

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Tübingen

Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit
Poliklinik

Die Betrachtung der vagalen, somatosensorisch evozierten
Potentiale in einer Parkinsonrisikopopulation mit Mild
Parkinsonian Signs - ein Vergleich mit den Prodromalmarkern
Hyposmie und Obstipation in der Früherkennung der Parkinson-
Krankheit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Harke, Franziska

2020

Dekan/Dekanin (komm.):

Professor Dr. D. Wallwiener

1. Berichterstatter/Berichterstatterin:

Professor Dr. A. J. Fallgatter

2. Berichterstatter/Berichterstatterin:

Professor Dr. T. Gasser

ggf. 3. Berichterstatter/Berichterstatterin:

Tag der Disputation:

11.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Motivation	6
1.2 Parkinson-Krankheit	7
1.2.1 Einblick in die Parkinson-Krankheit	7
1.2.2 Aggregation von alpha-Synuklein in der Pathogenese der Parkinson-Krankheit	11
1.2.3 Parkinson-Krankheit als Multisystemerkrankung	14
1.3 Anatomie des Nervus vagus	17
1.4 Erläuterung der Vagus-somatosensorisch evozierten Potentiale	19
1.5 Entwicklung der Methode zur Messung der VSEP	20
1.6 Prodromalphase der Parkinson-Krankheit	23
1.6.1 Erläuterung der Prodromalphase	23
1.6.2 Nicht-motorische Symptome in der Prodromalphase	25
1.6.3 Verlust der Riechfunktion	26
1.6.4 Obstipation als prämotorischer Marker der Parkinson-Krankheit	32
1.7 MPS-Diagnose	37
1.8 Hypothesen und Fragestellungen	40
2 Material und Methoden	40
2.1 TREND-Studie	40
2.1.1 Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neuro-Degeneration	41
2.2 Messinstrumente	43
2.2.1 Messung der VSEP	43
2.2.2 MPS-Score	48
2.2.3 Sniffin´Sticks und Sniffin´Sticks Score	49
2.2.4 Anamnese zur Obstipation	50
2.3 Stichproben	50
2.3.1 Gesamtstichprobe der TREND-Studie	50
2.3.2 Selektierte Stichprobe aus der TREND-Kohorte	52
2.4 Statistische Analyse	57
3 Ergebnisse	58
3.1 Deskriptive Statistik	59
3.1.1 Verteilung der Kategorie 3 zum Ausschluss von der Datenanalyse	59
3.1.2 VSEP Kategorien und MPS-Score	59
3.1.3 MPS-Score in den Ableitungen C4-F4 und Fz-F4	60
3.1.4 Sniffin´Sticks-Score in den Ableitungen C4-F4 und Fz-F4	62
3.1.5 Verteilung von Hyposmie als mögliches Prodrom	63
3.1.6 Verteilung von Obstipation als mögliches Prodrom	66
3.2 Datenanalyse der VSEP nach der Ableitung C4-F4	68
3.2.1 Untersuchung auf Normalverteilung unter Nutzung des Kolmogorov-Smirnov-Test	68
3.2.2 Datenanalyse der Datensätze der Ableitung C4-F4	69
3.2.3 Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho in der Ableitung C4-F4	82
3.2.4 Bonferroni-Korrektur in der Ableitung C4-F4	84
3.3 Datenanalyse der VSEP nach der Ableitung Fz-F4	85
3.3.1 Untersuchung auf Normalverteilung unter Nutzung des Kolmogorov-Smirnov-Test	85

3.3.2	Datenanalyse der Datensätze der Ableitung Fz-F4.....	86
3.3.3	Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho in der Ableitung Fz-F4	99
3.3.4	Bonferroni-Korrektur in der Ableitung Fz-F4	101
3.4	<i>Mittelwerte der VSEP Latenz in der Stichprobengruppen.....</i>	<i>102</i>
3.5	<i>Abbildungen der VSEP der Stichprobengruppen.....</i>	<i>106</i>
4	Diskussion	113
4.1	<i>Diskussion der Ergebnisse.....</i>	<i>113</i>
4.2	<i>Limitationen</i>	<i>123</i>
4.2.1	Auswertbarkeit der Daten	123
4.2.2	VSEP-Methode	124
4.2.3	Sniffin` Sticks	125
4.3	<i>Ausblick.....</i>	<i>125</i>
5	Zusammenfassung.....	127
6	Anhang A.....	129
6.1	<i>Boxplots für die Stichprobe mit MPS-Diagnose</i>	<i>129</i>
6.2	<i>Boxplots für die Stichprobe mit einem MPS-Score <4, ≥4 und Kontrollgruppe</i>	<i>133</i>
6.3	<i>Boxplots für die Stichprobe mit Hyposmie.....</i>	<i>138</i>
6.4	<i>Boxplots für die Stichprobe mit Obstipation.....</i>	<i>143</i>
7	Anhang B.....	148
7.1	<i>Boxplots für die Stichprobe mit MPS-Diagnose</i>	<i>148</i>
7.2	<i>Boxplots für die Stichprobe mit einem MPS-Score <4, ≥4 und Kontrollgruppe</i>	<i>152</i>
7.3	<i>Boxplots für die Stichprobe mit Hyposmie.....</i>	<i>156</i>
7.4	<i>Boxplots für die Stichprobe mit Obstipation.....</i>	<i>161</i>
8	Anhang C.....	166
9	Literaturverzeichnis.....	169
10	Tabellenverzeichnis.....	176
11	Abbildungsverzeichnis.....	179
12	Erklärung.....	180

