I]β-CIT	Präsynaptisch; Dopamintransporter	SPECT
[¹¹ C]Racloprid	Postsynaptisch; D2-Rezeptoren	PET
[¹²³ I]IBZM	Postsynaptisch; D2-Rezeptoren	SPECT

Das [¹²³I]FP-CIT ist ein Analogon zum [¹²³I]β-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)tropan ([¹²³I]β-CIT). Das [¹²³I]FP-CIT liefert vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die Detektion des dopaminergen Defizits bei Patienten mit einem IPS (Booij, Tissingh et al. 1997). Vorteil des [¹²³I]FP-CIT ist die bessere Selektivität für den DAT und dass die maximale Traceraufnahme schon drei Stunden nach der Injektion erreicht wird (Wang, Zhang et al. 2012). Somit kann die Bildgebung an einem Tag durchgeführt werden (Antonini, Benti et al. 2003).

1.2.3.1 Die funktionelle Bildgebung beim klinisch manifesten IPS

Bei Patienten mit einem klinisch manifesten IPS kann der nigrostriatale dopaminerge Neuronenverlust mit Hilfe der funktionellen Bildgebung detektiert werden (Marshall and Grosset 2003). Verschiedene, voneinander unabhängige Studien konnten zeigen, dass es bei Patienten mit einem IPS zu einer Abnahme der DAT-Dichte im Striatum mit nachfolgender verminderter Tracer-Aufnahme kommt. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Traceraufnahme im Putamen geringer war als im Nucleus caudatus (Innis, Seibyl et al. 1993; Asenbaum, Brucke et al. 1997; Booij, Tissingh et al. 1997). Dies lässt sich mit der Annahme erklären, dass ventrolaterale dopaminerge Projektionen von der SN zum dorsalen Putamen mehr von der Degeneration betroffen sind als die dorsomedialen Projektionen zum Nucleus caudatus (Kish, Shannak et al. 1988). Die Abnahme der DAT-Dichte korrelierte in einigen Studien mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Krankheitsdauer (Seibyl, Marek et al. 1995; Kim, Lee et al. 1999; Benamer, Patterson et al. 2000). Tissingh und Kollegen konnten dagegen keine signifikante Korrelation finden (Tissingh, Booij et al. 1998). Spiegel und Kollegen untersuchten 18 IPS-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium (Hoehn and Yahr Stadium 1). Bei 15 der 18 Probanden konnte eine verminderte oder asymmetrische striatale [¹²³I]FP-CIT Aufnahme beobachtet werden (Spiegel, Mollers et al. 2005). Dabei war auch hier die Traceraufnahme im Putamen geringer als im Nucleus caudatus. Die striatale Traceraufnahme korrelierte in dieser Studie signifikant mit dem motorischen Teil des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), jedoch nicht mit Alter, Geschlecht oder Krankheitsdauer (Spiegel, Mollers et al. 2005). Bei Patienten mit einseitigem IPS konnte eine beidseitige striatale Reduktion der Tracer-Aufnahme dargestellt werden (Tissingh, Bergmans et al. 1998; Tissingh, Booij et al. 1998; Schwarz, Linke et al. 2000). Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass mit Hilfe der SPECT oder PET Personen in der präklinischen Phase eines IPS identifiziert werden können (Marek, Seibyl et al. 1996; Tissingh, Bergmans et al. 1998; Filippi, Manni et al. 2005). Daraus entsteht die Frage, ob die Ergebnisse, die in der funktionellen Bildgebung bei Probanden mit klinisch manifestem IPS detektiert wurden, auch bei Probanden in der nicht-motorischen Frühphase eines IPS beobachtet werden können und daraus ein Risikoprofil zur Früherkennung gebildet werden kann.

1.2.3.2 Die funktionelle Bildgebung in der IPS-Früherkennung

Um diese Frage weiter zu klären, haben aktuellere Studien selbst definierte Risikokohorten für die Entwicklung eines IPS untersucht, indem die funktionelle Bildgebung mit Risikofaktoren (wie positive Familienanamnese für ein IPS oder Hyperechogenität der SN im TCS) und/oder nicht-motorischen Frühsymptomen (wie olfaktorische Dysfunktion oder REM-Schlafstörung) kombiniert wurde (Berendse, Booij et al. 2001; Sommer, Hummel et al. 2004; Adams, van Netten et al. 2005; Ponsen, Stoffers et al. 2010; Iranzo, Valldeoriola et al. 2011).

Burn und Kollegen untersuchten monozygote Zwillinge, von denen bereits ein Zwilling an einem IPS erkrankt war. Dabei zeigte sich häufig eine verminderte [18 F]-Dopa Aufnahme in der PET im Striatum bei dem noch asymptomatischen Zwilling. Dies könnte auf eine präsymptomatische IPS-Erkrankung hinweisen (Burn, Mark et al. 1992). In einer Studie von Berendse und Kollegen wurden von IPS-Patienten erstgradige, ansonsten gesunde Verwandte mit einer Hyposmie untersucht. Es konnte mittels [123 I]β-CIT SPECT bei vier der 25 Verwandten mit Hyposmie eine Verminderung der dopaminergen striatalen Funktion dargestellt werden. Im weiteren Verlauf entwickelten zwei dieser vier Probanden ein klinisches IPS (Berendse, Booij et al. 2001).

Ponsen und Kollegen verglichen Probanden ohne IPS und normaler Riechfunktion mit Probanden, die eine positive Familienanamnese für ein IPS hatten und bei denen zusätzlich eine Hyposmie vorlag. Zehn Prozent der Probanden mit Hyposmie, bei denen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung auch eine verminderte Traceraufnahme in der SPECT detektiert wurde, hatten nach zwei Jahren ein klinisch manifestes IPS entwickelt (Ponsen, Stoffers et al. 2004). Die Verlaufsdaten dieser Studie lassen vermuten, dass eine Zwei-Stufen-Diagnostik durch Testung der Riechfunktion und nachfolgender SPECT bei denjenigen Probanden mit Hyposmie eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität in der Früherkennung eines IPS hat (Ponsen, Stoffers et al. 2010).

In einer Studie von Sommer und Kollegen wurde zusätzlich noch die Hyperechogenität der SN mit in die Kohorte eingebunden. Es erhielten zehn Probanden mit idiopathischer Hyposmie und Hyperechogenität der SN im TCS die SPECT Untersuchung. Bei fünf Probanden konnte eine signifikante nigrostriatale Degeneration in einem oder mehreren Teilen der Basalganglien detektiert werden. Dabei korrelierte bei drei der fünf

Probanden die Seite mit geringerer Tracer-Aufnahme mit der Seite mit erhöhter Hyperechogenität der SN (Sommer, Hummel et al. 2004).

Stiasny-Kolster und Kollegen untersuchten elf von 30 Probanden mit REM-Schlafstörung und einer eingeschränkten Riechfunktion mit der [¹²³I]FP-CIT SPECT. In der neurologischen Untersuchung wurden bei fünf dieser Probanden Zeichen eines Parkinsonsyndroms gefunden. Bei vier dieser fünf Probanden wurde die SPECT durchgeführt, bei der zwei Probanden auffällige SPECT-Messungen zeigten (Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005).

Im Jahre 2010 wurde in einer Studie von Iranzo und Kollegen bei 43 Personen mit idiopathischer REM-Schlafstörung die Echogenität der SN mit dem TCS bestimmt und die DAT-Dichte mit der [¹²³I]FP-CIT SPECT detektiert (Iranzo, Lomena et al. 2010). Nach 2,5 Jahren wurde die Konversion zu einer neurodegenerativen Erkrankung erfasst. Bei 40% der Probanden konnte eine verminderte Traceraufnahme im Striatum beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung hatten 63% der Probanden eine verminderte Traceraufnahme oder eine Hyperechogenität der SN im TCS. Bei acht dieser Probanden (30%) konnte eine neurodegenerative Erkrankung nachgewiesen werden, wobei davon fünf ein IPS entwickelten. Probanden mit unauffälliger SPECT bei der Erstuntersuchung erkrankten nicht. Bei der Detektion der Konversion einer neurodegenerativen Erkrankung nach 2,5 Jahren mit Hilfe der Kombination aus SPECT und TCS war die Sensitivität 100% und die Spezifität 55% (Iranzo, Lomena et al. 2010).

Im Jahre 2011 untersuchten Iranzo und Kollegen weitere 20 Individuen mit idiopathischer REM-Schlafstörung. Die progrediente Neurodegeneration im nigrostriatalen System wurde mit der [¹²³I]FP-CIT SPECT zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, nach 1,5 und 3 Jahren gemessen. Bei 13 Probanden konnte eine verminderte striatale [¹²³I]FP-CIT Aufnahme beobachtet werden. Nach drei Jahren wurde bei drei Probanden die klinische Diagnose eines IPS gestellt. Diese Probanden hatten bei der Erstuntersuchung die geringste [¹²³I]FP-CIT Aufnahme (Iranzo, Valdeoriola et al. 2011).

Adams und Kollegen konnten bei LRRK2-Mutationsträgern in der PET vergleichbare Veränderungen im Striatum finden wie bei Probanden mit einem IPS (Adams, van Netten et al. 2005). Schon frühere Studien konnten ähnliche Ergebnisse aufzeigen

(Wszolek, Pfeiffer et al. 1995; Wszolek, Vieregge et al. 1997; Hernandez, Paisan-Ruiz et al. 2005). Brockmann und Kollegen verglichen im Jahre 2011, bezogen auf eine IPS-Symptomatik, symptomatische und asymptotische LRRK2-Mutationsträger und IPS-Probanden mit einer jeweiligen Kontrollgruppe mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Dabei fanden sie bei den symptomatischen LRRK2-Mutationsträgern im Vergleich zur IPS-Kohorte und Kontrollkohorte eine vermehrte Aktivität in bestimmten motorischen Regionen, wie dem prämotorischen Kortex und dem Kleinhirn. Zeitgleich konnten sie bei den symptomatischen LRRK2-Mutationsträgern eine signifikant verminderte Aktivität im Putamen beobachten (Brockmann, Groger et al. 2011).

Im Folgenden wird hauptsächlich auf die [¹²³I]FP-CIT SPECT eingegangen, da sie der vorliegenden Arbeit zugrunde liegt.

1.2.3.3 Diagnostische Verwendung der [¹²³I]FP-CIT SPECT

Gerade in den frühen Stadien kann es sehr schwierig sein, zwischen einem IPS, den atypischen Parkinsonsyndromen (MSA, PSP, CBD), den sekundären Parkinsonsyndromen (z.B. medikamenteninduziertes oder vaskuläres Parkinsonsyndrom) und dem Essentiellen Tremor zu unterscheiden (Rajput, Rozdilsky et al. 1991; Hughes, Daniel et al. 2002). Es wird geschätzt, dass bei bis zu 20-24% der Patienten mit der Diagnose IPS eine Fehldiagnose vorliegt, abhängig von der Erfahrung des Untersuchers (Punal Rioboo, Varela Lema et al. 2007). Eine korrekte Diagnose ist aber für eine gezielte Therapie entscheidend (Vlaar, de Nijs et al. 2008). Der neuronale Zellverlust spielt sich bei den diversen Parkinsonsyndromen an verschiedenen Stellen des dopaminergen Systems ab. Aufgrund dessen kann durch den Unterschied in der Tracerbindung an die DAT und DR bis zu einem gewissen Grad zwischen den Parkinsonsyndromen differenziert werden. So konnten in den letzten Jahren verschiedene Studien zeigen, dass die SPECT bei Patienten mit unklarer Parkinsonsymptomatik zur Differentialdiagnostik mit herangezogen werden kann. Sie kann aufgrund der charakteristischen Veränderungen im dopaminergen System dabei helfen, sowohl zwischen einem IPS und einem Essentiellen Tremor wie auch zwischen einem IPS und den sekundären Parkinsonsyndromen zu unterscheiden (Punal Rioboo, Varela Lema et al. 2007; Diaz-Corrales, Sanz-Viedma et al. 2010; Hauser and Grosset 2012; Jaukovic, Ilic et al. 2012). Die diagnostische Sicherheit, zwischen einem IPS und

den atypischen Parkinsonsyndromen zu unterscheiden, ist dagegen eher gering (Thobois, Guillouet et al. 2001; Vlaar, de Nijs et al. 2008).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die SPECT ein mögliches Verfahren darstellt, um in der prodromalen Phase eines IPS Funktionseinschränkungen des nigrostriatalen dopaminergen Systems zu detektieren (Cohenpour and Golan 2007; Godau, Hussl et al. 2012; Wang, Zhang et al. 2012). Als alleinige Screeningmethode ist die SPECT jedoch zu kostenintensiv, zu aufwendig und nicht sensitiv genug (Marek and Jennings 2009). Die vorliegende Arbeit thematisiert den Verlauf der [¹²³I]FP-CIT SPECT Untersuchung bei Probanden mit einer Kombination von Risikomeerkmalen im Vergleich zu Probanden mit einem klinisch manifesten IPS mit der Hypothese, dass für diese eingegrenzte Kohorte ein erhöhtes Risiko besteht, ein klinisch manifestes IPS zu entwickeln.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Zeigen Probanden der Hochrisikokohorte ohne ein klinisch manifestes IPS eine Tendenz zu einer reduzierten Traceraufnahme in der [¹²³I]FP-CIT SPECT im Bereich des Striatum in einem ähnlichen Ausmaß wie Patienten mit klinisch manifestem IPS?
2. a) Kommt es in der Risikokohorte nach einem Jahr zu einer Progression im Sinne einer bedeutsamen verminderten Traceraufnahme im Striatum in der [¹²³I]FP-CIT SPECT?
b) Zeigen Individuen der Risikokohorte eine Progression innerhalb von einem Jahr, so dass die Traceraufnahme in der [¹²³I]FP-CIT SPECT in einem ähnlichen Ausmaß reduziert ist wie bei Patienten mit IPS?
3. Steht die verminderte [¹²³I]FP-CIT-Aufnahme im Striatum der Personen der Risikokohorte in Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung
 - a) in der motorischen Leistungsbeurteilung?
 - b) in der Riechleistung?

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer prospektiven Studie „The **P**rogression **M**arkers in the **P**re-motor **P**hase of Parkinson’s disease“ (PMPP Studie), die an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser Studie sollten Probanden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines IPS mit Probanden ohne Risikoprofil und Probanden mit einem manifesten IPS bezüglich der diagnostischen Güte von Prodromalmarkern verglichen werden. Sie war als einjährige Verlaufsstudie mit jeweils einem Untersuchungszeitpunkt zu Beginn der Studie (2009) und einem weiteren ein Jahr \pm vier Wochen nach Ersterhebung geplant. Berichtet werden Ergebnisse der [123 I]FP-CIT SPECT Untersuchung, die an einer Teilgruppe (IPS-Probanden und Hochrisikoprobanden) der Kohorte durchgeführt wurde.

2.2 Studienkollektiv

2.2.1 Rekrutierung und Untersuchungsgruppen

Aus der neurologischen Spezialambulanz für Parkinson an der Universitätsklinik Tübingen wurden 16 Probanden mit klinisch manifestem IPS in die Parkinsonkohorte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eingeschlossen. Aus der prospektiven PRIPS-Studie der Universitätsklinik Tübingen (Schweitzer, Behnke et al. 2007), innerhalb derer überprüft wird, in welchem Merkmalsprofil sich Probanden, die ein IPS entwickeln, von den Probanden, die gesund bleiben, unterscheiden, wurden im Jahre 2009 21 Probanden mit Risikomerkmale in die Hochrisikokohorte und 14 Kontrollprobanden, die alters- und bildungsentsprechend den Probanden mit IPS zugeordnet waren, in die PMPP-Studie eingeschlossen. Die [123 I]FP-CIT SPECT wurde jedoch nur bei den Probanden durchgeführt bei denen keine Ausschlusskriterien für die Untersuchung vorlagen (siehe 2.2.3.1). Dieses Kriterium erfüllten 15 Probanden der Parkinsonkohorte und 19 Probanden der Hochrisikokohorte (siehe Abbildung 3). Die Kontrollkohorte erhielt aufgrund ethischer Aspekte keine [123 I]FP-CIT SPECT Untersuchung und wird im Folgenden nicht näher beschrieben, da sie in der vorliegenden Arbeit nicht in die Analysen einbezogen wurde.

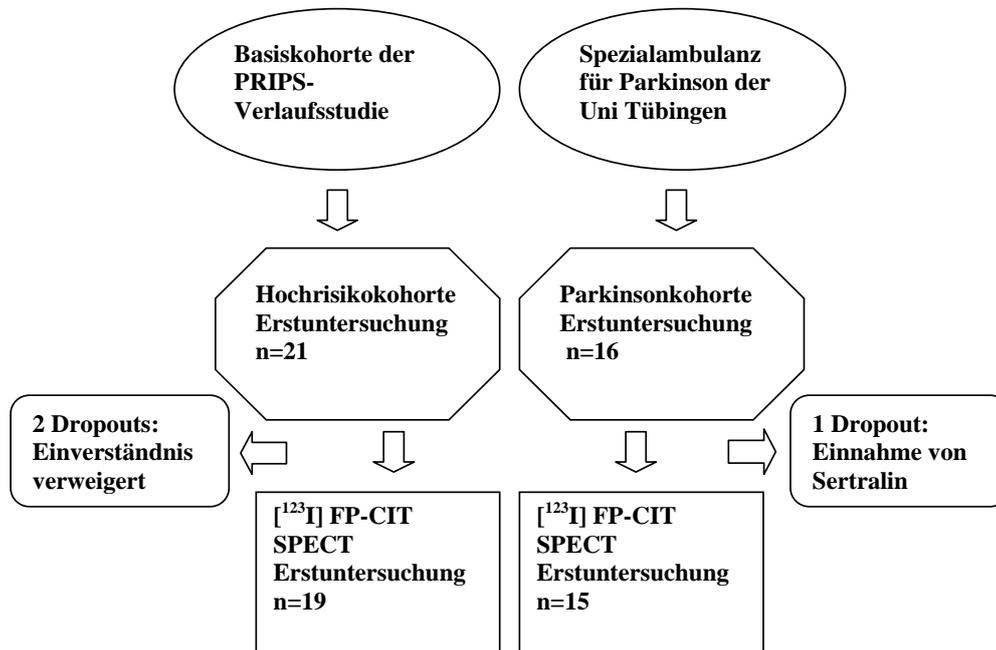


Abbildung 3: Rekrutierungsablauf der Kohorten

SPECT = Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie, PRIPS = Prospective Validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndromes, n = Anzahl

2.2.2 Allgemeine Einschlusskriterien

Für beide Untersuchungsgruppen (Parkinson- und Hochrisikokohorte) galten folgende allgemeine Einschlusskriterien: Alter ≥ 50 Jahre, uneingeschränkte Geschäftsfähigkeit sowie die Bereitschaft zur Studienteilnahme. Die gruppenspezifischen Einschlusskriterien werden im Folgenden erläutert:

a) für die Parkinsonkohorte

Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines Hoehn und Yahr Stadiums 1 bis 2,5 sowie eines IPS gemäß den UKBB Kriterien (Hughes, Daniel et al. 1992). Ein weiteres Einschlusskriterium für die Parkinsonpatienten war der fehlende Hinweis auf ein monogenetisches IPS, was durch eine gezielte Familienanamnese ausgeschlossen werden konnte. Die Probanden durften keinen operativ eingesetzten Tiefenhirnstimulator im Gehirn besitzen.

b) für die Hochrisikokohorte

Die gruppenspezifischen Einschlusskriterien für die Hochrisikokohorte waren der Ausschluss eines IPS nach UKBB Kriterien sowie das Fehlen eines primären Aktionstremors im Sinne eines Essentiellen Tremors. Als Risikomerkmale galten eine Hyperechogenität der SN (mindestens eine Seite im TCS $> 0,19 \text{ cm}^2$) in Kombination mit (A) dem Vorhandensein von mindestens einem Kardinalsymptom eines IPS oder (B) mindestens zwei der folgenden Prodromalmarker: die Lebenszeitdiagnose einer depressiven Episode nach ICD-10 Kriterien, eine Hyposmie (Sniffin' Sticks Test Score $< 75\%$ korrekte Antworten), eine positive Familienanamnese für ein IPS oder ein einseitig reduzierter Armschwung.

2.2.3 Allgemeine Ausschlusskriterien

Mittels Telefonanamnese wurden Vorerkrankungen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen (z.B. Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Hirntumor, Multiple Sklerose, Hirnhautentzündung oder eine anamnestisch beschriebene Bewusstlosigkeit > 2 Minuten), sowie ein Alkoholabusus oder ein Drogenabusus ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine akute Psychose, eine Vorbehandlung mit (Depot-) Neuroleptika während sechs Monaten vor der Erstuntersuchung oder die Diagnose anderer psychiatrischer Erkrankungen nach DSM-IV. Ebenso führte ein Punktwert < 25 im Mini-Mental-Status-Test (MMSE) oder die aktuelle Einnahme von Cholinesterasehemmern, welche hinweisend sind auf einen relevanten kognitiven Leistungsabbau, zum Studienausschluss. Des Weiteren durfte keine Schwangerschaft bestehen.