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
Da-T-Scan	Dopamin-Transporter-Scan
EEG	Elektroenzephalographie
EP	evoziertes Potential
F	F-Wert
FU 2	Follow Up 2
HAAS	Honolulu Asia Aging Study
H&Y	Hoehn and Yahr Scale
Hyp-Gruppe	Gruppe mit Hyposmie
ILB	Initialer Lewy-Körperchen Befall
KG	Kontrollgruppe
M	Mittelwert
mA	Miliampere
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDS	The International Parkinson and Movement Disorder Society
MDS-UPDRS-III	Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale III
MPS	Mild Parkinsonian Signs
MPS-Gruppe	Gruppe mit Mild Parkinsonian Signs
MPS \geq 4-Gruppe	Gruppe mit Mild Parkinsonian Signs und einem MPS-Score \geq 4
ms	Milisekunden
N	Anzahl
NMS	nicht-motorische Symptome
OP-Gruppe	Gruppe mit Obstipation
p	P-Wert
r	Effektstärke nach Cohen d (1992)
RBD	Rapid Eye Movement sleep Behaviour Disorder
REM	Rapid Eye Movement
r(s)	Korrelationskoeffizient nach Spearman Rho
SD	Standardabweichung
SN	Substantia nigra
SPECT	single-photon emission computed tomography
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren für Neurodegeneration
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VSEP	Vagale somatosensorisch evozierte Potentiale
Z	Z-Wert
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Motivation

Die Parkinson-Krankheit ist eine häufige Erkrankung, die vorwiegend die ältere Bevölkerung betrifft. Sie zeigt sich klinisch nicht nur mit der typischen Symptomtrias, sondern auch mit einem breiten Symptomkomplex. Ursächlich steht die Degeneration von spezialisierten Nervenzellen, den dopaminbildenden Neuronen der Substantia nigra, im Vordergrund, in denen sich postmortem Lewy-Körperchen im Hirngewebe finden lassen. Diese Arbeit befasst sich insbesondere mit dem Aspekt, die Parkinson-Krankheit als Multisystemerkrankung zu betrachten und aufzuzeigen, wie die Funktionsstörung über den Untergang von Nervenzellen zustande kommt und welche Auswirkungen sie auf die beteiligten Funktionsbereiche ausüben. Es bietet sich ein Überblick über das histopathologische Korrelat der Parkinson-Krankheit wie auch der gefährdeten Gewebetypen. Der Vagusnerv wird in seiner Funktion und Ausbreitung dargestellt, da er sowohl Zielstruktur der hier angewandten Messmethode ist, als auch durch das aggregierte alpha-Synuklein an dem Symptomkomplex Beteiligung erfährt.

Nach heutigem Stand der Forschung ist die Ursache der Erkrankung noch immer unklar (Hacke, 2016, S.591) [1]. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus. Die derzeitig angewandte Diagnostik erkennt die Parkinson-Krankheit erst im fortgeschrittenen Stadium, wenn die dopaminergen Neurone schon irreversibel geschädigt wurden und die Therapie nur symptomatisch lindern kann (Hacke, 2016, S.593/594) [1, 2]. Die Erkrankten verlieren zunehmend ihre motorischen Fähigkeiten, die sie im Krankheitsverlauf auch die Selbstständigkeit im Alltag kostet und sie zu abhängigen Pflegebedürftigen macht. Der Verlust der Motorik schränkt ebenso die Kommunikationsfähigkeit ein, sowohl sprachlich als auch mimisch, und die Erkrankten werden bei erhaltener Kognition zunehmend kommunikationsunfähig. [3].

Das Wissen um die Krankheitsentstehung und das Erkennen frühzeitiger Auffälligkeiten birgt die Möglichkeit diese Krankheit früher therapieren zu können, bevor es zur irreversiblen Neurodegeneration und zum Zelluntergang kommt. Es wäre der Versuch, die Parkinson-Krankheit in ihrem Fortschreiten aufzuhalten oder zu verlangsamen, um die motorischen Funktionen zu erhalten und die Eigenständigkeit der Betroffenen zu bewahren [2]. Studien haben gezeigt, dass der Parkinson-Krankheit eine Prodromalphase von mindestens vier bis fünf Jahren vorausgeht, bevor sich motorische

Einschränkungen manifestieren [4-6]. Die Symptome der Prodromalphase umfassen u.a. den Verlust des Riechvermögens, chronische Obstipation, REM-Schlafstörungen ect. und Veränderungen im Hirnstamm [7, 8]. Die neuronalen Schäden, die diesen Symptomen zugrunde liegen, scheinen mehrere Bereiche des Zentralen Nervensystems zu betreffen. Parvizi et al. (2001) haben belegt, dass die Hirnstammveränderungen infolge neurodegenerativer Prozesse auch die Kerne des Nervus vagus betreffen [9]. Diese Veränderungen konnten mit der Methode der Vagus somatosensorisch evozierten Potentiale (VSEP) anhand auffälliger Potentiale bei Patienten mit der Alzheimer-Krankheit [10, 11] und bei Parkinson-Patienten [12] gemessen werden.

Die Vagus-Methode wurde schon mehrfach im Rahmen einer möglichen Früherkennungsdiagnostik für neurodegenerative Erkrankungen untersucht. Diese Arbeit soll dies weiterführen und Erkenntnisse über eventuelle Auffälligkeiten im Vergleich mit anderen Prodromalmarkern bringen.

1.2 Parkinson-Krankheit

1.2.1 Einblick in die Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit ist die zweithäufigste Erkrankung, die mit Neurodegeneration im hohen Alter einhergeht. In Mitteleuropa sind 100 bis 200 Menschen pro 100.000 Einwohner an der Parkinson-Krankheit erkrankt. In 20 bis 25% der Fälle haben die Betroffenen einen Verwandten ersten Grades, der ebenfalls betroffen war (Hacke, 2016, S.590) [1]. Der mittlere Erkrankungsbeginn liegt im Alter von 55 Jahren (Hufschmidt et al., 2009, S.287) [13]. Das Alter ist der größte Risikofaktor der Parkinson-Krankheit und die Prävalenz steigt mit zunehmenden Alter an [14]. Eine Tatsache, die in einer „überalternden“ Gesellschaft nicht unerheblich ist. Bei den 60 Jährigen ist 1% betroffen. Der Anteil an Parkinsonerkrankten bei den 80 Jährigen beträgt 3%. Die Inzidenz an Neuerkrankungen steigt weiter an bis zum 90.Lebensjahr (Hufschmidt et al., 2009, S.287) [13].

Klinisch zeigt sich die Parkinson-Krankheit hauptsächlich in der Einschränkung der motorischen Funktionen, die als Folge eines Mangels des Neurotransmitters Dopamin auftreten. Die Ursache dafür liegt in dem Zelluntergang der dopaminergen Neuronen, jenen neuromelaninhaltigen Nervenzellen in der Substantia nigra der Pars compacta, im Mittelhirn und den Projektionsneuronen, die ins Putamen ziehen [15]. Therapeutisch

erfolgt vor allem eine Substitution des fehlenden Dopamins. Die Wirkung ist rein symptomatisch, da bisher weder die Krankheitsursache behoben noch der Progress der Parkinson-Krankheit aufgehalten werden kann. Die Kardinalsymptome kennzeichnen den motorischen Funktionsverlust. Der Ruhetremor, meist einseitig beginnend, ist ein hochfrequentes Schütteln der Hände im Ruhezustand. Der Tremor tritt gelegentlich zusätzlich als Haltetremor auf. Der Rigor zeigt eine Versteifung an Rumpf und allen Extremitäten einschließlich der großen Gelenke, dem der natürliche Bewegungsfluss abhandengekommen ist und die im Fortschreiten immer mehr Hilfe von anderen Mitmenschen erfordert. Ebenso steht die Akinese oder Bradykinese für eine verlangsamte und herabgesetzte Beweglichkeit des gesamten Körpers. Die posturale Instabilität verursacht vor allem eine Störung der Körperhaltung und eine Veränderung im Gangbild, den typischen kleinschrittigen, nach vorn gebeugten Gang, dem ein stark erhöhtes Sturzrisiko innewohnt [15]. Dieser sogenannte akinetisch-rigide Typ, der schon früh eine posturale Instabilität entwickelt, verläuft deutlich schneller progredient als die anderen Verlaufsformen der idiopathischen Parkinson-Krankheit. Die Einteilung der Subtypen richtet sich danach, welches der Kardinalsymptome vorhanden ist und in welcher Ausprägung es auftritt. Der Schweregrad der Parkinson-Krankheit wird vor allem anhand der motorischen Einschränkungen beurteilt. Dafür werden die Hoehn and Yahr-Scale klinisch angewendet, während die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [16] besonders als Verlaufskontrolle in Studien und zur Beurteilung von Therapieerfolgen genutzt werden, da sie die Fähigkeiten in den Alltagsaktivitäten ganzheitlich abbildet (Hacke,2016,S.593) [1].

Neben den Kardinalsymptomen sind es besonders die autonomen Funktionsstörungen, welche die Parkinson-Krankheit begleiten und den Patienten viel Lebensqualität nehmen. Dabei geht es um ein vielschichtiges Bild der Symptome aus nahezu allen Lebensbereichen, in denen sie Einschränkungen fordern. Alle Parkinsonpatienten sind zu einem gewissen Anteil davon betroffen. Im Kardiovaskulären System äußern sich häufig Probleme der orthostatischen Dysregulation, die auch sekundär zu Verletzungen durch Stürze führen können [17]. Im Bereich des Gastrointestinaltrakts kommt es regelmäßig zu Schluckstörungen, Hypersalivation durch einen reduzierten Schluckvorgang, Obstipation und Defäkationsproblemen. Beim Harntrakt kommen Harnentleerungsstörungen, Nykturie und Dranginkontinenz dazu. Charakteristisch sind

auch Thermoregulationsstörungen, Hyperhidrose, Störungen der Pupillenmotorik und sexuelle Dysfunktionen. Die autonomen Funktionsstörungen verstärken sich, wenn klinisch schon motorischen Bewegungseinschränkungen oder eine Schlafstörung mit Verlust des Tag-Nacht-Rhythmus vorhanden sind. Ebenso wenn es zu Depressionen, kognitiven Einschränkungen oder psychiatrischen Auffälligkeiten kommt. Eine besondere Disposition für autonome Funktionsstörungen haben Parkinsonpatienten im höheren Alter, mit dem ansteigenden Schweregrad der Parkinson-Krankheit und mit der ansteigenden Dosis an dopaminergen Medikamenten [17]. Die aktuellen Therapiekonzepte ermöglichen mithilfe einer guten medikamentösen Einstellung eine annähernd normale Lebenserwartung mit jedoch im Verlauf zunehmend ausgeprägter Pflegebedürftigkeit (Hacke, 2016, S.593) [1]. Der Verlauf der Parkinson-Krankheit zeigt interindividuell große Unterschiede. Die Symptomatik nimmt progredient zu bis die Patienten dann nach einem Krankheitsverlauf von ungefähr 20 Jahren pflegebedürftig werden. Die motorischen Fähigkeiten werden durch die Neurodegeneration weitestgehend abgebaut. Die Betroffenen versterben an einer Pneumonie verursacht durch die Aspiration von Nahrung wegen einer Schluckstörung oder als Folge der Bettlägerigkeit (Hacke, 2016, S.591ff) [1]. Low et al. (2015) haben in einer Studie die Kosten für das britische Gesundheitssystem erhoben, die durch Krankenhausaufenthalte von Parkinsonpatienten im Zeitraum von 2009 bis 2013 zustande kamen. Die Daten stammen aus den English Hospital Episode Statistics und geben einen Überblick über die Anzahl und Begründungen von Krankenhauseinweisungen, Verweildauer und Mortalitätsrate von Parkinsonpatienten im Krankenhaus. In den vier Jahren kam es zu 324.055 Krankenhauseinweisungen durch 182.859 Parkinsonpatienten. 72% dieser Krankenhausaufenthalte waren nicht-elektiv, d.h. ungeplant oder notfallbedingt. Bei der Kontrollgruppe ohne Parkinson-Krankheit waren es 40%. Die Einweisungsgründe waren Pneumonie mit 13,5% (Kontrollgruppe 7%) und die Parkinson-Krankheit selbst mit 9,4%. Die Patienten, die an der Parkinson-Krankheit litten, wurden in 9,2% der Fälle mit einem Harnwegsinfekt eingewiesen aufgrund autonomer Dysfunktion mit Harnentleerungsstörungen. 4,3% der Einweisungsgründe entfielen auf Parkinson-Patienten mit Hüftfrakturen, die durch die Veränderungen in der Körperhaltung und im Gangbild ein höheres Sturzrisiko tragen. Im Gegenzug wurden die Patienten der Kontrollgruppe in 2,9% der Fälle mit einem