2.2.3.1 Spezielle Ausschlusskriterien für die [^{123}I]FP-CIT SPECT

Telefonanamnestisch wurden folgende Ausschlusskriterien für die [^{123}I]FP-CIT SPECT mit den Probanden abgeklärt, welche die Messung beeinflussen konnten: Anamnestische Hinweise auf eine eingeschränkte Immunkompetenz (z.B. Zustand nach Transplantation), eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff [^{123}I]FP-CIT, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sowie Hinweise auf schwerwiegende kardiologische oder hämatologische Erkrankungen oder die Teilnahme an anderen

Studien mit Strahlenexposition innerhalb der letzten zwölf Monate. Des Weiteren wurde die Einnahme folgender Arzneimittel erfragt: Amphetamin, Benztropin, Bupropion, Kokain, Mazindol, Methylphenidat, Norpseudoephedrin oder Sertralin. Diese Medikamente, mit starker Affinität der Bindung an einen DAT, hätten die Diagnostik mit der [^{123}I]FP-CIT SPECT beeinträchtigen können. Somit nahmen Teilnehmer (n=1) mit bestehender medikamentöser Behandlung mit einem der oben genannten Präparate nicht an der [^{123}I]FP-CIT SPECT Untersuchung teil.

2.2.4 Einverständnis und Ethikkommission

Alle Probanden erhielten in mündlicher und schriftlicher Form Informationen über die Studie. Nach ausreichender Bedenkzeit gaben die Probanden bei Teilnahmewunsch gemäß der Deklaration von Helsinki ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie, inklusive der [^{123}I]FP-CIT SPECT Untersuchung, erhielt das positive Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen (Prüfnummer: 480/2008B01).

2.3 Materialien und Geräte

2.3.1 Bildgebende Verfahren

2.3.1.1 [^{123}I]FP-CIT Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT)

Die Messung wurde in der Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen von erfahrenen Nuklearmedizinern durchgeführt. Am Morgen der Untersuchung erhielten die Probanden 30 Tropfen des Medikamentes Irenat[®], um die Schilddrüse zu blockieren und vor dem jodhaltigen Tracer [^{123}I]FP-CIT zu schützen, falls eine nicht bekannte latente Hyperthyreose vorlag. Die Probanden wurden auch darüber informiert, dass die Schilddrüsenblockade für insgesamt drei Tage, jeweils drei Mal täglich weitergeführt werden muss. Zuerst injizierte der Arzt dem Proband intravenös 185 Mega-Becquerel (Bq) des radioaktiven Tracers [^{123}I]FP-CIT. Mit Hilfe dieser radioaktiven Trägersubstanz kann man Dopamin-freisetzende Nervenzellen darstellen. Diese Substanz reichert sich im Laufe mehrerer Stunden spezifisch im Gehirn an und stellt die Dichte der DAT im präsynaptischen Anteil dar. Drei Stunden nach Tracer-Injektion wurden SPECT-Aufnahmen des Gehirns durchgeführt. Dieses diagnostische Verfahren

zur Erstellung von Schnittbildern lebender Organismen zeigt die Verteilung des Radiopharmakons im Körper. Die verwendeten Radionuklide emittieren Gammastrahlung, die mit Gamma-Kameras detektiert werden. Je mehr Nervenzellen vorhanden sind, desto mehr reichert sich die Trägersubstanz an und desto heller wird das Bild. Für die Messungen wurde das Gerät Symbia[®] SPECT Imager der Firma Siemens, Deutschland mit einer Doppelkopf-Gamma-Kamera verwendet. Die Scan-Zeit betrug ungefähr 40 Minuten. Für die vorliegende Arbeit wurde das Tracer-Uptake für Hirnstamm, Thalamus, Bulbus olfactorius, striatale (Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum) und extrastriatale (Precentraler Gyrus, Supplementary Motor Area, Frontal Gyrus inferior/media/superior) Areale berechnet, wobei jeweils nach links, rechts und median getrennt wurde. Auf die eigentliche Berechnung der Daten wird im Folgenden nicht eingegangen, da die Promoventin die berechneten Daten erhalten hat. Vor der Normalisierung wurden beide Visiten (Erst- und Verlaufsuntersuchung) mit Hilfe von Hirnstamm, Kleinhirn, Balken und anterior-posterior-Linie coregistriert und das gemittelte Hirn benutzt, um die Normalisierungsmatrize zu berechnen. Dazu wurde das Programm PMOD 3.3 verwendet. Eine Selektion von Bildern, auf denen das ganze Gehirn abgebildet war, wurde mit dem Standard Template (MNI) PET Hirn normalisiert. Danach wurden die besten Normalisierungen gemittelt und ein neues SPECT Template hergestellt. Dieses SPECT Template wurde benutzt, um alle anderen Bilder zu normalisieren. SPECT Bilder jeder Person wurden auf ein Template/einen Atlas räumlich normalisiert, so dass alle Bilder im selben Koordinatensystem lagen und direkt miteinander verglichen werden konnten. Die Regionen wurden dem Atlas entnommen. Die Template Regionen wurden mit Hilfe der Information aus der räumlichen Normalisierung auf die Anatomie des einzelnen Patienten/Probanden transferiert. Da diese Werte nicht absolut sind, wurden sie anhand der Occipitalregion als Referenzregion korrigiert. Folgende Normalisierungsparameter wurden benutzt: Smooth input 8mm, Mask MNI Template, nonlinear warping 16 iterations, frequency cutoff 25. Die Bilder wurden nicht gefiltert. Die Quantifizierung von Regionen mit gesteigertem Uptake erfolgte über den sogenannten Standardized Uptake Value (SUV). Der Wert beschreibt die Nuklidanreicherung unter Berücksichtigung von Nuklidzerfall, verabreichter Dosis und Patientengewicht, um damit eine zeit- und gewichtsunabhängige Quantifizierung zu erhalten. Hierbei ist $SUV =$

Aktivitätskonzentration [Bq/ml] x Normierungswert/applizierte Aktivität [Bq]. Als Referenzregion wurde der Occipitallappen verwendet. Ein möglicher Befund einer SPECT-Untersuchung, wie er bei einem Patienten mit IPS und einem Patienten mit Essentiellem Tremor aussehen könnte, wird in Abbildung 4 dargestellt.

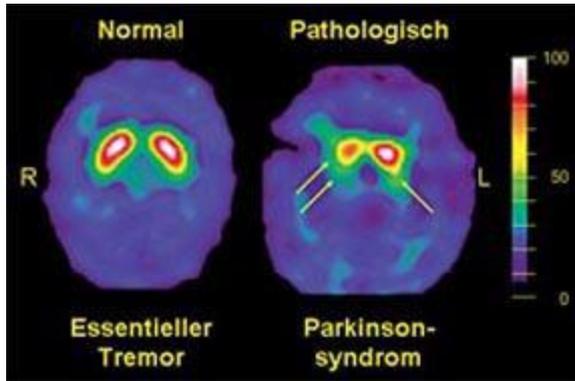


Abbildung 4: Darstellung von SPECT Befunden

blau: geringes Tracer-Uptake, rot: starkes Tracer-Uptake (hohe Dopaminrezeptordichte)

Links im Bild ein Normalbefund, wie er zum Beispiel bei Essentiellem Tremor aussieht, rechts im Bild der Befund beim Idiopathischen Parkinsonsyndrom, mit deutlich vermindertem Uptake und Seitendifferenz.

Quelle: <http://www.aragoninvestiga.org/tag/neurologia/>

2.3.1.2 Transkranieller Ultraschall

Die Ärzte der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen führten den TCS nach einem standardisierten Protokoll durch (Berg, Behnke et al. 2006). Die Untersuchung fand in einem abgedunkelten Raum am liegenden Probanden statt. Der Untersucher saß am Kopf des Probanden. Als Messgerät diente das Ultraschallgerät Antares der Firma Siemens in Erlangen, Deutschland mit einer 2,5 Megahertz-Ultraschallsonde. Diese wurde auf der rechten und linken Seite präaurikulär im Bereich des sogenannten Knochenfensters gegen den Schädelknochen (Os temporale) des Probanden gedrückt, um die schmetterlingsförmige Hirnstammebene einzustellen. Daraufhin wurde im Mesenzephalon die SN der jeweils ipsilateralen Seite dargestellt und vermessen. Eine Hyperechogenität der SN lag vor, wenn der Wert entweder der rechten oder der linken SN-Fläche $> 0,19 \text{ cm}^2$ betrug. In nachfolgender Abbildung 5 werden die methodische Vorgehensweise sowie ein Beispielbild einer normoechogenen und einer hyperechogenen SN dargestellt.

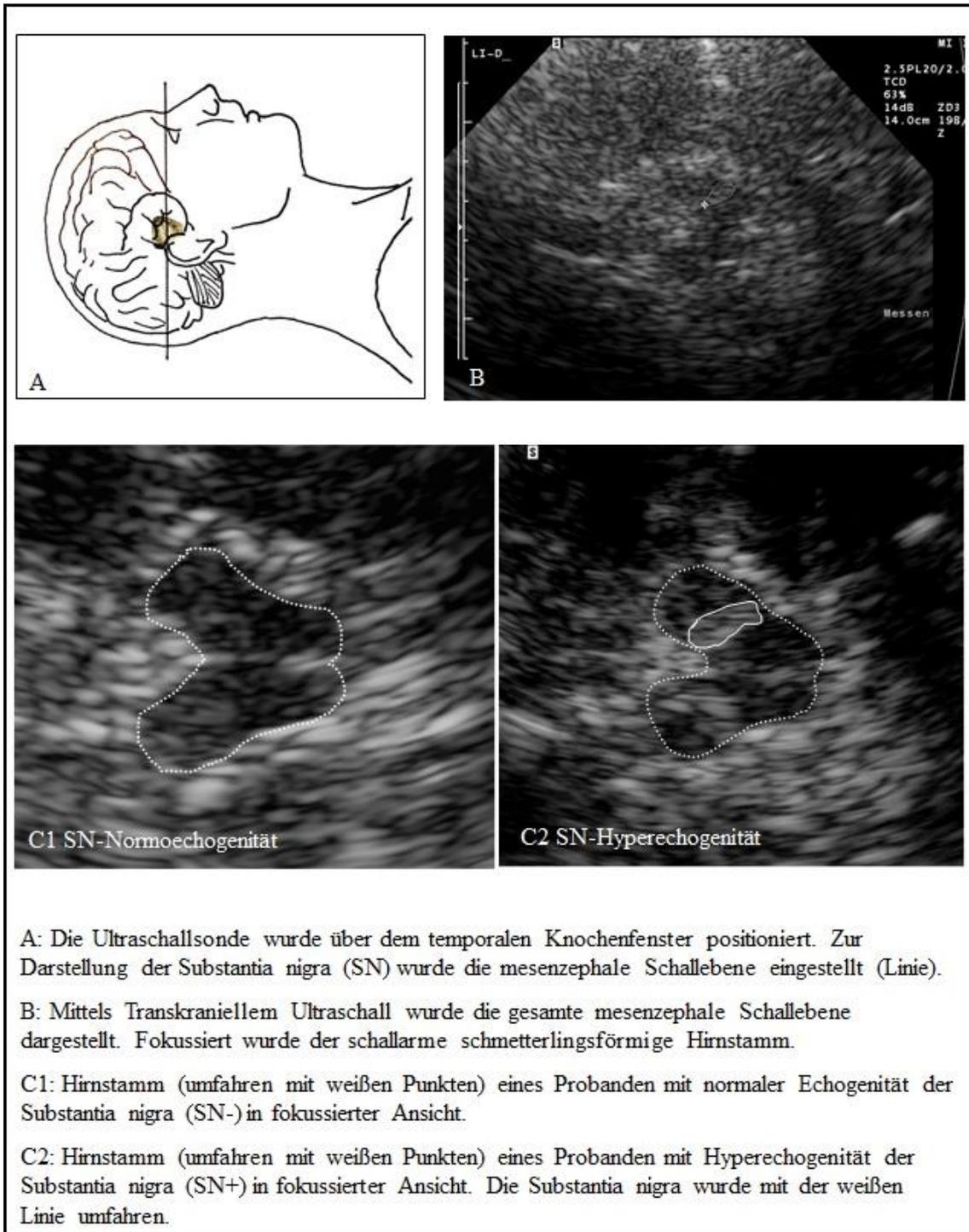


Abbildung 5: Darstellung der Substantia nigra mittels Transkraniellem Ultraschall

SN = Substantia nigra, SN- = normale Echogenität der SN, SN+ = Hyperechogenität der SN

Die Abbildungen stammen zum Teil von Probanden der vorliegenden Studie, zum Teil zur Verfügung gestellt von Frau Prof. D. Berg.

2.3.2 Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung wurde von erfahrenen Ärzten der Parkinsonambulanz der neurologischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

2.3.2.1 Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die UPDRS ist eine in den 80iger Jahren entwickelte Skala, die oft bei klinischen Studien zum Thema Parkinson eingesetzt wird und mit der die motorische Leistungsfähigkeit der Probanden beurteilt wird (Hunt and Sethi 2006). In der vorliegenden Studie wurde die weiterentwickelte neue Version Movement Disorder Society - sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) verwendet (Goetz, Tilley et al. 2008). Es wurde ausschließlich der Abschnitt III (Untersuchung der Motorik) mit 18 Items verwendet, um bestimmte Symptome der Parkinson-Erkrankung zu untersuchen: Lag eine klare oder verwaschene bzw. undeutliche Sprache vor, waren im Gesicht eine normale Mimik oder eine Hypomimie zu erkennen? Wie waren die Körperhaltung, das Gangbild und die Standsicherheit? Besondere Aufmerksamkeit galt den früh im Krankheitsprozess manifestierten Kardinalsymptomen eines IPS, wie Bradykinese, Rigor und Ruhetremor. Die klinische Einteilung erfolgte mit Hilfe einer fünfstufigen Skala (0-4), wobei ein Punktwert von 0 einen Normalbefund und ein Punktwert von 4 die Maximalausprägung des jeweiligen Symptoms beschrieb. Bei einem Punktwert ≥ 1 in den entsprechenden Items des MDS-UPDRS-III wurden die Merkmale als auffällig gewertet, im Sinne „leichter Parkinsonzeichen“. Dies bedeutete für das Merkmal Bradykinese einen Punktwert ≥ 1 bei mindestens einem der Items 3.4 bis 3.7 und 3.14, für das Merkmal Rigor einen Punktwert ≥ 1 bei Item 3.3 und für das Merkmal Ruhetremor jeweils einen Punktwert ≥ 1 bei den Items 3.17 und 3.18 (Liepelt, Behnke et al. 2011).

2.3.2.2 Armschwung

Zur Beurteilung des Armschwungs wurde der Patient aufgefordert, eine Wegstrecke von ca. zehn Metern zu laufen. Als auffällig gewertet wurde ein einseitig verminderter Armschwung auf der rechten oder linken Körperseite des Teilnehmers, welcher nicht durch orthopädische Erkrankungen oder andere bekannte Ursachen verursacht war.

2.3.2.3 Familienanamnese IPS

Die Familienanamnese erfolgte mit Hilfe der Klassifikation nach Marder und Kollegen (Marder, Tang et al. 1996). Erfragt wurde jeweils, ob ein Angehöriger des Probanden an einem IPS erkrankt war. Eine positive Familienanamnese wurde ab der möglichen Parkinsonerkrankung vermerkt. Nach der Klassifikation mussten dafür entweder (A) mindestens drei der folgenden vier Kriterien erfüllt sein: Ruhetremor, schlurfender Gang, abgebaute Körperhaltung, Muskelsteifigkeit oder (B) mindestens eins der oben aufgeführten Kriterien plus eins der Folgenden: IPS-Diagnose durch einen Neurologen, IPS-Diagnose durch einen Arzt, Einnahme von L-Dopa-Präparaten.

2.3.3 Testung der Riechleistung

2.3.3.1 Sniffin' Sticks

Zur Untersuchung wurde der „Screening12 Sniffin‘ Sticks Test“ der Firma Burghart Medizintechnik, Deutschland verwendet. Dieser Identifikationstest umfasst zwölf Riechstifte mit unterschiedlichen Alltagsgerüchen, die vom Teilnehmer identifiziert werden sollten (Kobal, Klimek et al. 2000; Hummel, Konnerth et al. 2001). Die Probanden bekamen immer in der gleichen Reihenfolge nacheinander die zwölf Riechstifte ca. 30 Sekunden mittig vor beide Nasenlöcher gehalten. Der Untersucher gab ihnen vier verschiedene Antwortmöglichkeiten, zum Beispiel: Schokolade, Zimt, Vanille oder Honig, aus denen sie den korrekten Geruch dem Stift zuordnen sollten. Der Testrohwert der richtigen Antworten, maximal zwölf Punkte, wurde prozentual umgeformt. Die Riechfunktion galt als pathologisch eingeschränkt, im Sinne einer Hyposmie, wenn die Probanden weniger als 75 % der Gerüche richtig erkannt hatten. Nicht in die Analysen einbezogen wurden Teilnehmer, bei denen eine verminderte Riechleistung aufgrund eines Nasentraumas, einer chronischen Nasenerkrankung, einer akuten Erkältung oder einer Operation vorlag.

2.3.3.2 University of Pennsylvania Smell Identification Test

Der erste standardisierte Riechtest für klinische Zwecke wurde 1984 unter der Leitung von Richard L. Doty am Smell and Taste Center der University of Pennsylvania in

Philadelphia unter der Bezeichnung University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) entwickelt (Doty, Shaman et al. 1984). Das Team dieser Studie arbeitete mit der für den deutschen Sprachraum validierten Version des Riechtestes. Der Test enthält 40 Düfte und ermöglicht somit eine sensitive Detektion einer Störung der Geruchsfähigkeit (Doty, Bromley et al. 1995). Der Geruchsstoff ist hierbei in Mikrokapseln enthalten und wird durch Übermalen mit einem Bleistift in standardisierter Menge freigegeben (Scratch-and-Sniff-Test). Der Proband musste im Multiple-Choice-Verfahren aus vier möglichen Antworten die korrekte auswählen. Alle richtig zugeordneten Düfte wurden zusammengezählt (maximal 40 Punkte). Der Testrohwert wurde anhand einer alters- und geschlechtsangepassten Tabelle in Prozentrangwerte umgewandelt und in die Analysen einbezogen (Der Geruchsidentifikationstest, Prüfungshandbuch, Richard L. Doty, Sensonics, Inc., New Jersey 2000).

2.3.4 Mini-Mental-Status-Test

Das kognitive Screening mittels des MMSE erfolgte, um eine Demenz auszuschließen. Der MMSE wurde 1975 von Folstein und Kollegen entwickelt und ist im klinischen Alltag ein geeignetes Verfahren, um kognitive Defizite festzustellen (Farber, Schmitt et al. 1988). Die 30 Aufgaben umfassen sowohl die Beantwortung von Fragen als auch das Ausführen von einfachen Handlungen. Das kognitive Screening umfasst die Prüfung des Arbeitsgedächtnisses, der Orientierung, der Rechenleistung und der Sprache. Jede erfolgreich durchgeführte Aufgabe ergab einen Punkt. Die Skala reichte von 0-30 Punkten. Ab Werten unterhalb von 25 Punkten lag der Verdacht einer krankheitswertigen Beeinträchtigung vor (Folstein, Robins et al. 1983).

2.3.5 Erfassung depressiver Symptomatik

2.3.5.1 Lebenszeitprävalenz Depression

In einem standardisierten Anamnesegespräch wurde mit den ICD - 10 Kriterien ermittelt (Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD - 10 Kapitel V klinisch-diagnostische Leitlinien, 8.Auflage, herausgegeben von H. Dilling, W. Mombour, M.H. Schmidt; Huber-Verlag), ob bei den Probanden zeitlebens mindestens

eine leichte depressive Episode bestanden hatte bzw. aktuell vorlag. Dafür wurde das Vorliegen von Hauptsymptomen (verminderter Antrieb, Interessenverlust und Freudlosigkeit, gedrückte Stimmung) und Zusatzsymptomen (Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Schuldgefühle, Appetitverlust, vermindertes Selbstwertgefühl, negative Zukunftsperspektiven) beim Probanden erfragt. Für eine leichte depressive Episode mussten zwei Hauptsymptome plus zwei Zusatzsymptome über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen erfüllt sein.

2.3.5.2 Becks-Depressions-Inventar

Der Becks-Depression-Inventar (BDI) ist ein Selbstbeurteilungsbogen, mit dem die Ausprägungen der klinischen Symptome einer Depression erfasst werden kann. Der Bogen besteht aus 21 Items, die sich jeweils auf einen Aspekt der depressiven Symptomatik beziehen (z.B. Antriebsmangel, Traurigkeit oder Selbsthass). Jedes der 21 Items enthält vier mögliche Antwortaussagen (z.B.: Item 7: 0 = Ich bin nicht von mir enttäuscht, 1 = Ich bin von mir enttäuscht, 2 = Ich finde mich fürchterlich, 3 = Ich hasse mich), die jeweils mit einer unterschiedlichen Punktzahl (0-3 Punkte) versehen sind. Über alle 21 Items wurde der Summenrohwert gebildet. Dieser lag zwischen 0 und einem maximalen Wert von 63 Punkten, was eine schwerst ausgeprägte depressive Symptomatik bedeutete. Punktzahlen über 18 wurden als ausreichend hinweisend auf eine aktuelle depressive schwere Episode gewertet (Hautzinger 1991).