Harnwegsinfekt eingewiesen. In der Kontrollgruppe erlitten 1,6% der Patienten eine Hüftfraktur. Die Verweildauer im Krankenhaus war bei den Parkinsonpatienten länger als bei der Kontrollgruppe. Häufig folgte nach der Krankenhauseinweisung eine Aufenthaltsdauer von drei Monaten und mehr [18]. Das Bundesamt für Statistik hat im Jahr 2016 45.380 Krankenhausaufenthalte mit der Diagnose primäres Parkinson-Syndrom in Deutschland vermerkt. Der Großteil der Patienten (N=25.240) waren im Alter zwischen 60 und 95 Jahren, wobei insbesondere Menschen in den Altersspannen 70 bis 75 Jahren (N=8168) und 80 bis 85 Jahren (N=8119) betroffen waren. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus lag bei Patienten im Alter von 50 bis über 95 Jahren zwischen 11,6 und 13,8 Tagen, wobei keine Angaben zur der Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte oder Behandlungsanlässe neben dem Parkinson-Syndrom, noch die Anzahl von Neuerkrankungen, erfasst wurde [19].

In der Forschung arbeitet man seit Jahrzehnten daran, Erkenntnisse über den Ursprung der Parkinson-Krankheit zu bekommen. Die Erkrankung selbst ist allgemein gut bekannt. Auch das histopathologische Korrelat der Parkinson-Krankheit, das aggregierte alpha-Synuklein, das sich im dafür empfindlichen Gewebe einlagert und die Schädigung bewirkt. Es gliedert die Parkinson-Krankheit in die alpha-Synukleinopathien ein. Neben der idiopathischen Form der Parkinson-Krankheit existiert eine genetische Variante, die sowohl autosomal-dominant als auch autosomal-rezessiv vererbt wird [15]. 2015 hat die International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) neben der Goldstandard-Definition neue Kriterien erlassen, die zu Forschungszwecken in Hinblick auf das Prodromalstadium der Parkinson-Krankheit Anwendung finden sollen, um Möglichkeiten in Richtung Neuroprotektion, Reduktion des Krankheitsausmaß und frühzeitige Therapien zu entwickeln. Die Forschungserkenntnisse des letzten Jahrzehnts unterstreichen die Bedeutung der nicht-motorischen Symptome, die im Prodromalstadium zutage treten. Neurologische Auffälligkeiten als Frühsymptome, die auftreten bevor sich die Parkinson-Krankheit manifestiert. Diese neuen Kriterien zeigen die Komplexität und Heterogenität dieser Erkrankung, die häufig diffus in Verbindung mit Demenz auftritt und deren unterschiedliche Erkrankungswege auch Unterschiede im histopathologischen Korrelat nachweisen [20-22].

1.2.2 Aggregation von alpha-Synuklein in der Pathogenese der Parkinson-Krankheit

Die histopathologische und biochemische Veränderung des physiologisch vorkommenden alpha-Synuklein ist die führende Pathologie der Parkinson-Krankheit, die zu Funktionsstörungen im neuronalen Gewebe führt. Dieser Funktionsverlust als Neurodegeneration ist bedeutend für die Methode der VSEP und für die Entwicklung der Prodromi Hyposmie und Obstipation, die im Verlauf der Einleitung beschrieben werden.

Synukleine sind kleine, lösliche Proteine, die im physiologischen Zustand ungefaltet sind und besonders im Gewebe von Nervenzellen und bei bestimmten Tumorarten vorkommen. Es werden drei Formen dieser Proteine unterschieden: alpha-, beta- und gamma-Synuklein. Alpha-Synuklein gilt als pathologische Ursache für einige neurodegenerative Erkrankungen, die auch als Alpha-Synukleinopathien beschrieben werden. Dazu zählen die genetische und die idiopathische Parkinson-Krankheit, die Lewy Body Demenz, die Multisystematrophie und die Neurodegeneration mit zerebraler Eisenakkumulation [23]. Das Protein alpha-Synuklein besteht aus 140 Aminosäuren und reichert sich in den Nervenzellen an. Es kommt als präsynaptisches Protein in den terminalen Nervenendigungen vor. Die Veränderungen im Stoffwechsel der alpha-Synukleinproteine führen zu Ablagerung und Akkumulation. Die Anhäufung an alpha-Synuklein kann nicht abgebaut werden und beginnt Schäden zu verursachen und Funktionsstörungen herbei zu führen [24].