2.4 Nicht-analyserelevante Untersuchungen

Neben den oben beschriebenen Testverfahren wurden weitere Untersuchungen erhoben, an deren Organisation und Durchführung die Promovendin beteiligt war, deren Daten aber nicht in die Analyse der vorliegenden Arbeit eingingen:

- Blutentnahme
- Elektroenzephalographie
- Ambulante Schlafelektroenzephalographie
- Neuropsychologische Testung
- Magnetresonanztomographie

- Bewegungsanalyse: Kinematische Untersuchung, Kurzzeitaccelerometer-Messung, Langzeitaccelerometer-Messung über 72 Stunden

2.5 Durchführung

Die Einbestellung der Probanden erfolgte von Januar 2009 bis Dezember 2010 in die Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Neurologie. Aufgrund der großen Anzahl der Untersuchungen wurden die Probanden an zwei aufeinander folgenden Vormittagen von jeweils 7.30 Uhr bis 13.00 Uhr einbestellt. Die Probanden bekamen regelmäßige Pausen mit Frühstück und Mittagessen. Ein schematischer Tagesablauf kann nachfolgender Abbildung 6 entnommen werden:

Vor der Einbestellung im häuslichen Umfeld:

- Langzeit-Accelerometer

1.Tag:

- Blutentnahme
- Elektroenzephalographie
- Klinische Untersuchung:
 - Anamnese (inklusive Familien- und Depressionsanamnese)
 - Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
 - Armschwung
 - Transkranieller Ultraschall
 - Mini-Mental-Status-Test
- Neuropsychologische Testung

Über Nacht:

- Ambulante Schlaf-Elektroenzephalographie

2.Tag:

- Gabe des Schilddrüsenblockers Irenat®, 30 Tropfen
- Injektion des Tracers [¹²³I]FP-CIT 3 Stunden vor Messung
- Bewegungsanalyse
- Bildgebende Verfahren:
 - [¹²³I]FP-CIT Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie
 - Magnetresonanztomographie
- Geruchstests:
 - Sniffin' Sticks
 - University of Pennsylvania Smell Identification Test
- Becks-Depressions-Inventar

Abbildung 6: Darstellung des Untersuchungsablaufs

2.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Softwareprogramm SPSS[®], Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Für deskriptive Statistiken wurden jeweils Median (M) mit Minimum und Maximum angegeben. Beim Vergleich zweier unabhängiger parametrischer Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für nominale Zahlen wurden Anzahl (n) und Prozentwert (%) durch Kreuztabellen bestimmt. Beim Vergleich der dichotomen Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Die Progression zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung wurde mittels nichtparametrischer Testverfahren wie dem Wilcoxon-Test berechnet. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde bei zweiseitiger Testung als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht über Studienteilnehmer und –abbrecher

Die [^{123}I]FP-CIT SPECT Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung erhielten 15 der 16 Probanden der Parkinsonkohorte, da ein Proband aufgrund einer Kontraindikation aus der Untersuchung ausschied. Von diesen 15 Messungen gingen 14 in die Datenanalyse ein, da von einem Proband die Daten aufgrund technischer Probleme nicht ausgewertet werden konnten. Von der Hochrisikokohorte bekamen 19 der 21 Probanden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung die [^{123}I]FP-CIT SPECT Untersuchung, da zwei Probanden kein Einverständnis für die Messung gaben. In der Verlaufsuntersuchung erhielt nur die Hochrisikokohorte eine erneute [^{123}I]FP-CIT SPECT Untersuchung. Von den 19 Probanden, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eine [^{123}I]FP-CIT SPECT Messung bekommen hatten, wurde ein Jahr später bei 17 Probanden eine erneute Messung durchgeführt. Ein Proband wollte nicht mehr an der Verlaufsuntersuchung teilnehmen. Der andere ausscheidende Proband konnte aufgrund technischer Schwierigkeiten am Einbestellungstag keine erneute Messung erhalten. Somit gingen die 17 Probanden in die Analyse ein, die an der SPECT Untersuchung zum Zeitpunkt der Erst- und Verlaufsuntersuchung teilnahmen. Eine Übersicht der Probanden, die eine SPECT Untersuchung erhielten, ist in Abbildung 7 dargestellt.

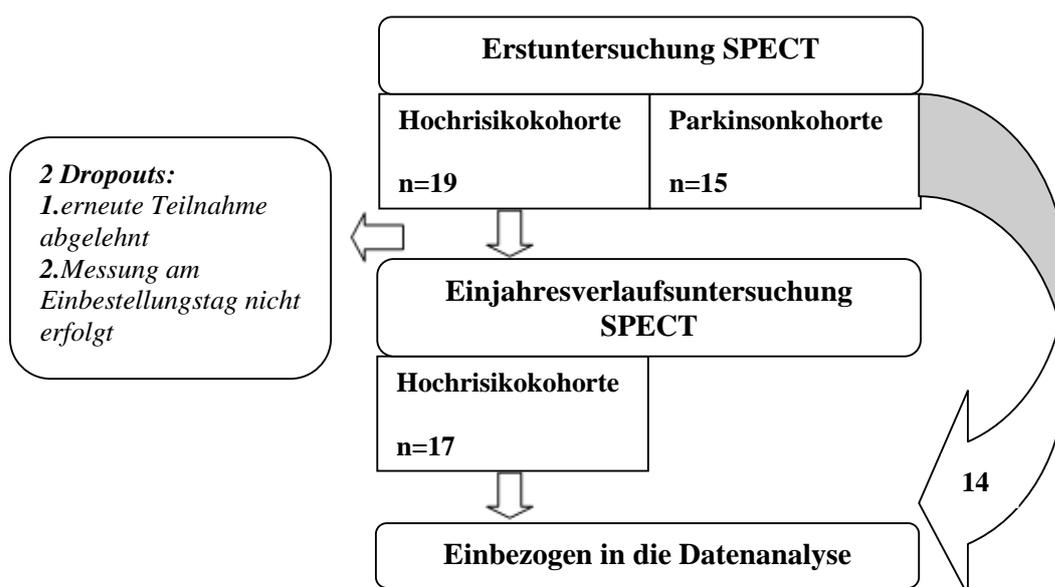


Abbildung 7: Übersicht der SPECT-Studienteilnehmer

SPECT = Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie, n = Anzahl

Missing values:

Bei einigen wenigen Scans hat die untere Hälfte des Gehirns gefehlt, da nur die Basalganglien bis zur Schädeldecke aufgenommen wurden. Bei einigen wenigen Probanden waren die Regionen des orbitofrontalen Cortex und auch Teile des Cerebellums nicht vollständig aufgenommen. Diese Werte, die allein auf wenige Pixel und mit viel Rauschen versehen waren, wurden gelöscht, da sie nicht den tatsächlichen Wert darstellen. Folgende Datensätze sind davon betroffen:

Ergebnistabelle: Hirnstamm, striatale Regionen, Mittelhirn (siehe Tabelle 4):

- Hirnstamm; median; Erstuntersuchung Parkinsonkohorte → statt 14 nur 13 Datensätze; Proband ID 8 konnte in dieser Region nicht ausgewertet werden.
- Mittelhirn: Bulbus olfactorius; rechts, links und median; Erstuntersuchung Parkinsonkohorte → statt 14 nur 13 Datensätze; Proband ID 8 konnte in dieser Region nicht ausgewertet werden.

Ergebnistabelle: Extrastriatale Regionen (siehe Tabelle 5):

- Supplementary Motor Area; rechts, links und median; Erstuntersuchung Hochrisikokohorte → statt 17 nur 16 Datensätze; Proband ID 49 konnte in dieser Region nicht ausgewertet werden.

3.2 Charakterisierung der Studienkohorten

3.2.1 Rekrutierungsvariablen

Die Zuteilung der Probanden in die Untersuchungsgruppen wurde durch die Einschlusskriterien vorgenommen (siehe Abschnitt 2.2.2). Das mediane Alter bei Erstuntersuchung betrug in der Parkinsonkohorte (n=14) 64,5 Jahre. Der jüngste Proband war 50 Jahre und der älteste 80 Jahre. In der Hochrisikokohorte (n=17) lag das mediane Alter bei 62 Jahren, wobei der jüngste Proband 54 Jahre und der älteste Proband 71 Jahre war. Unter der Parkinsonkohorte fanden sich neun (64,3%) Männer und fünf (35,7%) Frauen, in der Hochrisikokohorte waren es 13 (76,5%) Männer und vier (23,5%) Frauen. Wie Tabelle 2 zeigt, waren die Untersuchungsgruppen hinsichtlich des Durchschnittsalters, der absolvierten Bildungsjahre und des männlichen Geschlechts vergleichbar (p-Werte > 0,05), was eine Voraussetzung für die Interpretation der Ergebnisse darstellt. Beide Kohorten zeigten eine vergleichbare Häufigkeit der

untersuchten Risikofaktoren, wie das Auftreten einer positiven Familienanamnese sowie das Vorliegen einer Hyperechogenität der SN (p -Werte $> 0,05$). Beide Kohorten zeigten ebenfalls bei den nicht-motorischen Frühmarkern, wie dem Vorhandensein einer Hyposmie sowie einer Lebenszeitprävalenz für eine Depression, eine vergleichbare Häufigkeit. Die Hochrisikokohorte war hier demnach nicht von der Parkinsonkohorte zu unterscheiden. Nur im motorischen Teil fanden sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den beiden Kohorten (vergleiche Tabelle 2). Eine weitere Differenz zwischen den beiden Kohorten fand sich beim reduzierten Armschwung. Ein reduzierter Armschwung zeigte sich bei 13 (92,9%) der IPS Probanden und bei sieben (41,2%) Probanden der Hochrisikokohorte. Alle 14 IPS-Probanden wiesen die diagnostisch geforderten Kardinalzeichen der Erkrankung auf. Bei zehn (58,8%) Probanden der Hochrisikokohorte fand sich mehr als ein Kardinalzeichen, ausgenommen bei den Probanden, bei denen bereits das Kriterium Bradykinese erfüllt war. Neurologisch wurde ein IPS bei allen Probanden der Hochrisikokohorte ausgeschlossen.

Tabelle 2: Beschreibung der Studienkohorte anhand von Rekrutierungsvariablen

Der Gruppenunterschied p des Gruppenvergleiches (IPS gegen Hochrisiko: Erstuntersuchung) ist angegeben. IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom, n = Anzahl, SN = Substantia nigra, PR = Prozentrang, UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

Beschreibung der Studienkohorten anhand von Rekrutierungsvariablen			
	Erstuntersuchung		
Variable	IPS	Hochrisiko	p-Wert
Demographische Variablen			
Anzahl	14	17	-
Alter in Jahren, Median (Minimum-Maximum)	64,5 (50-80)	62 (54-71)	0,330
Bildungsjahre, Median (Minimum-Maximum)	13,5 (8-24)	16 (11-21)	0,231
Männliches Geschlecht, n (%)	9 (64,3)	13 (76,5)	0,693
Positive Familienanamnese IPS, n (%)	6 (42,9)	10 (58,8)	0,479
SN Hyperechogenität, n (%)	13 (92,9)	17 (100)	0,452
Nicht-motorische Frühmarker			
Lebenszeitprävalenz für Depression, n (%)	6 (42,9)	5 (29,4)	0,477
Hyposmie $<75\%$, n (%)	11 (78,6)	11 (64,7)	0,456
UPSIT PR, Median (Minimum-Maximum)	5,5 (0-54)	13 (5-90)	0,004
UPSIT PR < 16 , n (%)	12 (85,7)	10 (58,8)	0,132
Motorische Frühmarker			
Reduzierter Armschwung, n (%)	13 (92,9)	7 (41,2)	0,007
> 1 Kardinalsymptom, n (%)	14 (100)	10 (58,8)	0,009

3.2.2 Verlaufsparemeter

In der Erstuntersuchung zeigte sich zwischen der Parkinsonkohorte und der Hochrisikokohorte ein signifikanter Unterschied im UPSIT Prozentrang und im UPDRS-III Wert ($p < 0,05$). Beide Kohorten wiesen eine vergleichbare Häufigkeit in den durchgeführten Riechtests auf, wie im Sniffin‘ Sticks Test und im UPSIT Prozentrang < 16 . Die Riechleistung war in beiden Kohorten vermindert und betrug im Sniffin‘ Sticks Test in der Parkinsonkohorte 50% und in der Hochrisikokohorte 66,6% ($p = 0,127$). Der UPSIT differenzierte zwischen den beiden Kohorten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ($p = 0,234$) sowie zum Zeitpunkt der Verlaufsmessung nach einem Jahr ($p = 0,264$). Es konnte jedoch in keinem der beiden Geruchstests eine signifikante Verschlechterung innerhalb eines Jahres gezeigt werden ($p > 0,05$). Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt den Vergleich mit zwölf IPS-Patienten bei der Erst- und Verlaufsuntersuchung, da es bei zwei IPS-Patienten nicht möglich war, die klinischen Verlaufsparemeter nach einem Jahr zu erfassen, da beide Probanden verstorben sind.

Tabelle 3: Beschreibung der Studienkohorten anhand von Verlaufsparametern

Der Gruppenunterschied p des Gruppenvergleiches (IPS gegen Hochrisiko: Erst- und Verlaufsuntersuchung) und der Progression nach einem Jahr innerhalb der Kohorten ist angegeben. IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom, n = Anzahl, PR = Prozentrang, UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Beschreibung der Studienkohorten anhand von Verlaufsparametern									
Variable	Erstuntersuchung			Verlaufsuntersuchung			Progression		
	IPS	Hochrisiko	p-Wert	IPS	Hochrisiko	p-Wert	IPS	Hochrisiko	Alle
Anzahl	12	17	-	12	17	-	12	17	29
Nicht-motorische Frühmarker									
Sniffin' Sticks PR, Median (Minimum-Maximum)	50 (0-100)	66,6 (33,3-100)	0,166	45,8 (33,3-91,6)	75 (25-100)	0,050	1,000	0,170	0,261
UPSIT PR, Median (Minimum-Maximum)	5,5 (0-54)	13 (5-90)	0,009	9 (3-37)	20 (5-90)	0,029	0,373	0,414	0,149
UPSIT PR < 16, n (%)	10 (83,3)	10 (58,8)	0,234	8 (66,7)	7 (41,2)	0,264	0,500	0,250	0,063
Motorische Frühmarker									
UPDRS-III Wert, Median (Minimum-Maximum)	27 (15-55)	3 (0-8)	< 0,001	25 (7-48)	3 (0-13)	< 0,001	0,370	0,642	0,715

3.3 Gruppenvergleich anhand der [¹²³I]FP-CIT SPECT

Entsprechend der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Arbeit schloss sich die Untersuchung der Ergebnisse der [¹²³I]FP-CIT SPECT Untersuchung an. Dabei stand die Frage im Mittelpunkt, ob sich die Probanden der beiden Kohorten in der Verteilung des Tracer-Uptakes in den unterschiedlichen Regionen des ZNS unterschieden und eine Neurodegeneration im Sinne eines verminderten Tracer-Uptakes beobachtet werden konnte. Die Unterteilung der Regionen erfolgte in striatale Regionen/Hirnstamm/Mittelhirn und in extrastriatale Regionen. Verglichen wurden beide Kohorten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und innerhalb der Hochrisikokohorte ein Jahr später im Zuge der Verlaufserhebung.

3.3.1 Hirnstamm, striatale Regionen und Mittelhirn

Die Analysen belegten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten im Hirnstamm sowie in allen striatalen Regionen (Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum, $p < 0,001$) und im Mittelhirn (Thalamus, Bulbus olfactorius, $p < 0,05$). Somit fand sich in der Parkinsonkohorte in diesen Arealen ein deutlich vermindertes Tracer-Uptake, welches hinweisend auf eine Neurodegeneration dopaminergener Neurone war, insbesondere im Striatum und Mittelhirn (vergleiche Tabelle 4).

Tabelle 4: Tracer-Uptake im Hirnstamm, in striatalen Regionen und im Mittelhirn

Der Gruppenunterschied p des Gruppenvergleiches (IPS gegen HR: Erst- und Verlaufsuntersuchung und der Progression (HR) ist angegeben. IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom, HR = Hochrisiko

Ergebnistabelle [¹²³ I]FP-CIT Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie Absolutwerte: Hirnstamm, Striatale Regionen, Mittelhirn				
Variable	Erstuntersuchung IPS vs. HR		Progression HR Erstuntersuchung vs. HR Verlauf p-Wert	
	IPS; n=14	Hochrisiko; n=17		Verlaufsuntersuchung Hochrisiko; n=17
Hirnstamm				
Median, Median (Minimum-Maximum)	1,54336 (1,202-1,875)	1,63708 (1,380-2,177)	1,72401 (1,070-2,133)	0,431
Striatal: Nucleus caudatus				
Rechts, Median (Minimum-Maximum)	2,52305 (1,754-2,854)	3,02007 (2,652-4,083)	2,93089 (2,436-3,603)	0,263
Links, Median (Minimum-Maximum)	2,44560 (1,384-3,386)	3,10021 (2,358-3,564)	2,89484 (2,300-3,330)	0,243
Median, Median (Minimum-Maximum)	2,52533 (1,569-3,120)	2,95241 (2,524-3,823)	2,87249 (2,501-3,437)	0,159
Striatal: Putamen				
Rechts, Median (Minimum-Maximum)	1,88785 (1,353-3,222)	3,09581 (2,329-3,703)	3,03432 (2,471-3,454)	0,109
Links, Median (Minimum-Maximum)	1,77266 (1,259-3,028)	3,10938 (2,455-3,648)	3,07717 (2,186-3,407)	0,611
Median, Median (Minimum-Maximum)	1,83629 (1,306-3,125)	3,12674 (2,392-3,473)	3,02065 (2,428-3,386)	0,284
Striatal: Pallidum				
Rechts, Median (Minimum-Maximum)	1,48952 (1,171-1,735)	1,80330 (1,356-2,237)	1,85999 (1,394-2,267)	0,378
Links, Median (Minimum-Maximum)	1,55249 (1,257-2,388)	2,03669 (1,579-2,501)	2,08901 (1,707-2,306)	0,854
Median, Median (Minimum-Maximum)	1,49563 (1,220-2,061)	1,92505 (1,529-2,170)	1,94608 (1,607-2,186)	0,378
Mittelhirn: Thalamus				
Rechts, Median (Minimum-Maximum)	1,43990 (1,146-1,720)	1,57290 (1,324-1,783)	1,56349 (1,339-1,718)	0,782
Links, Median (Minimum-Maximum)	1,47397 (1,158-1,720)	1,56950 (1,439-1,842)	1,60753 (1,270-1,908)	0,159
Median, Median (Minimum-Maximum)	1,43434 (1,152-1,662)	1,54413 (1,391-1,812)	1,58612 (1,304-1,775)	0,404
Mittelhirn: Bulbus olfactorius				
Rechts, Median (Minimum-Maximum)	1,14284 (0,889-1,626)	1,38096 (0,999-1,987)	1,34783 (0,881-1,787)	0,548
Links, Median (Minimum-Maximum)	1,10126 (0,857-1,637)	1,37560 (0,961-1,944)	1,27229 (0,952-1,681)	0,747
Median, Median (Minimum-Maximum)	1,13520 (0,877-1,631)	1,37802 (0,999-1,949)	1,31924 (0,916-1,657)	0,712

3.3.2 Extrastriatale Regionen

Wie Tabelle 5 zeigt, fand sich in allen extrastriatalen Regionen (Precentraler Gyrus, Supplementary Motor Area, Frontal Gyrus inferior/media/superior) kein statistischer Unterschied zwischen Parkinson- und Hochrisikokohorte ($p > 0,05$). Dieser Befund deutet an, dass das Tracer-Uptake sowohl in der Parkinsonkohorte als auch in der Hochrisikokohorte vergleichbar war und somit auch die Dichte der DAT in diesen Regionen. Mit Hilfe der SPECT konnte somit in diesen Regionen des ZNS nicht zwischen Personen mit einem IPS und den Hochrisikoprobanden unterschieden werden. Bei der Hochrisikokohorte fand sich nach einem Jahr im Vergleich zur Erstuntersuchung allerdings eine minimale Differenz in der Supplementary Motor Area ($p = 0,159$) im Sinne einer Zunahme der Traceraufnahme.

Tabelle 5: Tracer-Uptake in den extrastriatalen Regionen

Der Gruppenunterschied p des Gruppenvergleiches (IPS gegen HR: Erst- und Verlaufsuntersuchung) und der Progression (HR) ist angegeben. IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom, HR = Hochrisiko

Ergebnistabelle [¹²³ I]FP-CIT Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie Absolutwerte: Extrastriatale Regionen		Erstuntersuchung IPS vs. HR			Verlaufsuntersuchung		Progression HR _{Erstuntersuchung} vs. HR _{Verlauf} p-Wert	
		IPS; n=14	Hochrisiko; n=17	p-Wert	Hochrisiko; n=17	p-Wert		
Precentraler Gyrus								
rechts, Median (Minimum-Maximum)	1,04861 (0,943-1,225)	1,03332 (0,931-1,236)	0,444	1,07212 (0,909-1,172)	0,459			
links, Median (Minimum-Maximum)	1,04391 (0,954-1,242)	1,08449 (0,909-1,366)	0,984	1,05271 (0,953-1,244)	0,548			
Median, Median (Minimum-Maximum)	1,04048 (0,974-1,234)	1,05924 (0,932-1,301)	0,891	1,05493 (0,931-1,208)	0,854			
Supplementary Motor Area								
rechts, Median (Minimum-Maximum)	1,04351 (0,886-1,249)	1,05062 (0,927-1,233)	0,759	1,07822 (0,941-1,242)	0,821			
links, Median (Minimum-Maximum)	1,03411 (0,911-1,193)	1,01709 (0,849-1,202)	0,294	1,06285 (0,956-1,184)	0,159			
Median, Median (Minimum-Maximum)	1,02619 (0,952-1,221)	1,03132 (0,888-1,199)	0,790	1,05591 (0,949-1,192)	0,404			
Frontal Gyrus inferior								
rechts, Median (Minimum-Maximum)	1,02423 (0,943-1,137)	1,02704 (0,908-1,274)	0,922	1,03129 (0,923-1,165)	1,000			
links, Median (Minimum-Maximum)	1,03990 (0,960-1,132)	1,04980 (0,930-1,333)	0,544	1,04507 (0,925-1,170)	0,378			
Median, Median (Minimum-Maximum)	1,04739 (0,952-1,134)	1,04062 (0,935-1,304)	0,860	1,03501 (0,928-1,158)	0,782			
Frontal Gyrus media								
rechts, Median (Minimum-Maximum)	1,02478 (0,937-1,172)	0,99199 (0,892-1,262)	0,215	1,01857 (0,917-1,130)	0,431			
links, Median (Minimum-Maximum)	1,02871 (0,957-1,162)	1,00652 (0,883-1,293)	0,544	0,99029 (0,924-1,207)	0,329			
Median, Median (Minimum-Maximum)	1,01356 (0,959-1,167)	0,98920 (0,909-1,277)	0,421	1,02189 (0,930-1,163)	0,890			
Frontal Gyrus Superior								
rechts, Median (Minimum-Maximum)	0,99991 (0,935-1,229)	0,96859 (0,881-1,298)	0,468	1,00626 (0,926-1,113)	0,890			
links, Median (Minimum-Maximum)	0,97329 (0,902-1,126)	0,95210 (0,848-1,217)	0,336	0,97530 (0,901-1,079)	0,712			
Median, Median (Minimum-Maximum)	0,97975 (0,919-1,177)	0,95953 (0,865-1,258)	0,316	0,99074 (0,916-1,096)	0,747			

3.3.3 Vergleich von striatalen mit extrastriatalen Regionen in der [¹²³I]FP-CIT SPECT Untersuchung

Drei striatale Regionen (Nucleus caudatus (A), Putamen (B) und Pallidum (C)) und dem gegenübergestellt eine extrastriatale Region (Supplementary Motor Area (D)) wurden genauer betrachtet. Die nachfolgende Abbildung 8 zeigt das jeweilige Tracer-Uptake in der SPECT (Y-Achse) in diesen vier oben genannten Regionen (A-D). Verglichen wurde das Tracer-Uptake der Parkinsonkohorte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Parkinson Base) mit dem der Hochrisikokohorte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Hochrisiko Base) sowie der Verlaufsuntersuchung (Hochrisiko Verlauf) nach einem Jahr (jeweils X-Achse).

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zeigte sich in der Parkinsonkohorte in allen striatalen Regionen ein deutlich vermindertes Tracer-Uptake, welches hinweisend auf eine verminderte präsynaptische DAT-Dichte ist. Gemäß der Fragestellung 1, ob Probanden der Hochrisikokohorte eine ähnlich reduzierte Tracer-Aufnahme im Bereich des Striatums zeigen wie Probanden der Parkinsonkohorte, fanden sich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in beiden Kohorten bei einem Teil der Gruppe vergleichbar verminderte SPECT-Werte im Nucleus caudatus und somit ein überlappender Wertebereich des Tracer-Uptakes zwischen beiden Kohorten (vergleiche Abbildung 8).

Entsprechend der Fragestellung 2, ob es nach einem Jahr in der Hochrisikokohorte bzw. bei einzelnen Probanden der Hochrisikokohorte zu einer verminderten Traceraufnahme kommt, zeigte die Hochrisikokohorte nach einem Jahr über die gesamte Kohorte gesehen zwar keine signifikante Verminderung des Tracer-Uptakes in der SPECT, jedoch war eine minimale Differenz sowohl des maximalen Tracer-Uptakes als auch des Medianwertes im Sinne einer Verringerung des Tracer-Uptakes im Nucleus caudatus und Putamen zu beobachten (z.B.: Hochrisikokohorte maximale mediane Wert im Nucleus caudatus, Erstuntersuchung: 3,823; Verlaufsuntersuchung: 3,437; vergleiche Tabelle 4). Nach einem Jahr zeigte die gesamte Hochrisikokohorte ein vermindertes minimales Tracer-Uptake im Pallidum, in Richtung der Uptake-Werte der Parkinsonkohorte bzw. im Sinne einer beginnenden Werteüberlappung der beiden Kohorten (vergleiche Abbildung 8). Die gesamte Kohorte näherte sich in der Verlaufsuntersuchung in den striatalen Regionen somit der Parkinsonkohorte an. In der

Supplementary Motor Area zeigte sich hingegen eine minimale Zunahme des Tracer-Uptakes in der Hochrisikokohorte im Zuge der Verlaufsuntersuchung. Dies war statistisch nicht signifikant.

Bei genauer Betrachtung der Hochrisikokohorte fielen einzelne Probanden (4 von 17 Probanden) auf, bei denen ein vermindertes Tracer-Uptake vergleichbar wie bei Probanden der Parkinsonkohorte vorlag. Im Folgenden werden diese Probanden durch ihre jeweilige Probandennummer (ID) bezeichnet. Im Pallidum fanden sich bei den folgenden Personen: ID 34, ID 50 und ID 52 deutlich verminderte Uptake-Werte mit vergleichbaren Werten wie bei Probanden der Parkinsonkohorte. Nach einem Jahr bestätigte sich dieser Wert bei ID 34. Zusätzlich zeigte nun auch ID 31 deutlich verminderte Uptake-Werte. Bei ID 50 und 52 waren nach einem Jahr die Tracer-Uptake Werte für die Pallidumregion nach wie vor vermindert und an der unteren Grenze der Gesamtkohorte. Im Putamen beobachtete man nach einem Jahr für ID 31 ebenso verminderte Tracer-Uptake Werte im Vergleich zur Gesamtkohorte der Hochrisikokohorte. Für diese vier Probanden konnten in der Supplementary Motor Area minimal geringere Uptake-Werte im Zuge der Verlaufsuntersuchung gemessen werden.

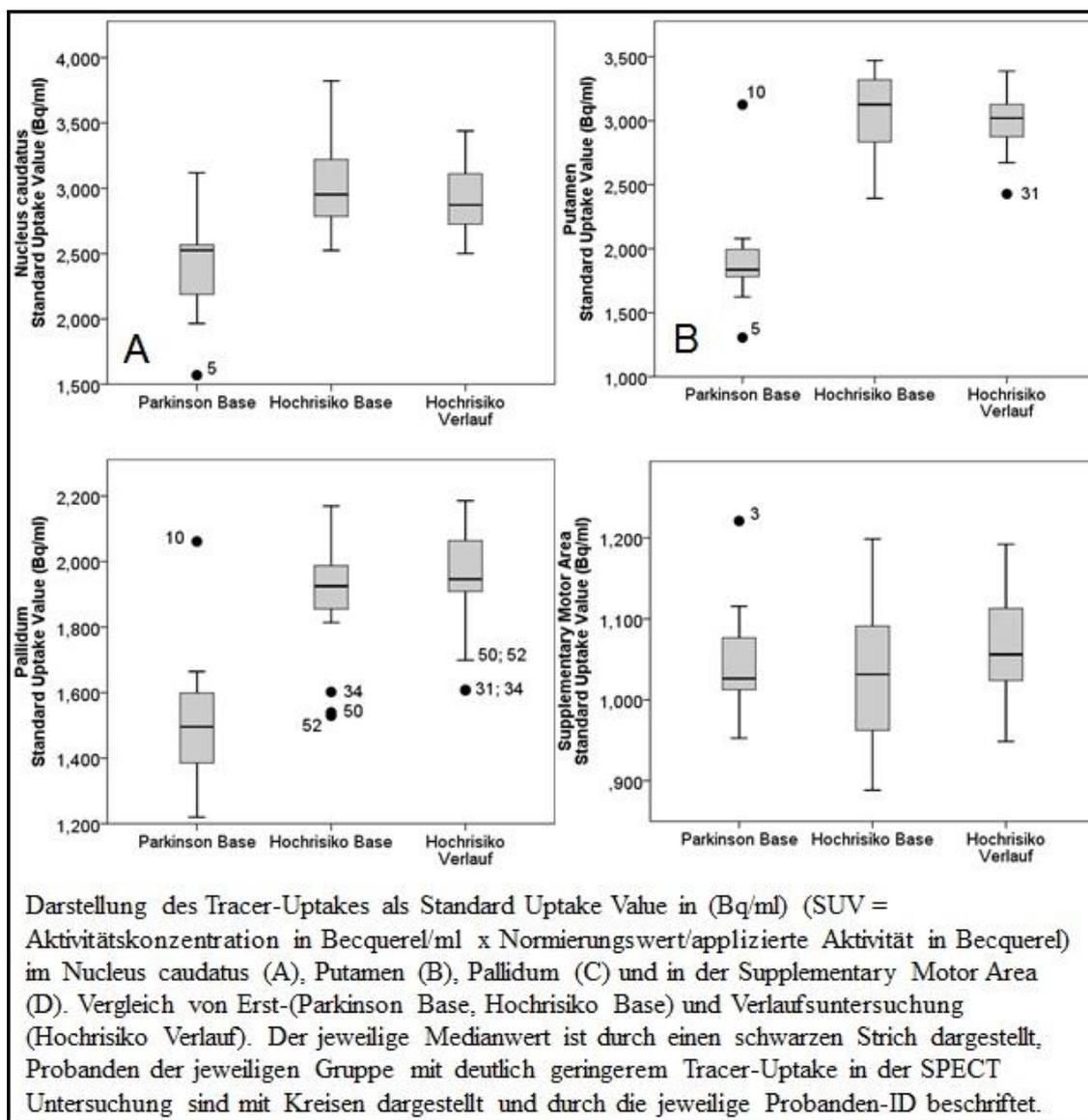


Abbildung 8: Darstellung des Tracer-Uptakes in umschriebenen Regionen des ZNS

SPECT = Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie, SUV = Standard Uptake Value

3.4 Korrelation des Tracer-Uptakes mit klinischen Markern

Entsprechend der Fragestellung 3 der vorliegenden Arbeit, ob die verminderten Tracer-Uptake Werte der Personen der Hochrisikokohorte in Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung in der motorischen Leistungsbeurteilung oder Riechleistung stehen, wurden die Korrelationen zwischen dem Tracer-Uptake in der SPECT Untersuchung und den klinischen Markern untersucht. Dabei wurde die motorische Leistung durch den UPDRS-III erhoben und die Riechleistung durch den

Testwert im UPSIT dargestellt. Im Mittelpunkt stand die Frage, ob sich bei Probanden mit einem verminderten Tracer-Uptake in der SPECT-Untersuchung auch eine klinische Verschlechterung nach einem Jahr fand. Um mögliche Korrelationen insgesamt nachzuweisen, wurden jedoch zunächst alle IPS und Hochrisikoprobanden analysiert, die eine SPECT erhalten hatten. In die Analysen wurden somit 31 Personen (14 IPS Probanden und 17 Probanden der Hochrisikokohorte) einbezogen. Zuerst wurde das SPECT-Tracer-Uptake mit den motorischen Leistungsparametern bzw. den Testwerten zur Riechleistung der Erstuntersuchung miteinander korreliert. Im Weiteren wurden jeweils die Differenzwerte von Erstuntersuchung-Verlaufsuntersuchung von SPECT-Tracer-Uptake und motorischen Leistungsparametern bzw. den Testwerten zur Riechleistung korreliert (17 Probanden der Hochrisikokohorte). Besonderes Augenmerk wurde jeweils auf die ID's 31, 34, 50 und 52 gelegt, bei denen im Bereich des Putamen und/oder Pallidum ein verringertes SPECT-Tracer-Uptake (vergleiche Abbildung 8) im Vergleich zu anderen Personen der Hochrisikokohorte festgestellt werden konnte.

3.4.1 Motorik (UPDRS-III)

Im nachfolgenden Schaubild 9 wurde die Relation von Tracer-Uptake und motorischer Leistung (UPDRS-III) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung betrachtet. Dabei wurden Parkinson-/ (rote Kreise) und Hochrisikokohorte (grüne Kreise) miteinander verglichen. Es wurde beobachtet, ob sich beide Kohorten in ihren Leistungswerten überschneiden und somit bestimmte Probanden der Hochrisikokohorte ähnliche Werteprofile zeigten wie die Probanden der Parkinsonkohorte. In die Analysen wurden vier Probanden (ID 31, ID 34, ID 50, ID 52) der Hochrisikokohorte einbezogen. Diese Probanden zeigten verminderte Tracer-Uptake-Werte vergleichbar wie Probanden der Parkinsonkohorte (vergleiche Abbildung 8). Beobachtet wurde dabei, ob diese vier Probanden erhöhte Werte im UPDRS III zeigten. In Nucleus caudatus und Putamen kam es zu keiner relevanten Werteüberlappung der beiden Kohorten. Jedoch zeigten ID 34, ID 31 und ID 52 tendenziell vergleichbare Werte zu Personen der Parkinsonkohorte, im Sinne eines leicht erhöhten UPDRS-III Wertes bei relativ geringem SPECT-Tracer-Uptake.

In der Supplementary Motor Area zeigte sich eine deutliche Annäherung der ID 34 an die UPDRS-III Werte der Probanden der Parkinsonkohorte. Das Tracer-Uptake war hier vergleichbar gering bei tendenziell erhöhten UDPRS-III Werten, wie bei Probanden der

Parkinsonkohorte. ID 31, ID 50 und ID 52 zeigten hier eher höhere Werte, was darauf hinweisen könnte, dass sich diese Probanden noch im Kompensationsstadium befinden.

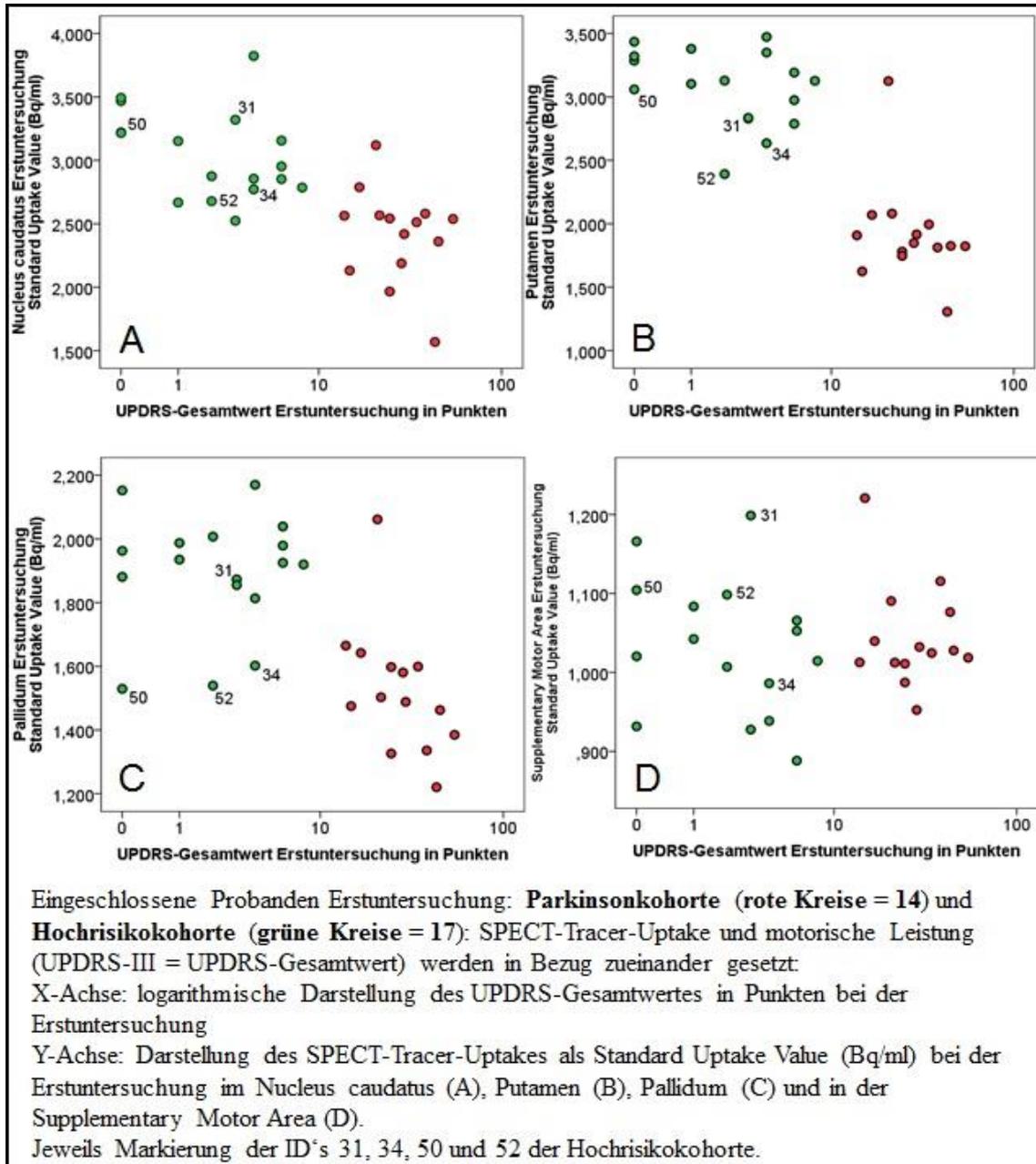


Abbildung 9: Korrelation von Tracer-Uptake und dem Testwert im UPDRS-III bei der Erstuntersuchung

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, SPECT = Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie

Nachfolgende Abbildung 10 demonstriert die Relation von der Differenz Erstuntersuchung-Verlaufsuntersuchung des Tracer-Uptakes in der SPECT-Untersuchung (Y-Achse) zu der Differenz Erstuntersuchung-Verlaufsuntersuchung der motorischen Leistung durch den UPDRS-III Wert (X-Achse). Positive Differenzwerte im Tracer-Uptake bedeuten hier eine verminderte Traceraufnahme nach einem Jahr, im Sinne einer Verschlechterung. Negative Differenzwerte im UPDRS bedeuten hier höhere UPDRS-Werte nach einem Jahr, im Sinne einer klinischen Verschlechterung. Im nachfolgenden Schaubild wurde jeweils durch den Nullpunkt der beiden Messwerte eine Gerade gezogen, anhand der entstandenen vier Quadranten ist ersichtlich, welche Probanden sich sowohl in der Klinik als auch im Tracer-Uptake nach einem Jahr verschlechterten. Bezogen auf die vier speziellen Probanden, finden sich ID 34, ID 31 und teilweise ID 50 in dem Quadranten wieder, der eine Verschlechterung in der Klinik und im Tracer-Uptake zeigt. Für die Supplementary Motor Area fanden sich alle vier Probanden in diesem Quadranten. In den striatalen Regionen (Nucleus caudatus, Putamen und Pallidum) fand sich eine tendentiell negative Korrelation von Tracer-Uptake und UPDRS-III Wert. Dies bedeutet, je weniger Tracer-Uptake in der SPECT-Untersuchung detektiert wurde, desto höher und damit hinweisend auf eine stärker beeinträchtigte motorische Leistung ergab sich im UPDRS-III Wert.