Die Erkenntnisse aus u.a. molekularbiologischen, biochemischen, neuropathologischen und neurophysiologischen Studien zeigen, dass alpha-Synuklein posttranslational modifiziert wird [25, 26]. Mithilfe einer Massenspektrometrie und immunhistochemischer Antikörperanalyse wiesen Fujiwara et al. (2002) nach, dass ungefähr 90% des aggregierten, unlöslichen alpha-Synuklein in Lewy Körperchen und degenerierten Nervenzellen an der Aminosäure Serin an der Position 129 phosphoryliert ist. Vergleichsweise kommt diese Phosphorylierung an Serin-129 nur in 4% des gesamten alpha-Synukleins im Gehirn vor [25]. Bei dem Vorgang der Phosphorylierung wird das energiereiche Phosphat von ATP auf eine OH-Gruppe am Serin übertragen und bewirkt eine Ladungsänderung. Das Serinphosphat fungiert nun als Schalter, der

die Enzymaktivität in einem Intermediärstoffwechsel vergleichsweise an- und ausschalten kann (Schartl et al., 2009, S. 61) [27].

Im physiologischen Zustand geht alpha-Synuklein eine Wechselwirkung mit den Membranphospholipiden und der Phospholipase D2 ein. Die Phosphorylierung hemmt dieses Zusammenspiel und begünstigt, wenn sie in ausreichend hoher Konzentration vorkommt, die Ausfällung von alpha-Synuklein. Diese Anhäufung von unlöslichem alpha-Synuklein akkumuliert, bildet Fibrillen aus und formt lange Ketten, die Oligomere.

Der Pathomechanismus der Parkinson-Krankheit schreitet voran [25]. Diese Oligomere an alpha-Synuklein, die Fibrillen und Aggregate bilden, entstehen im Verlauf eines fehlerhaften intrazellulären Metabolismus und einer Störung im Vesikeltransportsystem. Eine zytotoxische Wirkung dieser Metabolite ist anzunehmen [28]. Hasegawa et al. (2002) zeigten zudem, dass nahezu die gesamte Masse des phosphorylierten alpha-Synukleins mit Ubiquitin in Mono- und Diubiquitinierung konjugiert war. Ubiquitin besitzt eine Signalwirkung und markiert aggregierte und falsch gefaltete Proteine [26]. Diese Signalfunktion übt Ubiquitin als Monoubiquitin aus, während es als Polyubiquitin den Abbau von degradierten Proteinen initiiert. Die Phagozytose wird durch die Proteasomen durchgeführt (Schartl et al., 2009, S. 68) [27].

Sugeno et al. (2008) kommen zu der Annahme, dass die Phosphorylierung an Serin-129 einen zytotoxischen Effekt bewirkt. Dem phosphorylierten alpha-Synuklein folge eine Stress-induzierte ungefaltete-Proteinantwort, die den Abbau falsch gefalteter Protein einleiten soll. Eine Störung dieser ungefalteten Proteinantwort wäre bei neurodegenerativen Erkrankungen durchaus denkbar. Der Mechanismus, der dazu führt, dass aggregiertes alpha-Synuklein über die Zellreaktionen der ungefalteten-Proteinantwort eine Neurodegeneration vorantreibt, ist bislang noch unbekannt. Ebenso fraglich ist, inwieweit die Phosphorylierung an Serin-129 die Bildung von Lewy Körperchen bedingt. Es wurde nur gezeigt, dass mehr als 90% der Lewy Körperchen alpha-Synuklein enthalten, das an Serin-129 phosphoryliert ist [29]. Histopathologisch sind Lewy Bodies oder Lewy Körperchen das charakteristische Merkmal der Parkinson-Krankheit und u.a. der durch Lewy Körperchen induzierten Demenz (LBD). Sie wurden 1912 von Frederich Lewy erstmals beschrieben. Lewy Körperchen sind runde Einschlußkörperchen im Zytoplasma des betroffenen Gewebes, die histologisch durch

ihren eosinophilen Kern und einem abgeblassten Halo auffallen. Sie bestehen aus alpha-Synuklein, Ubiquitin, Neurofilament und anderen Proteinen wie Hitzeschockproteine, die durch oxidativen Stress induziert werden und Entzündungsreaktionen hervorrufen können [30-32]. Das ist im hohen Maße auffällig. Die Anzeichen für den zellulären Stress deuten auf eine besondere Anfälligkeit für pathologische Prozesse durch aggregiertes alpha-Synuklein hin. Die Lewy Körperchen reichern sich besonders im Hirnstamm und dort in den neuromelaninhaltigen Kernen an, wie auch in den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta im Striatum und führen dort zu einer Funktionsstörung [31].

Power et al. (2015) kommen aufgrund ihrer Studienergebnisse zu der Annahme, dass die Lewy Körperchen selbst eine zytotoxische Wirkung innehaben. Das alpha-Synuklein in den Lewy Körperchen verursache schwere Schäden an den Kernen der Mitochondrien im betroffenen Gewebe und würde den Zelluntergang herbeiführen. In der immunhistochemischen Antikörperanalyse zeigte sich bei der anfänglichen Bildung von Lewy Körperchen eine Aggregation von alpha-Synuklein im Zytoplasma der Nervenzelle. Im weiteren Prozess kam es zu Veränderungen an den Mitochondrien, deren Zellkerne sich verkrümmten bis das Kernmaterial austrat. Um das herausgelöste Kernmaterial wurde eine weitere Anlagerung von alpha-Synukleinaggregaten beobachtet. Es deutet eine hohe Affinität zur Zellkern-DNS an. Diese DNS-Schäden an den Mitochondrien führen zu einer reduzierten Energieversorgung der Nervenzelle und zu einer gestörten Proteinbiosynthese. Als Folge kann eine fehlerhafte Entsorgung von unbrauchbaren Zellbestandteilen auftreten, die zur Zelldegeneration und zum Zelltod der Neuronen führt. Dieser degenerative Prozess, insbesondere in der Substantia nigra, könnte dem Pathomechanismus der Parkinson-Krankheit zugrunde liegen [28].