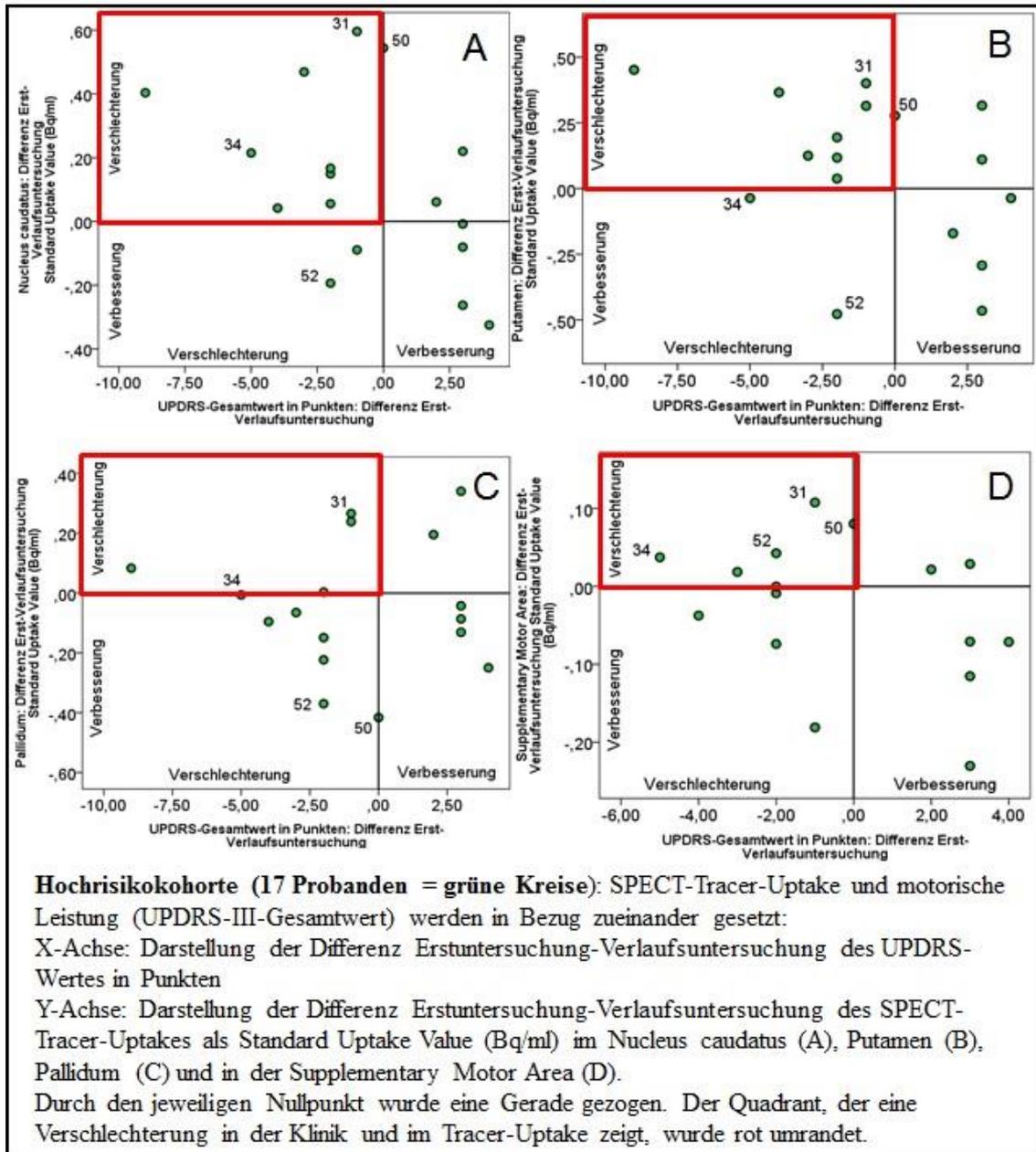


Abbildung 10: Korrelation von Tracer-Uptake und dem Testwert im UPDRS-III

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, SPECT = Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie, Bq = Becquerel

3.4.2 Riechleistung (UPSIT)

In der nachfolgenden Abbildung 11 wurde die Relation von Tracer-Uptake und Riechleistung (UPSIT-Testwert) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung dargestellt. Dabei wurden Parkinson-/ (rote Kreise) und Hochrisikokohorte (grüne Kreise) miteinander verglichen. Es wurde beobachtet, ob sich beide Kohorten in ihren Leistungswerten

überschnitten und somit bestimmte Probanden der Hochrisikokohorte ähnliche Werteprofile zeigten, wie die Probanden der Parkinsonkohorte. Dabei wurden hier erneut die vier Probanden (ID 31, ID 34, ID 50 und ID 52) gesondert betrachtet, die verminderte Tracer-Uptake Werte vergleichbar wie Probanden der Parkinsonkohorte zeigten (vergleiche Abbildung 8).

Im Nucleus caudatus kam es zu einer Überlappung von Werten der Personen der Parkinson-/ und Hochrisikokohorte. ID 34 und 52 wiesen tendenziell ein vergleichbares Werteprofil auf wie Personen der Parkinsonkohorte. Geringe Testwerte im UPSIT standen mit niedrigen Tracer-Uptake Werten in der SPECT in Zusammenhang (vergleiche Abbildung 11).

Im Putamen fand sich keine Überlappung der Wertebereiche der beiden Kohorten, jedoch sind erneut die Werte von ID 34 und 52 vergleichbar mit den Werten der Probanden der Parkinsonkohorte (vergleiche Abbildung 11).

Im Pallidum zeigte sich eine deutliche Überlappung von Werten der Personen der Parkinson-/ und Hochrisikokohorte. ID 34, 50 und 52 wiesen ein vergleichbares Werteprofil wie Personen der Parkinsonkohorte auf. Geringe Testwerte im UPSIT standen mit niedrigen Tracer-Uptake Werten im Pallidum bei beiden Kohorten in Zusammenhang (vergleiche Abbildung 11).

In der Supplementary Motor Area zeigten sich erhöhte Tracer-Uptake-Werte für ID 31, ID 50 und ID 52 bei verminderten Testwerten im UPSIT, dies kann ebenso wie schon beim UPDRS als mögliche Kompensation gesehen werden.

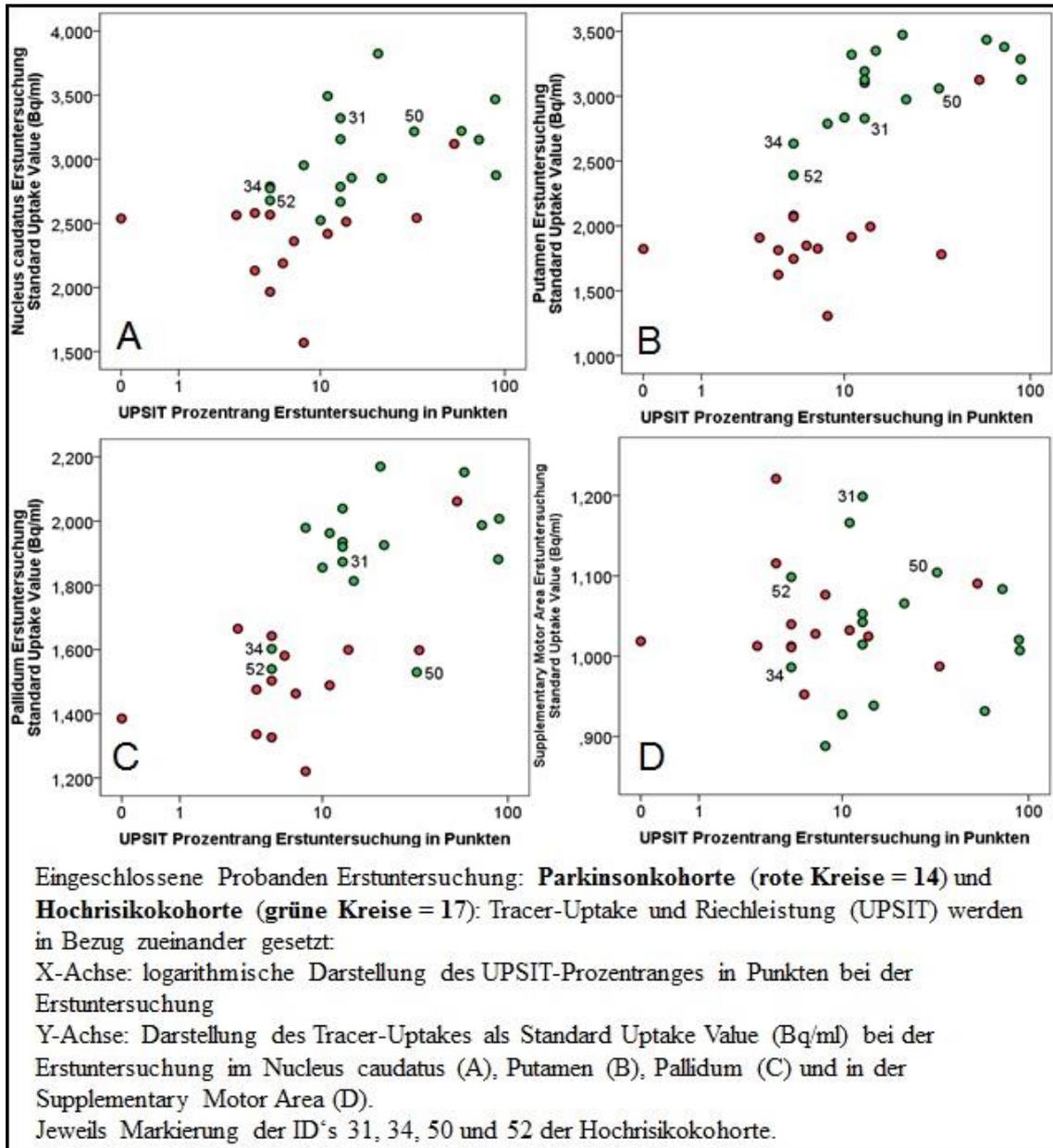


Abbildung 11: Korrelation von Tracer-Uptake und Riechleistung bei der Erstuntersuchung

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification, Bq = Becquerel

Nachfolgende Abbildung 12 demonstriert die Relation von der Differenz Erstuntersuchung-Verlaufsuntersuchung des Tracer-Uptakes in der SPECT Untersuchung (Y-Achse) zu der Differenz Erstuntersuchung-Verlaufsuntersuchung der Riechleistung mittels UPSIT Testwert (X-Achse). Positive Differenzwerte im Tracer-Uptake bedeuten hier eine verminderte Traceraufnahme nach einem Jahr, im Sinne einer

Verschlechterung. Positive Differenzwerte im UPSIT bedeuten hier verringerte UPSIT-Werte nach einem Jahr, im Sinne einer klinischen Verschlechterung der Riechleistung. Im nachfolgenden Schaubild wurde jeweils durch den Nullpunkt der beiden Messwerte eine Gerade gezogen, anhand der entstandenen vier Quadranten ist ersichtlich, welche Probanden sich sowohl in der Klinik als auch im Tracer-Uptake nach einem Jahr verschlechterten. Der dazugehörige Quadrant wurde rot umrandet. Dies war für ID 50 zutreffend. Zwischen beiden Parametern konnte, auf die gesamte Kohorte betrachtet, kein positiver Zusammenhang festgestellt werden, d.h. ein progredienter Riechverlust zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung ging nicht mit einem verringerten Tracer-Uptake in der SPECT Untersuchung einher.

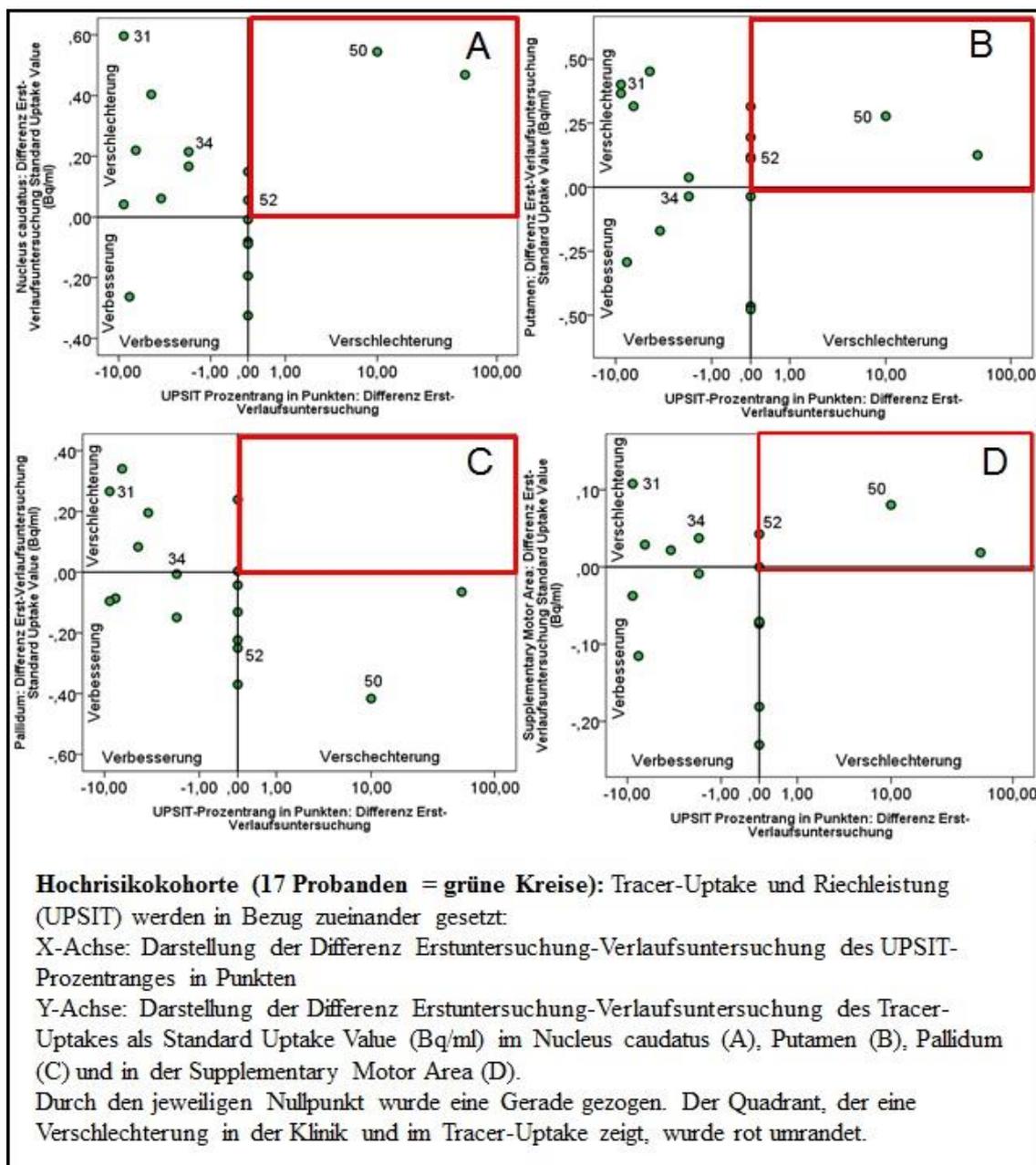


Abbildung 12: Korrelation von Tracer-Uptake und Riechleistung

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test, Bq = Becquerel

3.4.3 Klinische Beschreibung der Probanden der Hochrisikokohorte mit geringem Tracer-Uptake in der [^{123}I]FP-CIT-SPECT

Alle vier Probanden mit geringem Tracer-Uptake in der [^{123}I]FP-CIT-SPECT zeigten eine Hyperechogenität der SN, drei Probanden sogar beidseits (ID 31, 34 und 50). Zwei hatten eine positive Familienanamnese (ID 34 und 52), bei zwei traten in der

Vergangenheit rezidivierende depressive Episoden auf (ID 50 und 52). ID 31 hatte einen reduzierten Armschwung rechts. Bei ID 34 und 52 ergaben sich Hinweise auf leichte IPS hinweisende Einschränkungen (> 1 Kardinalsymptom). Lediglich ID 50 zeigte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung keine Einschränkungen der Riechleistung (Normosmie) im UPSIT. ID 34 und 52 hatten eine Anosmie, ID 31 hatte eine mäßige Mikrosmie. In der Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr manifestierte sich bei ID 50 eine Riechstörung im Sinne einer Mikrosmie im UPSIT. Die Detektionsleistung verschiedener Gerüche im Sniffin'Sticks Test verringerte sich von 66,6% auf 25% innerhalb eines Jahres.

Betrachtet man die Motorik mit Hilfe des UPDRS-III Wertes, zeigte sich bei drei Probanden (ID 31, 34 und 52) eine Zunahme der IPS spezifischen motorischen Einschränkungen, zwei davon verdoppelten sogar ihren Wert (ID 34 und 52, vergleiche Tabelle 6). Eine Übersicht der Prodromalmarker der vier speziellen Probanden der Hochrisikokohorte ist in nachfolgender Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Probanden mit geringem Tracer-Uptake in der SPECT: UPSIT Prozentrangwerte und UPDRS-III Werte der Erst- und Verlaufsuntersuchung sowie Übersicht der Prodromalmarker

UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification, UPDRS = Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, SN+ = Hyperechogene Substantia nigra, FA = Familienanamnese

ID	UPSIT-Prozentrangwert		UPDRS-III Wert		SN+	Pos. FA	Rez. Depression	Reduzierter Armschwung	Mehr als 1 Kardinalsymptom (nicht wenn Bradykinese)
	Erstuntersuchung	nach einem Jahr	Erstuntersuchung	nach einem Jahr					
31	13 Mikrosmie	22 Mikrosmie	3	4	+	-	-	+	-
34	5 Anosmie	7 Anosmie	4	9	+	+	-	-	+
50	33 Normosmie	23 Mikrosmie	0	0	+	-	+	-	-
52	5 Anosmie	5 Anosmie	2	4	+	+	+	-	+

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Gruppenvergleich wurden Probanden mit einem klinisch manifesten IPS (Parkinsonkohorte; $n=14$) und Probanden mit bestimmten Risikofaktoren (Hochrisikokohorte; $n=17$) bezüglich motorischer und nicht-motorischer Frühmarker für ein IPS untersucht. Dabei wurden in der vorliegenden Arbeit schwerpunktmäßig die Ergebnisse der beiden Kohorten in der [^{123}I]FP-CIT SPECT Untersuchung und deren Korrelation mit klinischen Markern (motorische Leistung und Riechleistung) genauer betrachtet. In der Supplementary Motor Area zeigte sich bei der Verlaufsuntersuchung der Hochrisikokohorte eine nicht-signifikante Zunahme des Tracer-Uptakes. In den striatalen Regionen (Nucleus caudatus, Putamen und Pallidum) konnte bei den Probanden der Hochrisikokohorte nach einem Jahr eine minimale Differenz im Sinne eines verminderten Tracer-Uptakes wie bei der Parkinsonkohorte beobachtet werden. Für die gesamte Kohorte waren diese jedoch nicht statistisch signifikant. Die Analyse ergab, dass einzelne Probanden der Hochrisikokohorte ein vermindertes Tracer-Uptake aufwiesen, vergleichbar mit den Werten bei den Parkinsonpatienten. Eine Verminderung des Tracer-Uptakes wurde in der vorliegenden Studie am deutlichsten im Pallidum und Caudatus beobachtet, gefolgt vom Putamen. Bei der Korrelation der Tracer-Uptake Werte mit der motorischen Leistung/Riechleistung fanden sich bei den nicht an IPS erkrankten Personen der Hochrisikokohorte sowohl Einschränkungen in der Identifikationsleistung von Gerüchen als auch minimale IPS spezifische motorische Zeichen. Zudem zeigte sich bei den betreffenden Personen ein progredienter Verlauf der motorischen und olfaktorischen Einschränkungen.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Neurodegenerative Veränderungen in der Hochrisikokohorte

Probanden der Parkinsonkohorte zeigten eine verminderte präsynaptische Tracer-Aufnahme in der SPECT Untersuchung in den striatalen Regionen. Dabei war die Aufnahme im Nucleus caudatus geringer als im Putamen. Der in vielfachen Studien bereits nachgewiesene Zusammenhang von vermindertem Tracer-Uptake und stattfindender Neurodegeneration (Innis, Seibyl et al. 1993; Asenbaum, Brucke et al.

1997; Booij, Tissingh et al. 1997) traf somit auch für die hier untersuchte Parkinsonkohorte zu.

Bezogen auf die Fragestellung 1 (siehe Seite 22) zeigte sich auch in der Hochrisikokohorte, auf die gesamte Kohorte betrachtet, eine minimale Differenz im Sinne einer verminderten präsynaptischen Tracer-Aufnahme in der SPECT in den striatalen Regionen. Berendse und Kollegen konnten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse feststellen. Sie untersuchten dabei in ihrer Studie erstgradige, ansonsten gesunde Verwandte von IPS-Patienten mit einer Hyposmie. Es konnte mittels [^{123}I] β -CIT SPECT bei vier der 25 Verwandten mit Hyposmie eine Verminderung der dopaminergen striatalen Funktion dargestellt werden. Im weiteren Verlauf entwickelten zwei dieser vier Probanden ein klinisches IPS. Die Differenz zwischen den beiden Kohorten konnte ähnlich wie in der vorliegenden Studie statistisch nicht abgesichert werden (Berendse, Booij et al. 2001). Stiasny-Kolster und Kollegen untersuchten elf von 30 Probanden mit REM-Schlafstörung und einer eingeschränkten Riechfunktion mit der [^{123}I]FP-CIT SPECT. In der neurologischen Untersuchung wurden bei fünf dieser Probanden Zeichen eines Parkinsonsyndroms gefunden. Bei vier dieser fünf Probanden wurde die SPECT durchgeführt, wobei zwei Probanden auffällige SPECT-Messungen hatten. Im Vergleich zur Kontrollkohorte wurde ebenso eine Differenz zwischen den Kohorten zu einem verminderten striatalen Tracer-Uptake beobachtet, dies war auch in dieser Studie statistisch nicht signifikant gewesen (Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005). In mehreren Forschungsarbeiten war die Traceraufnahme im Putamen zeitlich gesehen früher vermindert als im Nucleus caudatus, ähnlich dem IPS (Ponsen, Stoffers et al. 2004; Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005; Iranzo, Lomena et al. 2010). In der vorliegenden Untersuchung war die Tracer-Aufnahme im Pallidum und Nucleus caudatus geringer als im Putamen. Gründe für dieses Phänomen sind noch nicht grundlegend erforscht. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass in einem sehr frühen Stadium der IPS-Erkrankung andere striatale Regionen als das Putamen vermehrt betroffen sind und erst im Verlauf ein vermindertes Tracer-Uptake im Putamen detektierbar ist.

In unserer Studie konnten bei einzelnen Probanden der Hochrisikokohorte (17,64%, 3/17) Tracer-Uptake Werte in der SPECT Untersuchung vergleichbar zu den Werten der

IPS-Probanden aufgezeigt werden. Andere Arbeitsgruppen betrachteten ebenfalls einzelne Probanden ihrer jeweiligen Hochrisikokohorte und konnten für diese Probanden verminderte Tracer-Werte in der SPECT Untersuchung darstellen: Berendse und Kollegen fanden bei 4/25 ihrer Probanden einen auffälligen SPECT-Befund, entsprechend 16% (Berendse, Booij et al. 2001). Ponsen und Kollegen zeigten dies bei 7/39 Probanden, entsprechend 17.9% (Ponsen, Stoffers et al. 2004). Stiasny-Kolster und Kollegen beobachteten bei 2/11 Probanden eine auffällige SPECT-Messung, dies entspricht 18.2% (Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005). Die Prozentzahl an Probanden der Hochrisikokohorte mit auffälligen SPECT-Werten, im Sinne der IPS-Probanden, war in der vorliegenden Studie vergleichbar mit den oben beschriebenen Arbeiten. Sommer und Kollegen sowie Iranzo und Kollegen beobachteten in ihren Studien dagegen höhere Zahlen mit jeweils 50% und 40% (Sommer, Hummel et al. 2004), (Iranzo, Lomena et al. 2010). Eine mögliche Erklärung ist, dass bei Sommer und Kollegen nur an zehn Probanden die SPECT-Messung durchgeführt wurde. Bei dieser geringen Anzahl an Probanden muss die Zahl von 50% als repräsentatives Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden. Letztendlich muss ein Vergleich dieser Studien allerdings kritisch betrachtet werden, da in der hier vorliegenden Studie eine Kohorte mit einem größeren Risikoprofil untersucht wurde, zusätzlich wurden die Probanden früher als in anderen Studien untersucht. Eine Erweiterung der Studie, die dieser Arbeit zugrunde liegt, mit dem neuen möglichen Einschlusskriterium einer REM-Schlafstörung wäre eine Möglichkeit, um das Ergebnis gezielter analysieren zu können. Schlussfolgernd sprechen diese Ergebnisse für eine schon stattfindende Neurodegeneration bei diesen einzelnen Probanden mit verminderten Tracer-Uptake Werten in der SPECT Untersuchung. Die Neurodegeneration ist somit in der Studie, die dieser Arbeit zugrunde liegt, nicht in der gesamten Kohorte detektierbar, sondern nur in einem Teil der Kohorte.

Der größere Teil unserer Hochrisikokohorte zeigte einen unauffälligen SPECT-Befund zum Zeitpunkt der Messung. Es werden nachfolgend verschiedene Hypothesen diskutiert, wie der unauffällige Tracer-Uptake Wert in der SPECT Untersuchung bei dem größeren Teil unserer Hochrisikokohorte im weiteren Verlauf beurteilt werden kann.

Die erste und wahrscheinlichste Hypothese ist, dass diese Probanden mit unauffälligem SPECT-Befund dann auch im weiteren Verlauf kein IPS bekommen werden. In der Population gibt es Menschen, bei denen sich milde Parkinsonzeichen oder andere Prodromalmarker finden, die jedoch kein IPS haben und auch nie ein IPS oder andere Parkinsonsyndrome entwickeln werden. Durch die Kombination mehrerer Prodromalmarker konnte der PPW auf bis zu 25% erhöht werden (Berg, Marek et al. 2012).

Die zweite Hypothese ist, dass ein Teil der Probanden zwar in der Zukunft ein IPS und auch einen auffälligen SPECT-Befund entwickeln wird, aber erst zu einem späteren Zeitpunkt als zum Zeitpunkt der aktuellen Messungen. Die SPECT ist in der frühen Erkrankungsphase somit nicht sensitiv genug. Diese Aussage findet sich auch in anderen Arbeiten (Marek and Jennings 2009). In der vorliegenden Studie hatten drei Probanden einen auffälligen SPECT-Befund bei der Erstuntersuchung, ein Jahr später zeigten zwei dieser Probanden wieder normale SPECT-Werte. Allerdings verschlechterten sich diese beiden Probanden in der Klinik innerhalb eines Jahres, was auf eine beginnende Neurodegeneration hindeutet, die in der SPECT aber noch nicht stabil gemessen werden konnte. In der Studie von Ponsen und Kollegen hatten ebenfalls zwei Probanden nach einem auffälligen SPECT-Befund zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wieder unauffällige Tracer-Uptake Werte in der Zwei-Jahres-Verlaufsuntersuchung (Ponsen, Stoffers et al. 2004). Ein weiterer möglicher Erklärungspunkt ist, dass in der SPECT-Untersuchung in anderen Studien bisher nicht die richtigen Gehirnareale angeschaut und interpretiert wurden. Damit wird zu einem weiteren Ergebnispunkt der vorliegenden Studie übergeleitet. In dieser Arbeit verringerte sich das Tracer-Uptake bei Probanden der Hochrisikokohorte in der SPECT-Messung vor allem in striatalen Regionen, am frühesten im Pallidum und Caudatus vor dem Putamen. In anderen Studien wurden jedoch, wie bereits oben beschrieben, hauptsächlich dopaminerge Prozesse im Putamen und Caudatus beobachtet. In den Ergebnissen dieser Studien zeigt sich im Putamen ein vermindertes striatales Tracer-Uptake in der SPECT Untersuchung als im Nucleus caudatus (Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005). Gründe für dieses Phänomen sind noch nicht grundlegend erforscht. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass in einem sehr frühen Stadium der IPS-Erkrankung

andere striatale Regionen als das Putamen vermehrt betroffen sind und erst im Verlauf ein vermindertes Tracer-Uptake im Putamen detektierbar ist.

Die dritte und damit unwahrscheinlichste Hypothese ist, dass alle Probanden der hier definierten Hochrisikokohorte in der Zukunft eine Form des Parkinsonsyndroms entwickeln werden, bei unauffällig bleibendem SPECT-Befund. In der Literatur wird jedoch noch darüber diskutiert, ob diese Probanden in der Zukunft ein IPS entwickeln werden oder eine andere Form des Parkinsonsyndroms. Verschiedene Studien, wie die REAL-PET-Studie (Whone, Watts et al. 2003) und die ELLDOPA-Studie (Marek 2005), untersuchten Probanden, für die bereits ein IPS diagnostiziert wurde mittels funktioneller Bildgebung sowie mittels der Frage, ob diese Probanden auf eine Medikation mit L-DOPA-Präparaten ansprechen (Whone, Watts et al. 2003; Marek 2005). Vier bis 15% dieser Probanden sprachen in diesen Forschungsarbeiten nicht auf eine Medikation mit oben genannten Präparaten an und zeigten eine normale funktionelle dopaminerge Bildgebung. Diese Probanden werden in der Literatur als Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDDs), ein radiologisches Akronym, bezeichnet (Schneider, Edwards et al. 2007; Bain 2009). SWEDDs haben laut Studien in der Literatur zwar Zeichen eines Parkinsonsyndroms, es wurde aber kein IPS nachgewiesen (Utiumi, Felicio et al. 2012). Die striatale dopaminerge Funktion scheint normal zu sein und es fehlt das Ansprechen auf eine Medikation mit L-DOPA-Präparaten. Die Autoren der zwei oben genannten Studien diskutieren die Möglichkeit, dass diese Probanden entweder IPS-Fälle in einem sehr frühen Stadium oder andere Parkinsonsyndrome darstellen, wie einen Essentiellen Tremor oder andere Erkrankungen, wie die Dystonie (Whone, Watts et al. 2003). Andere Forschungsergebnisse verstärken die Idee, dass sich SWEDDs von IPS-Patienten unterscheiden. Schneider und Kollegen untersuchten 10 SWEDD-Probanden mit der Annahme, dass alle Probanden an einem Essentiellen Tremor leiden. Unterstützt wurde diese These durch das Vorhandensein eines Kopftremors oder das Fehlen der Akinese (Schneider, Edwards et al. 2007). Durch die in der vorliegenden Studie festgelegten Einschlusskriterien für die Hochrisikokohorte wurde eben versucht, genau diese Probanden auszuschließen. So wurden motorische Auffälligkeiten bei vielen Personen mit dem UPDRS-III festgestellt. Die Probanden in den Studien erhielten ihre klinische

IPS-Diagnose aber durch Neurologen. Ebenso zeigte ein großer Teil der Hochrisikokohorte in der vorliegenden Arbeit eine auffällige Riechleistung, für SWEDDs wird generell eine normale Riechfunktion beschrieben (Silveira-Moriyama, Schwingenschuh et al. 2009). Es könnte somit sein, dass die Probanden der vorliegenden Studie atypische Parkinsonsyndrome ausbilden werden, dies ist aber eher unwahrscheinlich.

4.2.2 Progression innerhalb eines Jahres

Für die Hochrisikokohorte zeigte sich nach einem Jahr für die gesamte Kohorte eine minimale Differenz im Sinne eines verminderten Tracer-Uptakes in Bezug auf den jeweiligen Median im Nucleus caudatus und im Putamen, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Ebenso kam es zu einer Verminderung der maximalen Tracer-Aufnahme im Nucleus caudatus und Putamen bei der Hochrisikokohorte. Im Pallidum fanden sich nach einem Jahr jedoch am deutlichsten verminderte Tracer-Uptake Werte. Nach einem Jahr fand sich eine minimale Zunahme des Tracer-Uptakes innerhalb der gesamten Hochrisikokohorte in der Supplementary Motor Area. Dies könnte auf ein schon diskutiertes Phänomen der sogenannten Kompensation hindeuten. Die Hypothese dabei ist, dass es sich um eine Adaptation gegen den beginnenden nigrostriatalen Zelluntergang über einen längeren Zeitraum handelt (Brockmann, Groger et al. 2011). Auch andere Studien verweisen auf den Mechanismus der Kompensation. Im Jahre 2011 verglichen Brockmann und Kollegen, bezogen auf eine IPS-Symptomatik, symptomatische und asymptotische LRRK2-Mutationsträger und IPS-Probanden mit einer jeweiligen Kontrollgruppe mit Hilfe der fMRT. Dabei fanden sie bei den symptomatischen LRRK2-Mutationsträgern im Vergleich zur IPS-Kohorte und Kontrollkohorte eine vermehrte Aktivität in bestimmten motorischen Regionen, wie dem prämotorischen Kortex und dem Kleinhirn. Zeitgleich konnten sie bei den symptomatischen LRRK2-Mutationsträgern eine signifikant verminderte Aktivität im Putamen beobachten. Brockmann und Kollegen unterstützen damit die Hypothese, dass der langsamere Krankheitsverlauf von LRRK2-Mutationsträgern mit einer vermehrten Kompensation erklärt werden kann. Noch weiter untersucht werden muss, ob dieser Prozess durch eine lokale neuronale Plastizität im Kleinhirn erklärt werden kann oder durch eine vermehrte Verbindung mit dem Fasernetzwerk des motorischen Systems,

über sogenannte Verbindungen zwischen Kortex und Kleinhirn. (Brockmann, Groger et al. 2011). Binkofski und Kollegen konnten in ihrer Studie ebenso das Phänomen der adaptiven Kompensation beschreiben. Asymptomatische, heterozygote Parkin oder PINK1-Mutationsträger wiesen eine vermehrte Aktivität im posterioren Putamen sowie im Pallidum auf (Binkofski, Reetz et al. 2007). Diese Hypothese könnte auf die vorliegende Arbeit ebenfalls übertragen werden. Die hier beschriebene Hochrisikokohorte würde ihre frühen Kompensationsmechanismen im Vergleich jedoch in der Supplementary Motor Area zeigen und damit nach unserer Annahme das bereits beginnende nigrostriatale Defizit ausgleichen, dargestellt durch ein vermindertes Tracer-Uptake in den striatalen Regionen. Die vier speziellen Probanden der Hochrisikokohorte, die genauer betrachtet wurden, zeigten in der Verlaufsuntersuchung jedoch minimal geringere Uptake-Werte. Dies würde für die genannte Hypothese bedeuten, dass es sich nur um eine kurzfristige Kompensation handelt, die nicht von langer Dauer ist. Die vier speziellen Probanden hätten dann hypothetisch diesen Kompensationseffekt nicht länger halten können und würden sich bereits im weiter fortgeschrittenen neurodegenerativem Stadium befinden. Es könnte sich aber auch lediglich um einen instabilen Marker handeln. Weitere Studien sind notwendig um diesen Effekt weiter untersuchen zu können. Maetzler und Kollegen untersuchten in ihrer Arbeit das Gleichgewicht von Hochrisikoprobanden für ein IPS im Vergleich zu IPS-Probanden sowie einer Kontrollgruppe. Dabei konnten sie bei der Hochrisikokohorte Veränderungen des zentralen, gleichgewichtsassozierten Netzwerkes beobachten, im Sinne einer verminderten Kompensationsreserve (Maetzler, Mancini et al. 2012).

In der vorliegenden Studie kam es nach einem Jahr zu keiner statistisch bedeutsamen Verschlechterung der hier betrachteten klinischen Symptome in der Hochrisiko- und Parkinsonkohorte. Werden allerdings nur die Probanden betrachtet, die in der SPECT Untersuchung auffällig waren, im Sinne eines vergleichbar verminderten Tracer-Uptakes in den striatalen Regionen, vor allem im Pallidum, wie bei der Parkinsonkohorte, dann wiesen alle vier Probanden im Laufe eines Jahres eine Zunahme IPS assoziierter klinischer Symptome auf. Bei drei der Probanden zeigte sich eine Verschlechterung der motorischen Leistungsparameter, wobei sich bei zwei Probanden

der jeweilige UPDRS-III Wert verdoppelte und bei einem Probanden konnte eine Riachminderung festgestellt werden. Dies könnte als Zeichen einer progredienten Neurodegeneration gedeutet werden. Auf die gesamte Hochrisikokohorte betrachtet, das heißt einschließlich Erst- und Verlaufsuntersuchung, zeigten somit 23,5% (4/17) ein vermindertes Tracer-Uptake in der SPECT sowie eine Verschlechterung in den klinischen Parametern. Für diese Probanden nehmen wir eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an, in den nächsten Jahren an einem IPS zu erkranken.

Die Hochrisikokohorte definierte sich in der vorliegenden Untersuchung durch eine Mischung aus verschiedenen Risikofaktoren sowie motorischen und nicht-motorischen Frühmarkern (siehe Einschlusskriterien). Trotz der hohen Merkmalsüberlappung besaßen nicht alle Probanden die gleichen Merkmale. Andere Studien definierten ihre Hochrisikokohorte dagegen mit mehreren bestimmten Merkmalen, die dann aber für alle Probanden der Kohorte zutrafen. So hatten bei Sommer und Kollegen die Probanden der Hochrisikokohorte beispielsweise eine Hyperechogenität der SN im TCS sowie eine Hyposmie (Sommer, Hummel et al. 2004). Iranzo und Kollegen definierten dagegen ihre Kohorte mit den Merkmalen REM-Schlafstörung und Hyperechogenität der SN (Iranzo, Valldeoriola et al. 2011). Ponsen und Kollegen sowie Berendse und Kollegen nahmen zusätzlich die positive Familienanamnese für ein IPS mit als Merkmal auf, verzichteten dagegen auf die Hyperechogenität der SN (Berendse, Booij et al. 2001; Ponsen, Stoffers et al. 2004). Stiasny-Kolster und Kollegen kombinierten die REM-Schlafstörung mit einer eingeschränkten Riechfunktion (Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005). Der Vorteil des hier durchgeführten Studiendesigns ist, dass mit größerer Wahrscheinlichkeit keine potenziellen Probanden für die Entwicklung eines IPS durch die Einschlusskriterien herausgefiltert werden, sondern die Kombination bestimmter Risikomerkmale im Vordergrund steht und keine Subgruppe gebildet wird. In folgenden Studien könnte noch die REM-Schlafstörung in das Hochrisikoprofil mit aufgegriffen werden, da dies der spezifischste Prodromalmarker ist, den man aktuell kennt. Beschreibt man aber die Ergebnisse von Stiasny-Kolster, sieht man, dass die Probanden mit einer REM-Schlafstörung oftmals eine jahrzehntelange Krankengeschichte haben (Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005). Somit ist das Merkmal REM-Schlafstörung für eine Längsschnittstudie eine komplexe Herausforderung. Außerdem lässt sich nicht bei

jedem IPS-Patient eine REM-Schlafstörung finden. Betrachtet man folglich das individuelle Hochrisikoprofil laut den definierten Einschlusskriterien zu Beginn dieser Studie von den oben genannten vier Probanden mit auffälligem SPECT-Befund in mindestens einer der Untersuchungen, so zeigen alle vier eine ein- oder beidseitige SN-Hyperechogenität im TCS sowie eine Verminderung der Riechfunktion im Sinne einer Hyposmie. Daraus kann interpretiert werden, dass diese beiden Merkmale für das Profil einer Hochrisikokohorte für ein IPS von großer Bedeutung sind. Dies konnte in früheren Studien bereits aufgezeigt werden (Berg 2011). Des Weiteren konnte bei drei von den vier Probanden eine beginnende motorische Einschränkung beobachtet werden. Somit ist auch der UPDRS-III von großer Bedeutung in diesem Zusammenhang. In der Studie von Stiasny-Kolster und Kollegen hatten zwei Probanden mit einem auffälligen SPECT-Befund ebenso einen auffälligen UPDRS-III Wert mit einmal 21 Punkten und vier Punkten (Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005). Zwei von vier hatten in der hier vorliegenden Studie eine positive Familienanamnese für ein IPS sowie eine positive Anamnese für eine durchgemachte Depression. Lediglich einer der vier Probanden hatte bei Einschluss einen reduzierten Armschwung. Allerdings ist ein einseitig reduzierter Armschwung ein Marker, der früh im Krankheitsverlauf auftritt und die häufigste motorische Auffälligkeit bei Patienten mit einem IPS darstellt (Lewek, Poole et al. 2010). Es müssten allerdings noch weitere Untersuchungen nach einem längeren Zeitraum durchgeführt werden, um zu klären, ob diese Probanden ein IPS entwickeln und ob die anderen Probanden der Hochrisikokohorte einen auffälligen SPECT-Befund im weiteren Verlauf zeigen. Letztlich lässt sich ein verlässliches Risikoprofil nur dann definieren, wenn eine gewisse Anzahl der Probanden auch tatsächlich ein IPS entwickelt haben. Die Hochrisikomarker derjenigen, die tatsächlich an einem IPS erkranken, können dann effektiv analysiert werden. Die vorliegende Verlaufsuntersuchung wurde bereits nach einem Jahr durchgeführt, andere Studien führten ihre jeweilige Verlaufsuntersuchung erst später durch. So untersuchten Ponsen und Kollegen ihre Probanden erneut nach fünf Jahren. Dabei hatten nach fünf Jahren fünf von sieben Probanden mit einer Hyposmie, einer positiven Familienanamnese für ein IPS sowie einem auffälligen SPECT-Befund ein IPS entwickelt (Ponsen, Stoffers et al. 2010). Bei der Verlaufsuntersuchung von Iranzo und Kollegen nach drei Jahren konvertierten drei von 13 Probanden mit einer REM-Schlafstörung und einem

auffälligem SPECT-Befund in ein IPS (Iranzo, Valdeoriola et al. 2011). Iranzo und Kollegen beschrieben ein mittleres Intervall zwischen Bildgebung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und klinischer Diagnose eines IPS von 21 Monaten (11-30 Monate) (Iranzo, Lomena et al. 2010). Diese Ergebnisse demonstrieren allerdings auch die Bedeutung der SPECT-Messung im Zuge der frühzeitigen Selektion von Probanden, die ein IPS entwickeln könnten. Schlussfolgernd kann der Zeitpunkt unserer Verlaufsuntersuchung als zu früh betrachtet werden, um eine Konversion zu einem IPS beobachten zu können. Weitere nachfolgende Untersuchungen sind dafür dringend erforderlich.