Die Pathogenese des alpha-Synukleins wird vielseitig erforscht. Chu und Kordower (2007) zeigten, dass die Verteilung von alpha-Synuklein in den Nervenzellen altersabhängig ist und einer Umverteilung folgt. Mit höherem Alter zeigten sich ansteigende intrazelluläre Konzentrationen an nicht-aggregiertem alpha-Synuklein in den Neuronen der Substantia nigra bei Menschen und Primaten. Das alpha-Synuklein kam dabei größtenteils auch in den Somata der Nervenzelle vor, wobei es physiologisch nur in den Axonen zu finden sei. Diese Hochregulation von alpha-Synuklein ist an ein reduziertes Vorkommen der Tyrosinhydroxylase angepasst, das Enzym, das die

Proteinbiosynthese von Dopamin katalysiert. Alpha-Synuklein wäre somit auch an der Regulation von Dopaminbildung beteiligt [33].

Währenddessen wagen Collier et al. (2016) die Vermutung, dass die Neurodegeneration auch eine Folge des Verlust an physiologischen, nicht-aggregierten alpha-Synuklein sein könnte, da den Nervenzellen eine gewisse funktionale Plastizität verloren ginge. Die Ergebnisse führen die Autoren zu der Annahme, dass das Ausmaß an Neurodegeneration von der Menge des beschädigten alpha-Synuklein bestimmt wird. Eine hohe Konzentration an physiologisch vorkommendem alpha-Synuklein reduziere das Ausmaß der Neurodegeneration [34].

1.2.3 Parkinson-Krankheit als Multisystemerkrankung

Die Studie von Braak et al. (2003) untersuchte die neuropathologische Diagnosestellung der Parkinson-Krankheit anhand von postmortalen Hirngewebschnitten, die immunhistochemisch auf das Vorkommen von alpha-Synuklein-immunopositiven Lewy Neuriten und Lewy Bodies analysiert wurden. Hierzu wurden drei Gruppen der Gewebeproben unterschieden. Die erste Gruppe bestand aus den Hirnschnitten von 41 Probanden, bei denen die Diagnose Parkinson-Krankheit klinisch gestellt wurde. Diese litten entweder unter einem der Kardinalsymptome Tremor oder Rigor, kombiniert mit Hypokinesien und posturaler Instabilität. In jeder einzelnen Probe wurden Lewy Bodies in der Substantia nigra und anderen Prädilektionsstellen gefunden zusammen mit einem hochgradigen Zelluntergang an neuromelaninhaltigen Nervenzellen. In der zweiten Gruppe untersuchten die Autoren die Hirnschnitte von 69 Probanden ohne klinische Parkinsonsymptome. Bei den Ergebnissen zeigten aber auch alle Fälle der zweiten Gruppe Ablagerungen von Lewy Neuriten und Lewykörperchen in einigen betroffenen Neuronen. Braak et al. bewerteten diesen Befund als ein initiales Vorkommen der Parkinsonpathologie, nicht als eine altersgerechte Erscheinung.

Die dritte Gruppe umfasste die Hirnschnitte der Kontrollgruppe aus 58 Probanden, die nach Alter und Geschlecht angeglichen worden war, ohne neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen. In dieser Gruppe wurden keinerlei alpha-Synuklein-Ablagerungen in dem dorsalen motorischen Kern der Hirnnerven IX (Nervus Glossopharyngeus) und X (Nervus Vagus) gefunden.

Bei den Hirngewebschnitten wurde der Hirnstamm eingehend auf Veränderungen untersucht. Insbesondere die folgenden Regionen im Hirnstamm wurden ausgewählt:

Der dorsale motorische Nucleus der Hirnnerven Glossopharyngeus und Vagus und Strukturen im Mark der *Formatio reticularis*, die intermediär-retikuläre Zone, der gigantozellulär-retikuläre Nucleus und der Nucleus raphe magnus, ebenso wie der Coeruleus-Subcoeruleus-Komplex und der Subnucleus posterior der *Substantia nigra pars compacta*. Der dorsale motorische Kern der Hirnnerven IX und X im Hirnstamm war schon bei geringer Menge an alpha-Synuklein-Ablagerungen betroffen und deutet daher auf ein Frühstadium hin. Auch im anterioren olfaktorischen Nucleus wurden bei dieser milden Ausprägung alpha-Synuklein-Einschlüsse gefunden. Der Riechnerv ist demnach ebenso sehr früh beteiligt, verläuft aber hier lokal begrenzt. In den anderen Hirnstrukturen breitet sich der Progress der Parkinsonpathologie weiter aus und sowohl die Einlagerung von alpha-Synuklein-Aggregaten als auch die Neurodegeneration folgen einer festgelegten Reihenfolge. Die graue Substanz des Kortex ist erst in einem weitfortgeschrittenen Stadium mitbeteiligt. Dies zeigt auf, wie unterschiedlich vulnerabel die einzelnen Nervenzelltypen gegenüber alpha-Synuklein-Ablagerungen sind. [35]

Diese Erkenntnisse schufen die Basis für die Stadieneinteilung nach Braak, die sich an den neuropathologischen Befunden orientiert, nicht an der Ausprägung der klinischen Symptome. Die Parkinson-Krankheit unterteilt sich demnach in eine präsymptomatische und eine symptomatische Phase. Die klinische Manifestation wird erst in einem weiter fortgeschrittenen Stadium erreicht.