4.3 Limitationen der Arbeit

Im Anschluss an die hier beschriebene Untersuchung soll ein kritischer Blick auf das Studiendesign und die Durchführung geworfen werden. Ebenso wird auf weitere Fragen eingegangen, die sich im Verlauf ergaben.

Eine Limitation der Arbeit ist, dass die Stichprobe bezüglich der SPECT-Untersuchung ausschließlich IPS-Probanden sowie Hochrisikoprobanden umfasste, jedoch keine gesunden Probanden als Kontrollgruppe enthielt. Daher lagen keine Referenzwerte in der SPECT-Messung vor und somit konnten die Tracer-Uptake Werte der Hochrisikokohorte und der IPS-Kohorte nicht in Bezug zu den Werten von Gesunden gesetzt werden. Für die Einordnung der Ergebnisse wäre dies noch besser gewesen. Es wurden deshalb SPECT-Werte als auffällig gewertet, wenn sie im Bereich der SPECT-Werte von den IPS-Probanden lagen. Eine Kontrollgruppe in der SPECT-Untersuchung wurde nicht angefragt, da eine ethische Rechtfertigung für eine radioaktive Belastung bei Gesunden äußerst schwierig ist.

Eine weitere Limitation ist die kleine Probandenkohorte von n=17. Allerdings haben die meisten Studien, die ebenfalls die SPECT als Untersuchungsmethode in ihrer Studie mit auführen, kleinere oder annähernd gleich große Probandenkohorten. So untersuchten Berendse und Kollegen 25 Probanden (Berendse, Booiij et al. 2001). Sommer und Kollegen führten bei nur zehn Probanden die SPECT-Messung durch (Sommer, Hummel et al. 2004), Stiasny-Kolster untersuchte elf Probanden (Stiasny-Kolster, Doerr

et al. 2005). Daher können wir daraus schließen, dass die vorliegenden Ergebnisse interpretierbar sind.

Einschränkend muss weiterhin die Stabilität der SPECT-Messung erwähnt werden. In den hier beschriebenen Forschungsergebnissen hatten drei Probanden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung einen auffälligen SPECT-Befund. Ein Jahr später zeigten zwei von diesen drei Probanden aber wieder normale SPECT-Befunde. Allerdings verschlechterten sich beide Probanden deutlich in der klinischen Untersuchung und unterschieden sich daher von den restlichen Probanden, die im Verlauf eines Jahres stabile Werte in der SPECT-Messung aufwiesen. Auch in der Studie von Ponsen und Kollegen hatten zwei Probanden nach einem auffälligen SPECT-Befund zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wieder unauffällige Tracer-Uptake Werte in der Zwei-Jahres-Verlaufsuntersuchung (Ponsen, Stoffers et al. 2004). Eine Verlaufsuntersuchung über mehrere Jahre ist notwendig, um die Stabilität der SPECT-Messung besser beurteilen zu können.

Schließlich muss, wie bereits oben beschrieben, die frühe Verlaufsuntersuchung nach bereits einem Jahr kritisch angemerkt werden. Weitere Verlaufsuntersuchungen nach einem längeren Zeitpunkt sind notwendig, um eine Aussage darüber machen zu können, ob Probanden der vorliegenden Studie in ein IPS konvertieren.

4.4 Fazit und Ausblick

Schwerpunkt dieser Studie war die bildgebende Untersuchung mittels SPECT von Probanden mit definierten Risikomeerkmalen für ein IPS und Probanden mit einem diagnostizierten IPS sowie die Frage nach Progression innerhalb eines Jahres im Sinne einer Neurodegeneration und die klinische Korrelation dazu. Dabei zeigte sich, dass ein Teil der Probanden der Hochrisikokohorte eine verminderte Traceraufnahme aufweist, was als Zeichen für eine Neurodegeneration gedeutet werden kann. Die verminderte Traceraufnahme konnte hierbei am deutlichsten im Pallidum gezeigt werden. Zeitgleich konnte ein vermehrtes Tracer-Uptake in der Supplementary Motor Area für die gesamte Hochrisikokohorte beobachtet werden, was als mögliche Gegenkompensation gedeutet werden könnte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass es unter den Probanden der Hochrisikokohorte einzelne Personen gibt, für die höchstwahrscheinlich ein erhöhtes IPS-Risiko besteht: Dieser Hochrisikokohorte gehören jene Probanden an, die potentielle IPS-Frühsymptome in Kombination mit einem auffälligen SPECT-Befund zeigen. Den hohen Stellenwert der SPECT-Messung für die Aufstellung einer Risikokohorte für die Entwicklung eines IPS zeigte die vorliegende Studie. Auch in anderen Studien konnte dies bereits beobachtet werden. Bei Berendse und Kollegen hatten alle Probanden, die ein IPS entwickelten, auch einen auffälligen SPECT-Befund (Berendse, Booij et al. 2001). Dies beschrieben ebenfalls Ponsen und Kollegen: Die Probanden, die in ein IPS konvertierten, waren diejenigen mit dem geringsten Tracer-Uptake (Ponsen, Stoffers et al. 2004). In der Studie von Iranzo und Kollegen hatten 80% der Probanden, die später ein IPS entwickelten, einen auffälligen SPECT-Befund. Im Vergleich dazu hatten nur 60% dieser Probanden eine Hyperechogenität der SN vorzuweisen (Iranzo, Lomena et al. 2010). Dies deutet auf den hohen Stellenwert der SPECT-Messung in der IPS-Früherkennung hin. Der bereits veränderte Dopaminstoffwechsel des Gehirns lässt bei diesen Probanden eine in absehbarer Zeit neu eintretende IPS-Erkrankung vermuten. Mit der vorliegenden Studie lassen sich dazu jedoch noch keine prognostisch verlässlichen Aussagen machen. Es müsste eine breitere Längsschnittstudie mit einem spezifischen Probandenprofil über einen längeren Zeitraum betrachtet werden, um die Bedeutung der SPECT-Messung in Kombination mit Risikomerkmale sowie motorischen und nicht-motorischen Frühmarkern für die frühere Diagnosestellung eines IPS noch besser in ihrer Aussagekraft zu erfassen und einordnen zu können. Da es sich bei der SPECT-Messung um eine strahlenbelastende Untersuchung handelt, muss das Risiko minimiert werden, Gesunde dadurch zu belasten. Die Ergebnisse bestätigen aber erneut, dass die SPECT-Messung als alleinige Screeningmethode nicht geeignet ist, sondern nur in Kombination mit ausgewählten Risikomerkmale beziehungsweise als ergänzende Diagnostik sinnvoll ist.

Eine IPS-Früherkennung außerhalb von klinischen Studien erscheint aus ethischer Sicht folglich nur sinnvoll und vertretbar, wenn ab diesem Zeitpunkt auch Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen (Siderowf and Lang 2012). Die Betroffenen hätten nur einen Nutzen, wenn eine Behandlung zu einem frühen Zeitpunkt

eingeleitet werden kann, die den Erkrankungsverlauf vor Auftreten der Kardinalsymptome aufhalten bzw. verlangsamen kann. Je mehr der dopaminergen Neurone noch unbeschädigt vorhanden sind, desto effektiver werden die in der Forschung stehenden neuroprotektiven Therapiemöglichkeiten wirken (Lohle and Reichmann 2010). Falls es in Zukunft also möglich sein sollte, den Zeitpunkt der Diagnosestellung für ein IPS vorzuziehen, könnten die neuroprotektiven Therapiemöglichkeiten höchstwahrscheinlich gezielter eingesetzt werden.

5 Zusammenfassung

Aufgrund des demographischen Wandels wird es in Zukunft zu einer Zunahme von neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise des Idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) kommen. Bislang kann das IPS erst bei Manifestation der klassischen motorischen Symptom-Trias diagnostiziert werden. Zu diesem Zeitpunkt sind jedoch bereits 60-80% der nigrostriatalen Neurone degeneriert. Das Wirkungspotential von neuroprotektiven Therapieverfahren kann sich aller Voraussicht nach aber am effektivsten bei einem frühzeitigen Einsatz entfalten. Ziel der Forschung ist demnach die frühestmögliche Erkennung der Erkrankung. Viele Arbeitsgruppen widmen ihr Forschungsinteresse der Erstellung eines Risikoprofils mit Hilfe einer Kombination aus Risikomerkmale, Prodromalmarkern und funktioneller Bildgebung zur Identifikation von Risikopersonen für die Entwicklung eines IPS.

In der vorliegenden Längsschnittstudie wurden 14 Probanden mit einem diagnostizierten IPS (Alter = 64,5 Jahre, Männer = 64,3%) sowie 17 Probanden mit einem definierten Risikoprofil (Alter = 62 Jahre, Männer = 76,5%) aus Risikomerkmale und Prodromalmarkern untersucht. Personen der Hochrisikokohorte (HR) wiesen alle eine Hyperechogenität der Substantia nigra im Transkraniellen Ultraschall auf und hatten entweder mindestens ein IPS spezifisches motorisches Frühzeichen (Hypo-, Bradykinese, Rigor oder Ruhetremor) oder zwei der folgenden Marker: eine Hyposmie (< 75% Riechleistung im Sniffin' Sticks 12 Test), einen klinisch determinierten einseitig verminderten Armschwung, eine mindestens einmalige depressive Episode im Leben oder eine positive Familienanamnese für ein IPS. Alle Personen erhielten eine 40-minütige [¹²³I]FP-CIT-Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT)-Messung (Siemens Symbia® SPECT Imager, Deutschland mit Doppelkopf-Gamma-Kamera) mit 185 Mega-Becquerel intravenös injiziertem radioaktivem Tracer. Analysiert wurden folgende Hirnareale: Hirnstamm, Thalamus, Bulbus olfactorius, striatale (Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum) und extrastriatale (Precentraler Gyrus, Supplementary Motor Area, Frontal Gyrus inferior/media/superior) Regionen. Bei einigen Personen der Hochrisikokohorte konnte eine beginnende Neurodegeneration detektiert werden. Es zeigte sich ein überlappender Wertebereich der beiden Kohorten im Nucleus caudatus. Bei drei Personen (17,65%) fand sich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung sowie nach einem Jahr bei zwei

Probanden im Pallidum und bei einer Person (5,88%) in der Verlaufsuntersuchung im Putamen ein ähnlich wie bei den IPS Patienten verringertes Tracer-Uptake in der [¹²³I]FP-CIT SPECT Untersuchung. Zudem konnte für diese Personen der Hochrisikokohorte eine progrediente Einschränkung der motorischen Funktion bzw. der Riechleistung nachgewiesen werden. Nach einem Jahr zeigte sich eine minimale Differenz in der gesamten Hochrisikokohorte, in dem Sinne, dass in der Supplementary Motor Area eine leichte Zunahme des Tracer-Uptakes in der [¹²³I]FP-CIT SPECT Untersuchung beobachtet werden konnte. Dies könnte die Hypothese der frühen Kompensationsmechanismen, im Sinne eines Ausgleichs des beginnenden nigrostriatalen Defizits, andeuten.

Abschließend kann man sagen, dass eine Kombination von mehreren Risikomerkmalen sowie Prodromalmarkern mit einer auffälligen funktionellen Bildgebung bei Gesunden ein vielversprechender Ansatz zur Identifikation von Risikopersonen für die Entwicklung eines IPS zu sein scheint. Weitere Längsschnittstudien über einen langen Zeitraum mit einem großen Probandenkollektiv werden notwendig sein, um genauere Aussagen über eine mögliche Konversion zum IPS treffen zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Abbott, R. D., H. Petrovitch, et al. (2001). "Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease." *Neurology* 57(3): 456-462.
- Abbott, R. D., G. W. Ross, et al. (2005). "Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease." *Neurology* 65(9): 1442-1446.
- Adams, J. R., H. van Netten, et al. (2005). "PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation." *Brain* 128(Pt 12): 2777-2785.
- Antonini, A., R. Benti, et al. (2003). "123I-Ioflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy." *Neurol Sci* 24(3): 149-150.
- Antonini, A., P. Vontobel, et al. (1995). "Complementary positron emission tomographic studies of the striatal dopaminergic system in Parkinson's disease." *Arch Neurol* 52(12): 1183-1190.
- Asenbaum, S., T. Brucke, et al. (1997). "Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease." *J Nucl Med* 38(1): 1-6.
- Bain, P. G. (2009). "Dystonic tremor presenting as parkinsonism: long-term follow-up of SWEDDs." *Neurology* 72(16): 1443-1445.
- Becker, G., A. Muller, et al. (2002). "Early diagnosis of Parkinson's disease." *J Neurol* 249 Suppl 3: III/40-48.
- Becker, G., J. Seufert, et al. (1995). "Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography." *Neurology* 45(1): 182-184.
- Behari, M., A. K. Srivastava, et al. (2001). "Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients." *J Neurol Sci* 190(1-2): 49-55.
- Behnke, S., D. Berg, et al. (2003). "Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease?" *J Neurol* 250 Suppl 1: I24-27.
- Behnke, S., D. Berg, et al. (2005). "Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(3): 423-425.
- Behnke, S., K. L. Double, et al. (2007). "Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing." *Neuroimage* 34(3): 1054-1059.
- Benamer, H. T., J. Patterson, et al. (2000). "Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake." *Mov Disord* 15(4): 692-698.
- Bennett, D. A., L. A. Beckett, et al. (1996). "Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people." *N Engl J Med* 334(2): 71-76.
- Berendse, H. W., J. Booij, et al. (2001). "Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell." *Ann Neurol* 50(1): 34-41.
- Berg, D. (2009). "Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease." *Mov Disord* 24 Suppl 2: S677-683.
- Berg, D. (2011). "Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes." *J Neural Transm* 118(4): 613-619.

- Berg, D., G. Becker, et al. (1999). "Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound." *Neurology* 53(5): 1026-1031.
- Berg, D., S. Behnke, et al. (2013). "Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease." *Mov Disord* 28(2): 216-219.
- Berg, D., S. Behnke, et al. (2006). "Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations." *Ultraschall Med* 27(1): 12-19.
- Berg, D. and A. Gaenslen (2010). "Place value of transcranial sonography in early diagnosis of Parkinson's disease." *Neurodegener Dis* 7(5): 291-299.
- Berg, D., J. Godau, et al. (2010). "Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity." *J Neural Transm* 117(11): 1287-1292.
- Berg, D., C. Grote, et al. (1999). "Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound." *Ultrasound Med Biol* 25(6): 901-904.
- Berg, D., K. Marek, et al. (2012). "Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies." *Mov Disord* 27(5): 656-665.
- Berg, D., B. Merz, et al. (2005). "Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease." *Mov Disord* 20(3): 383-385.
- Berg, D., W. Roggendorf, et al. (2002). "Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury." *Arch Neurol* 59(6): 999-1005.
- Berg, D., K. Seppi, et al. (2010). "Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly." *Mov Disord* 25(10): 1464-1469.
- Berg, D., C. Siefker, et al. (2001). "Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings." *J Neurol* 248(8): 684-689.
- Binkofski, F., K. Reetz, et al. (2007). "Morphometric fingerprint of asymptomatic Parkin and PINK1 mutation carriers in the basal ganglia." *Neurology* 69(9): 842-850.
- Booij, J., J. D. Speelman, et al. (2001). "The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism." *Eur J Nucl Med* 28(3): 266-272.
- Booij, J., G. Tissingh, et al. (1997). "[123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(2): 133-140.
- Booij, J., G. Tissingh, et al. (1997). "Practical benefit of [123I]FP-CIT SPET in the demonstration of the dopaminergic deficit in Parkinson's disease." *Eur J Nucl Med* 24(1): 68-71.
- Braak, H. and K. Del Tredici (2010). "[Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 78 Suppl 1: S2-4.
- Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." *Neurobiol Aging* 24(2): 197-211.
- Braak, H., E. Ghebremedhin, et al. (2004). "Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology." *Cell Tissue Res* 318(1): 121-134.
- Braak, H., M. Sastre, et al. (2007). "Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons." *Acta Neuropathol* 113(4): 421-429.

- Brockmann, K., A. Groger, et al. (2011). "Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers." *Mov Disord* 26(13): 2335-2342.
- Brooks, D. J., V. Ibanez, et al. (1990). "Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy." *Ann Neurol* 28(4): 547-555.
- Burke, R. E., W. T. Dauer, et al. (2008). "A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease." *Ann Neurol* 64(5): 485-491.
- Burn, D. J., M. H. Mark, et al. (1992). "Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography." *Neurology* 42(10): 1894-1900.
- Cabin, D. E., K. Shimazu, et al. (2002). "Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein." *J Neurosci* 22(20): 8797-8807.
- Cohenpour, M. and H. Golan (2007). "[Nuclear neuroimaging of dopamine transporter in Parkinsonism--role in routine clinical practice]." *Harefuah* 146(9): 698-702, 733.
- Comella, C. L., T. M. Nardine, et al. (1998). "Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease." *Neurology* 51(2): 526-529.
- Cummings, J. L. (1992). "Depression and Parkinson's disease: a review." *Am J Psychiatry* 149(4): 443-454.
- de Lau, L. M., P. J. Koudstaal, et al. (2006). "Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study." *Arch Neurol* 63(3): 362-365.
- de Rijk, M. C., M. M. Breteler, et al. (1995). "Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study." *Neurology* 45(12): 2143-2146.
- Diaz-Corrales, F. J., S. Sanz-Viedma, et al. (2010). "Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(3): 556-564.
- Dick, F. D., G. De Palma, et al. (2007). "Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study." *Occup Environ Med* 64(10): 666-672.
- Dickson, D. W., H. Uchikado, et al. (2010). "Evidence in favor of Braak staging of Parkinson's disease." *Mov Disord* 25 Suppl 1: S78-82.
- Doty, R. L., S. M. Bromley, et al. (1995). "Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria." *Neurodegeneration* 4(1): 93-97.
- Doty, R. L., P. Shaman, et al. (1984). "University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic." *Laryngoscope* 94(2 Pt 1): 176-178.
- Farber, J. F., F. A. Schmitt, et al. (1988). "Predicting intellectual level from the Mini-Mental State Examination." *J Am Geriatr Soc* 36(6): 509-510.
- Fearnley, J. M. and A. J. Lees (1990). "Striatonigral degeneration. A clinicopathological study." *Brain* 113 (Pt 6): 1823-1842.
- Fearnley, J. M. and A. J. Lees (1991). "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity." *Brain* 114 (Pt 5): 2283-2301.
- Filippi, L., C. Manni, et al. (2005). "123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms." *Nucl Med Commun* 26(5): 421-426.

- Folstein, M. F., L. N. Robins, et al. (1983). "The Mini-Mental State Examination." *Arch Gen Psychiatry* 40(7): 812.
- Gaenslen, A., I. Swid, et al. (2011). "The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease." *Mov Disord* 26(4): 653-658.
- Gaenslen, A., I. Wurster, et al. (2014). "Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study." *Eur J Neurol* 21(5): 766-772.
- Gagnon, J. F., M. A. Bedard, et al. (2002). "REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease." *Neurology* 59(4): 585-589.
- Gaig, C. and E. Tolosa (2009). "When does Parkinson's disease begin?" *Mov Disord* 24 Suppl 2: S656-664.
- Gibb, W. R. and A. J. Lees (1989). "The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease." *Neuropathol Appl Neurobiol* 15(1): 27-44.
- Godau, J., A. Hussl, et al. (2012). "Neuroimaging: current role in detecting pre-motor Parkinson's disease." *Mov Disord* 27(5): 634-643.
- Goetz, C. G., B. C. Tilley, et al. (2008). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results." *Mov Disord* 23(15): 2129-2170.
- Gorell, J. M., C. C. Johnson, et al. (1998). "The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living." *Neurology* 50(5): 1346-1350.
- Gorell, J. M., E. L. Peterson, et al. (2004). "Multiple risk factors for Parkinson's disease." *J Neurol Sci* 217(2): 169-174.
- Grace, A. A. (2008). "Physiology of the normal and dopamine-depleted basal ganglia: insights into levodopa pharmacotherapy." *Mov Disord* 23 Suppl 3: S560-569.
- Greffard, S., M. VERNY, et al. (2006). "Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra." *Arch Neurol* 63(4): 584-588.
- Haaxma, C. A., B. R. Bloem, et al. (2007). "Gender differences in Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(8): 819-824.
- Hancock, D. B., E. R. Martin, et al. (2008). "Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study." *BMC Neurol* 8: 6.
- Hardy, J., H. Cai, et al. (2006). "Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism." *Ann Neurol* 60(4): 389-398.
- Hauser, R. A. and D. G. Grosset (2012). "[¹²³I]FP-CIT (DaTscan) SPECT Brain Imaging in Patients with Suspected Parkinsonian Syndromes." *J Neuroimaging* 22(3): 225-230.
- Hautzinger, M. (1991). "[The Beck Depression Inventory in clinical practice]." *Nervenarzt* 62(11): 689-696.
- Hawkes, C. H., B. C. Shephard, et al. (1997). "Olfactory dysfunction in Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(5): 436-446.
- Hernandez, D. G., C. Paisan-Ruiz, et al. (2005). "Clinical and positron emission tomography of Parkinson's disease caused by LRRK2." *Ann Neurol* 57(3): 453-456.
- Herting, B., S. Bietenbeck, et al. (2008). "[Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: its role as a new cardinal sign in early and differential diagnosis]." *Nervenarzt* 79(2): 175-184.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (2002). "The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service." *Brain* 125(Pt 4): 861-870.

- Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(3): 181-184.
- Hummel, T., C. G. Konnerth, et al. (2001). "Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110(10): 976-981.
- Hunt, A. L. and K. D. Sethi (2006). "The pull test: a history." *Mov Disord* 21(7): 894-899.
- Innis, R. B., J. P. Seibyl, et al. (1993). "Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease." *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(24): 11965-11969.
- Iranzo, A., F. Lomena, et al. (2010). "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 [corrected]." *Lancet Neurol* 9(11): 1070-1077.
- Iranzo, A., J. L. Molinuevo, et al. (2006). "Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study." *Lancet Neurol* 5(7): 572-577.
- Iranzo, A., F. Valldeoriola, et al. (2011). "Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study." *Lancet Neurol* 10(9): 797-805.
- Jaukovic, L., T. V. Ilic, et al. (2012). "123I-FP-CIT brain SPECT (DaTSCAN) imaging in the diagnosis of patients with movement disorders--first results." *Vojnosanit Pregl* 69(2): 157-162.
- Jellinger, K. A. (2003). "Neuropathological spectrum of synucleinopathies." *Mov Disord* 18 Suppl 6: S2-12.
- Jellinger, K. A. (2009). "Formation and development of Lewy pathology: a critical update." *J Neurol* 256 Suppl 3: 270-279.
- Jenner, P., A. H. Schapira, et al. (1992). "New insights into the cause of Parkinson's disease." *Neurology* 42(12): 2241-2250.
- Jost, W. H. (2003). "Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease." *J Neurol* 250 Suppl 1: I28-30.
- Jost, W. H. and V. F. Eckardt (2003). "Constipation in idiopathic Parkinson's disease." *Scand J Gastroenterol* 38(7): 681-686.
- Kagan, A., B. R. Harris, et al. (1974). "Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics." *J Chronic Dis* 27(7-8): 345-364.
- Kempster, P. A., S. S. O'Sullivan, et al. (2010). "Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study." *Brain* 133(Pt 6): 1755-1762.
- Kim, J. Y., S. T. Kim, et al. (2007). "Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease." *Mov Disord* 22(13): 1922-1926.
- Kim, S. E., W. Y. Lee, et al. (1999). "SPECT measurement of iodine-123-beta-CIT binding to dopamine and serotonin transporters in Parkinson's disease: correlation with symptom severity." *Neurol Res* 21(3): 255-261.

- Kish, S. J., K. Shannak, et al. (1988). "Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications." *N Engl J Med* 318(14): 876-880.
- Kobal, G., L. Klimek, et al. (2000). "Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257(4): 205-211.
- Lang, A. E. (2011). "A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials." *Mov Disord* 26(5): 775-783.
- Langston, J. W. (2006). "The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg." *Ann Neurol* 59(4): 591-596.
- Leentjens, A. F., M. Van den Akker, et al. (2003). "Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study." *Mov Disord* 18(4): 414-418.
- Lees, A. J., J. Hardy, et al. (2009). "Parkinson's disease." *Lancet* 373(9680): 2055-2066.
- Lemke, M. R. (2008). "Depressive symptoms in Parkinson's disease." *Eur J Neurol* 15 Suppl 1: 21-25.
- Lerche, S., K. Seppi, et al. (2014). "Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease." *J Neurol* 261(1): 180-187.
- Lewek, M. D., R. Poole, et al. (2010). "Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease." *Gait Posture* 31(2): 256-260.
- Liepert, I., S. Behnke, et al. (2011). "Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population." *Neurobiol Aging* 32(9): 1599-1606.
- Lohle, M. and H. Reichmann (2010). "Clinical neuroprotection in Parkinson's disease - still waiting for the breakthrough." *J Neurol Sci* 289(1-2): 104-114.
- Maetzler, W. and J. M. Hausdorff (2012). "Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease." *Mov Disord* 27(5): 627-633.
- Maetzler, W., M. Mancini, et al. (2012). "Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease." *PLoS One* 7(3): e32240.
- Marder, K., M. X. Tang, et al. (1996). "Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study." *Neurology* 47(1): 155-160.
- Marek, K. and D. Jennings (2009). "Can we image premotor Parkinson disease?" *Neurology* 72(7 Suppl): S21-26.
- Marek, K., Jennings, D., Seibyl, J. (2005). "Long-term follow up of patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs) in the ELLDOPA study." *Neurology* 64(Suppl): S274.
- Marek, K. L., J. P. Seibyl, et al. (1996). "[123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease." *Neurology* 46(1): 231-237.
- Marshall, V. and D. Grosset (2003). "Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice." *Mov Disord* 18(12): 1415-1423.
- Muller, A., H. Reichmann, et al. (2002). "Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients." *J Neural Transm* 109(5-6): 805-811.
- Nieuwboer, A., W. De Weerd, et al. (1998). "A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients." *Disabil Rehabil* 20(4): 142-150.

- Nussbaum, R. L. and C. E. Ellis (2003). "Alzheimer's disease and Parkinson's disease." *N Engl J Med* 348(14): 1356-1364.
- Okawa, M., H. Miwa, et al. (2007). "Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations." *Intern Med* 46(18): 1527-1531.
- Olanow, C. W. and J. A. Obeso (2012). "The significance of defining preclinical or prodromal Parkinson's disease." *Mov Disord* 27(5): 666-669.
- Olanow, C. W., M. B. Stern, et al. (2009). "The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009)." *Neurology* 72(21 Suppl 4): S1-136.
- Paisan-Ruiz, C., S. Jain, et al. (2004). "Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease." *Neuron* 44(4): 595-600.
- Parkinson, J. (2002). "An essay on the shaking palsy. 1817." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(2): 223-236; discussion 222.
- Pereira, D. and C. Garrett (2010). "[Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study]." *Acta Med Port* 23(1): 15-24.
- Phani, S., J. D. Loike, et al. (2012). "Neurodegeneration and Inflammation in Parkinson's disease." *Parkinsonism Relat Disord* 18 Suppl 1: S207-209.
- Poewe, W. (2006). "The need for neuroprotective therapies in Parkinson's disease: a clinical perspective." *Neurology* 66(10 Suppl 4): S2-9.
- Ponsen, M. M., D. Stoffers, et al. (2004). "Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease." *Ann Neurol* 56(2): 173-181.
- Ponsen, M. M., D. Stoffers, et al. (2010). "Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(4): 396-399.
- Postuma, R. B., D. Aarsland, et al. (2012). "Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease." *Mov Disord* 27(5): 617-626.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2010). "Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(9): 1008-1013.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2010). "Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease." *Neurology* 74(3): 239-244.
- Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2009). "Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder." *Neurology* 72(15): 1296-1300.
- Priyadarshi, A., S. A. Khuder, et al. (2000). "A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides." *Neurotoxicology* 21(4): 435-440.
- Probst, A., A. Bloch, et al. (2008). "New insights into the pathology of Parkinson's disease: does the peripheral autonomic system become central?" *Eur J Neurol* 15 Suppl 1: 1-4.
- Punal Rioboo, J., L. Varela Lema, et al. (2007). "[Effectiveness of 123I-ioflupane (DaTSCAN) in the diagnosis of Parkinsonian syndromes. A systematic review]." *Rev Esp Med Nucl* 26(6): 375-384.
- Rajput, A. H., B. Rozdilsky, et al. (1991). "Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study." *Can J Neurol Sci* 18(3): 275-278.
- Ressner, P., D. Skoloudik, et al. (2007). "Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease." *J Neuroimaging* 17(2): 164-167.

- Reynolds, A. D., J. G. Glanzer, et al. (2008). "Nitrated alpha-synuclein-activated microglial profiling for Parkinson's disease." *J Neurochem* 104(6): 1504-1525.
- Ross, G. W., H. Petrovitch, et al. (2008). "Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease." *Ann Neurol* 63(2): 167-173.
- Ruprecht-Dorfler, P., D. Berg, et al. (2003). "Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease." *Neuroimage* 18(2): 416-422.
- Schenck CH, M. M. (2003). "REM behavior disorder (RBD): delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum and maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep." *Sleep*: 26:A316.
- Schneider, S. A., M. J. Edwards, et al. (2007). "Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs)." *Mov Disord* 22(15): 2210-2215.
- Schwarz, J., R. Linke, et al. (2000). "Striatal dopamine transporter binding assessed by [¹²³I]IPT and single photon emission computed tomography in patients with early Parkinson's disease: implications for a preclinical diagnosis." *Arch Neurol* 57(2): 205-208.
- Schweitzer, K. J., S. Behnke, et al. (2007). "Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity." *J Neural Transm* 114(9): 1167-1171.
- Seibyl, J. P., K. L. Marek, et al. (1995). "Decreased single-photon emission computed tomographic [¹²³I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease." *Ann Neurol* 38(4): 589-598.
- Semchuk, K. M., E. J. Love, et al. (1993). "Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis." *Neurology* 43(6): 1173-1180.
- Shiba, M., J. H. Bower, et al. (2000). "Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study." *Mov Disord* 15(4): 669-677.
- Shulman, L. M. (2002). "Is there a connection between estrogen and Parkinson's disease?" *Parkinsonism Relat Disord* 8(5): 289-295.
- Siderowf, A. and A. E. Lang (2012). "Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions." *Mov Disord* 27(5): 608-616.
- Silveira-Moriyama, L., P. Schwingenschuh, et al. (2009). "Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs)." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(7): 744-748.
- Sommer, U., T. Hummel, et al. (2004). "Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT." *Mov Disord* 19(10): 1196-1202.
- Spiegel, J., M. O. Mollers, et al. (2005). "FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease." *Mov Disord* 20(5): 552-561.
- Stiasny-Kolster, K., Y. Doerr, et al. (2005). "Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT." *Brain* 128(Pt 1): 126-137.

- Stoessl, A. J. (2011). "Neuroimaging in Parkinson's disease." *Neurotherapeutics* 8(1): 72-81.
- Tanner, C. M. and S. M. Goldman (1996). "Epidemiology of Parkinson's disease." *Neurol Clin* 14(2): 317-335.
- Taylor, C. A., M. H. Saint-Hilaire, et al. (1999). "Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study." *Am J Med Genet* 88(6): 742-749.
- Taylor, K. S., J. A. Cook, et al. (2007). "Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(8): 905-906.
- Tetrad, J. W. (1991). "Preclinical Parkinson's disease: detection of motor and nonmotor manifestations." *Neurology* 41(5 Suppl 2): 69-71; discussion 72.
- Thobois, S., S. Guillouet, et al. (2001). "Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease." *Neurophysiol Clin* 31(5): 321-340.
- Tissingh, G., P. Bergmans, et al. (1998). "Drug-naive patients with Parkinson's disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by [123I]beta-CIT SPECT." *J Neurol* 245(1): 14-20.
- Tissingh, G., J. Booij, et al. (1998). "Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naive Parkinson's disease." *J Nucl Med* 39(7): 1143-1148.
- Tolosa, E., C. Gaig, et al. (2009). "Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease." *Neurology* 72(7 Suppl): S12-20.
- Tysnes, O. B., B. Muller, et al. (2010). "Are dysautonomic and sensory symptoms present in early Parkinson's disease?" *Acta Neurol Scand Suppl*(190): 72-77.
- Utiumi, M. A., A. C. Felicio, et al. (2012). "Dopamine transporter imaging in clinically unclear cases of parkinsonism and the importance of scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs)." *Arq Neuropsiquiatr* 70(9): 667-673.
- Van Den Eeden, S. K., C. M. Tanner, et al. (2003). "Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity." *Am J Epidemiol* 157(11): 1015-1022.
- van der Mark, M., M. Brouwer, et al. (2012). "Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results." *Environ Health Perspect* 120(3): 340-347.
- Vlaar, A. M., T. de Nijs, et al. (2008). "Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes." *Eur Neurol* 59(5): 258-266.
- von Campenhausen, S., B. Bornschein, et al. (2005). "Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe." *Eur Neuropsychopharmacol* 15(4): 473-490.
- Wagner, H. N., Jr., H. D. Burns, et al. (1983). "Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography." *Science* 221(4617): 1264-1266.
- Walter, U., L. Niehaus, et al. (2003). "Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes." *Neurology* 60(1): 74-77.
- Walter, U., M. Wittstock, et al. (2002). "Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease." *J Neural Transm* 109(2): 191-196.
- Wang, L., Q. Zhang, et al. (2012). "SPECT molecular imaging in Parkinson's disease." *J Biomed Biotechnol* 2012: 412486.

- Whone, A. L., R. L. Watts, et al. (2003). "Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study." *Ann Neurol* 54(1): 93-101.
- Wolters, E. C., C. Francot, et al. (2000). "Preclinical (premotor) Parkinson's disease." *J Neurol* 247 Suppl 2: II103-109.
- Wooten, G. F., L. J. Currie, et al. (2004). "Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(4): 637-639.
- Wszolek, Z. K., B. Pfeiffer, et al. (1995). "Western Nebraska family (family D) with autosomal dominant parkinsonism." *Neurology* 45(3 Pt 1): 502-505.
- Wszolek, Z. K., P. Vieregge, et al. (1997). "German-Canadian family (family A) with parkinsonism, amyotrophy, and dementia - Longitudinal observations." *Parkinsonism Relat Disord* 3(3): 125-139.
- Zanigni, S., G. Calandra-Buonaura, et al. (2011). "REM behaviour disorder and neurodegenerative diseases." *Sleep Med* 12 Suppl 2: S54-58.
- Zecca, L., D. Berg, et al. (2005). "In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage." *Mov Disord* 20(10): 1278-1285.
- Ziemssen, T., G. Fuchs, et al. (2011). "Treatment of dysautonomia in extrapyramidal disorders." *J Neurol* 258(Suppl 2): S339-345.
- Zimprich, A., S. Biskup, et al. (2004). "Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology." *Neuron* 44(4): 601-607.
- Zorzon, M., L. Capus, et al. (2002). "Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy." *Acta Neurol Scand* 105(2): 77-82.

Dynamische Internetadressen:

- <http://www.parsinfosource.com> [letzter Zugriff 04.07.2014]
- <http://www.trend-studie.de> [letzter Zugriff 04.07.2014]
- <http://www.aragoninvestiga.org/tag/neurologia/> [letzter Zugriff 04.07.2014]

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit ist Teil der PMPP-Studie, die unter der Leitung von Prof. Dr. Daniela Berg an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt wird. Im Rahmen dieser Studie wurden neben den Untersuchungen, die in dieser Arbeit berücksichtigt wurden, zahlreiche andere Tests durchgeführt. Aufgrund des großen Umfangs der Untersuchungen und des Untersuchungsdesigns führte die Promovendin die Untersuchungen der Probanden nicht alleine durch. Fünf weitere Doktoranden (Christian Bohrmann, Katharina Müller, Natalie Philipp, Friedrich Pieper und Katharina Greulich) waren an den Testungen beteiligt. Von Januar 2009 bis Dezember 2010 wurden im Rahmen der Erst- und Verlaufsuntersuchung 51 Probanden (16 Parkinsonprobanden, 14 Kontrollen und 21 Hochrisikoprobanden) mit einem je zweitägigen Assessment untersucht, somit wurden über zwei Jahre (Erst- und Verlaufsuntersuchung) 102 Untersuchungen an jeweils zwei Tagen durchgeführt.

Der Promovendin fielen dabei Aufgaben der Organisation und Einbestellung von ungefähr 17 Probanden für jeweils zwei Untersuchungstage pro Proband zu. So war sie für die Organisation des Tagesablaufs und die Betreuung vor Ort für diese Teilnehmeranzahl eigenständig verantwortlich. Des Weiteren wurden die Anamnese (auch Depressionsanamnese), die Blutentnahme, die neuropsychologische Testung, die Bewegungsanalyse und die Geruchstests von der Promovendin selbstständig durchgeführt.

Die Promovendin führte die Teilnehmer in die Handhabung des Langzeit-Accelerometers und die ambulante Schlafelektroenzephalographie ein und stand den Probanden für Fragen jederzeit telefonisch (auch nachts) zur Verfügung. In Ausnahmefällen wurden ebenfalls Hausbesuche bei den Personen mit schwerwiegenden Problemen durchgeführt. Für die klinische Untersuchung sowie die bildgebenden Verfahren, die [¹²³I]FP-CIT SPECT und das MRT, stand erfahrenes Fachpersonal der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung, das durch die Promovendin über anstehende Untersuchungen informiert wurde. Sie war dafür verantwortlich den Probanden am Morgen der [¹²³I]FP-CIT SPECT Untersuchung 30 Tropfen des Schilddrüsenblockers Irenat[®] zu verabreichen. Zusätzlich war sie bei der Rekrutierung neuer Probanden in die Hochrisikokohorte beteiligt. Sie war für die korrekte Dokumentation der Untersuchungen und das Überprüfen der Daten auf Vollständigkeit

verantwortlich. Zusätzlich wurden von der Verfasserin dieser Doktorarbeit von 24 Datensätzen die komplette Bewegungsanalyse mit Hilfe des Programms VICON NEXUS® 2009 gesichtet und ausgewertet. Frau Dr. sc. nat. Valerie Treyer, tätig in der Nuklearmedizin am Universitätsspital Zürich, wurde von der Firma Johnson & Johnson mit der Datenanalyse der SPECT-Daten beauftragt. Die ausgewerteten Basisdaten der SPECT-Untersuchungen hat die Promovendin zur Durchführung weiterer Korrelationen erhalten. Diese Korrelationen der SPECT-Daten wurden von der Promovendin selbstständig berechnet (Differenzwerte der Erst- und Verlaufsuntersuchung sowie Korrelationen mit klinischen Markern).

Weitere aktuell bekannte Doktorarbeiten sind aus dem Untersuchungszeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2010 aus dieser Studie hervorgegangen. Keine dieser Doktorarbeiten hat die striatalen oder extrastriatalen Parameter mit in der Arbeit aufgeführt, wie es in der vorliegenden Arbeit erfolgte. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch die Promovendin. Die vorliegende Arbeit wurde von der Promovendin selbstständig ohne externe Hilfe und mit den angegebenen Quellen verfasst.

Christian Bohrmann: „Transkranieller Ultraschall und dreidimensionale Bewegungsanalyse zur Identifikation einer Risikogruppe für Morbus Parkinson“

Katharina Müller: „Analyse charakteristischer Merkmale in der prämotorischen Phase von Morbus Parkinson“

Natalie Philipp: „Die REM-Schlafstörung als Früh- und Progressionsmarker der Parkinsonerkrankung“

Die PMPP-Studie wurde auch nach 2010 ohne Beteiligung der Promovendin weitergeführt. Daraus sind folgende Doktorarbeiten entstanden:

Sebastian Kleinhans: „Quantifikation von Bewegungsstörungen in der Frühphase des Morbus Parkinson“

Barbara Brändle: „Beschreibung der Ausprägung und Veränderung klinischer Marker der Parkinson-Erkrankung von Patienten im Frühstadium und Probanden mit Hochrisikoprofil“

8 Danksagung

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Ich möchte mich besonders bei Frau Prof. Daniela Berg bedanken, die mich mit ihrer warmherzigen Art als motivierte Ärztin und Forscherin beeindruckt. Durch sie bekam ich einen faszinierenden Einblick in das Themengebiet und sie stand mir jederzeit mit Rat und motivierenden Worten zur Seite.

Ich danke Frau Dr. Inga Liepelt-Scarfone für ihren unermüdlichen persönlichen Einsatz, mich in allen Phasen dieser Arbeit zu begleiten, von der Planung über die Durchführung und die Auswertung. Danke für deine wertvollen Ratschläge und Ideen.

Mein herzlicher Dank gilt allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern sowie deren Angehörigen, die uns ihr Vertrauen schenkten, sich für das Projekt zur Verfügung stellten und mit großer Begeisterung und Motivation daran mitwirkten.

Gedankt sei weiter dem gesamten Ärzteteam sowie allen Studienassistentinnen und Mitarbeiterinnen der Neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen. Danke für die gute Zusammenarbeit bei der Rekrutierung der Probanden, der klinisch-neurologischen Untersuchung und der freundlichen Unterstützung bei der Organisation des Untersuchungsablaufs.

Ich möchte mich bei meinen Mitdoktoranden bedanken. Wir waren ein sehr gutes Team und haben uns in jeder Phase gegenseitig unterstützt und motiviert.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, meinem Bruder, meinem Partner und meinen besten Freunden für ihre immer vorhandene Unterstützung und den Glauben an mich während des Studiums und der Promotion.