Aufgrund ihrer Ergebnisse kommen die Autoren Braak et al. zu der Annahme, dass sich die Nervenzellen, die als erstes von den alpha-Synuklein-Ablagerungen geschädigt werden, in der *Medulla oblongata* und im Hirnstamm befinden. Folglich würde die Parkinson-Krankheit ihren Ursprung im Hirnstamm und in der *Medulla oblongata* nehmen, im dorsalen motorischen Nucleus der Hirnnerven IX und X, und sich von dort aus in einem jahrelangen Prozess weiter ausbreiten. Der Schweregrad der Parkinson-Krankheit korreliert mit dem Ausmaß an alpha-Synuklein-Ablagerungen im betroffenen Hirngewebe.

Im Stadium eins wurden alpha-Synuklein Einschlüsse in den Neuronen des dorsalen motorischen Kerns der Hirnnerven IX (*Nervus Glossopharyngeus*) und X (*Nervus Vagus*) gefunden. Lewy Neuriten wurden auch in der intermediär-retikulären Zone in der *Formatio reticularis* gesehen. Diese lokalen alpha-Synuklein-Ablagerungen treten

im Stadium zwei im größeren Ausmaß auf. Ausserdem findet sich in diesem zweiten Stadium ein leichtgradiger Befall des Coeruleus-Subcoeruleus-Komplex. Die Parkinsonpathologie schreitet zum Zentralen Nervensystem aufsteigend fort. Ab dem Stadium drei ist die Substantia nigra pars compacta betroffen. Die Lewy Bodies lagern sich in den neuromelaninhaltigen Neuronen ohne Verlust der Pigmentierung ab. Der Schaden begrenzt sich noch lokal auf die posterolateralen und die postroemediale Subnuclei der Substantia nigra pars compacta. Die Parkinsonpathologie breitet sich im Mittelhirn aus und verläuft weiter zum Frontalhirn im Stadium vier. Der betroffene Mensch wird im Prozess dieses Stadiums von der präsymptomatischen Phase in die symptomatische übergehen. Hier ist der Verlust der neuromelaninhaltigen Neuronen makroskopisch an der Depigmentierung der Substantia nigra sichtbar.

Ab dem Stadium fünf und sechs besteht laut Braak meist schon eine klinische Diagnose der Parkinson-Krankheit. Die Neurodegeneration besteht zu diesem Zeitpunkt auch im Neokortex. Betroffen sind u.a. die höheren sensorischen Assoziationsareale, der präfrontale Kortex und prämotorische Areale im Neokortex [36].

Es konnte gezeigt werden, dass einzelne Nervenzelltypen unterschiedlich anfällig für die Ablagerung von alpha-Synuklein zu sein scheinen. Die Nervenzellen, die im Hirnstamm und in den kortiko-kortikalen Bahnen der Parkinsonpathologie erliegen, gehören zu den Projektionsneuronen. Es sind Nervenzellen, die lange Axone ausbilden, um den Informationsfluss über große Übertragungswege hinweg zu gewährleisten. Entscheidend für ihre hohe Vulnerabilität scheinen die langen, dünnen, unmyelierten Axone zu sein [35]. Die Neuronen der Hirnnerven IX (Nervus Glossopharyngeus) und X (Nervus Vagus) scheinen sehr empfindlich für alpha-Synuklein-Ablagerungen zu sein, da sie zu einem großen Anteil aus Lipofuscin-Granula bestehen [7].

Die Parkinsonpathologie schädigt die Neuronen mehrerer Funktionssysteme des Zentralen Nervensystems und verursacht durch deren Befall einen großen und vielfältigen Komplex an Symptomen, die Parkinson-Krankheit als Syndrom und Folge einer Multisystemerkrankung. Betroffen sind vor allem Areale im Hirnstamm. Durch die Schädigung der Nervi Glossopharyngeus und Vagus kommt es in den viszeromotorischen und somatomotorischen Systemen zu Dysfunktionen. Die Kerngebiete der Formatio reticularis dienen u.a. der Produktion von Neurotransmittern, die autonome Funktionen im Organismus steuern. Der Komplex um den Nukleus

coeruleus reguliert über Projektionsneurone mithilfe des Neurotransmitters Noradrenalin die Erregungsbildung im motorischen System der Kleinhirnrinde. Die Projektionsneurone der Raphekerne ziehen ins limbische System und in andere Hirnstrukturen. Im limbischen System erfolgt die Koordination von Gedächtnis, Lernprozessen und Emotionen und es reguliert das Affektverhalten. Das Riechsystem ist über den Tractus olfactorii mitbetroffen, der Anteile des anterioren olfaktorischen Nukleus mit sich trägt. Der reduzierte Informationsfluss von den sensorischen Assoziationsarealen über das limbische System zum präfrontalen Kortex kann eine verminderte Anteilnahme und Eigeninitiative nach sich ziehen. Als Folge treten der Verlust von Interessen und Persönlichkeitsveränderungen auf [8].

Die Neurodegeneration führt zu einer verminderten Konzentration an Neurotransmittern, die Auswirkungen auf das gesamte Zentrale Nervensystem haben. Neben der geringeren Verfügbarkeit an Dopamin und Noradrenalin, kann ein Mangel an Serotonin aus den Raphekernen eine Depression auslösen (Hacke,2016,S.591) [1]. Eine Reduktion von Acetylcholin aus dem Nucleus basalis Meynert kann die Entstehung einer Demenz herbeiführen (Hacke,2016,S.591) [1].

1.3 Anatomie des Nervus vagus

Der Nervus vagus ist der zehnte der zwölf Hirnnerven. Er ist paarig angelegt, einen in der rechten Hirnhälfte und einen in der linken, ebenso die Kerngebiete. Er nimmt seinen Ursprung in dem zugehörigen Hirnnervenkern, dem Nucleus dorsalis nervi vagi, im Hirnstamm und verläuft weitläufig in den Bereichen von Kopf, Hals, Thorax und Abdomen. Seine Innervation untersteht größtenteils der Funktion des Parasympathikus. Das Kerngebiet des Nervus vagus ist der Nucleus dorsalis nervi vagi, der sich am Boden der Rautengrube in der Medulla oblongata befindet. In diesem Nucleus liegen die präganlionären, parasympathischen Neuronen, die allgemein viszeroeffferente Fasern besitzen. Sie innervieren die glatte Muskulatur der Organe in Thorax und Abdomen und regulieren dort die Sekretion der Drüsen. Das erste Neuron liegt im Nucleus dorsalis nervi vagi und wird im Verlauf der Innervation entweder prävertebral oder am Erfolgsorgan in intramural liegenden Ganglien auf das zweite Neuron umgeschaltet. Der Nervus vagus verlässt den Hirnstamm und tritt durch das Foramen jugulare aus der Schädelbasis aus. Im Kopfbereich hat der Nervus vagus eine besondere Funktion, die nicht durch den Parasympathikus reguliert wird. Hier ziehen allgemein somatoafferente

Fasern von der Peripherie des Kopfes zur Medulla oblongata im Hirnstamm (Schünke et al., 2009,S.116). Die afferenten Neurone enden im Nucleus spinalis nervi trigemini und liefern Informationen über das Schmerz- und Temperaturempfinden im Bereich des Kopfes (Schünke et al., 2009,S.98). Dazu gehören sensible Informationen von den Meningen der hinteren Schädelgrube durch den Ramus meningeus und vom Hautareal hinter dem Ohr und des äußeren Gehörgangs durch den Ramus auricularis. Der Nervus vagus hat nur einen Hautast, den Ramus auricularis nervi vagi (Schünke et al., 2009,S.116). Diesen macht man sich für die Ableitungen der VSEP zunutze. Durch die Stimulation dieses Hautareals auf der Innenseite des Tragus werden über die Afferenzen des Nervus vagus Impulse an den Hirnstamm weitergeleitet. Die pseudounipolaren Ganglienzellen ziehen zum Knotenpunkt des Nervus vagus, dem Ganglion superius jugulare, und enden im Nucleus spinalis nervi trigemini.

Weitere Afferenzen, die zu den Endkernen im Hirnstamm ziehen, sind die allgemein viszeroafferente Fasern, die durch das Ganglion inferius zum Nucleus tractus solitarii verlaufen. Sie leiten Informationen aus der Schleimhaut von Rachen und Kehlkopf weiter. Ebenso wie die Reizimpulse aus den Druckrezeptoren im Aortenbogen und den Chemorezeptoren aus dem Glomus aorticus und aus dem restlichen Thorax und Abdomen. Die allgemein viszeroafferente Fasern enden in der Pars inferior des Nucleus tractus solitarii. In der Pars superior dieses Hirnkerns kommen die speziell viszeroafferente Fasern an und übertragen die Informationen von den Geschmacksknospen auf dem Kehldeckel (Schünke et al., 2009,S.116). Die pseudounipolaren Nervenzellen aus den sensiblen Ganglien werden ohne Umschaltung weitergeleitet (Schünke et al., 2009,S.99).

Die Kerngebiete des Nervus vagus liegen allesamt in der Medulla oblongata und führen ihm die unterschiedlichen Faserqualitäten zu, um seine Funktionen zu ermöglichen. Die speziell viszeroafferente und –efferente Hirnnervenkerne stammen anlagebedingt aus der Entwicklung der Kiemenbogennerve (Schünke et al., 2009, S.98).

Im Halsbereich entspringen die speziell viszeroafferente Fasern dem Nucleus ambiguus. Der Nervus vagus und der Nervus glossopharyngeus, der neunte Hirnnerv, vereinen sich zum Plexus pharyngeus und innervieren den Rachenraum sensibel und motorisch. Sie versorgen die gesamte Rachen- und Kehlkopfmuskulatur für die regelrechte Funktion des Schluckakts (Schünke et al., 2009, S.183). Der linke Nervus

vagus gibt den Nervus laryngeus recurrens als Seitenast ab, der die Öffnung der Stimmritze steuert und unerlässlich für den Vorgang des Atmens und des Sprechakts ist (Schüne et al., 2009, S.117) [37].

Im Thorax bewirken die parasympathischen Fasern des Nervus vagus über den Plexus cardiacus eine Verminderung der Herzfrequenz am Herzen. An der Lunge bewirkt der rechte Nervus vagus eine Erhöhung der Bronchialsekretion und verengt die Bronchien (Schünke et al., 2009, S.64f).

Im Abdomen gilt das Enterische Nervensystem (ENS) als eigenständiger Teil des vegetativen Nervensystems. Die Neuronen vernetzen sich über Ganglien in der Darmwand und bilden autonome Reflexbahnen. Die Darmmotorik wird über die Plexus myentericus und submucosus gesteuert. Der Sympathikus und der Parasympathikus regulieren das ENS und beeinflussen das Ausmaß der Darmmotilität, der Sekretion von Drüsen und die lokale Darmdurchblutung (Schünke et al., 2009, S.67). Der Parasympathikus treibt die Verdauung voran (Schünke et al., 2009, S.65). Die parasympathische Innervation des Darms erfolgt bis zur linken Kolonflexur über den rechten Nervus vagus, dem sogenannten Truncus vagalis posterior. Die Grenze des Innervationsgebiets ist der Cannon-Böhm-Punkt am Ende des Kolon transversum. Der verbleibende Rest des Dickdarms bis einschließlich Rektum wird durch die Nervi splanchnici pelvici aus dem Sakralmark innerviert.

Der Sympathikus innerviert den Darm über die Nervi splanchnici major und minor (Schünke et al., 2009, S.214ff) [38].

1.4 Erläuterung der Vagus-somatosensorisch evozierten Potentiale

Der Nervus vagus liegt mit seinen Hirnnervenkernen in der Medulla oblongata im Hirnstamm, dem Bereich des Zentralen Nervensystems, der laut Studien von Del Tredici und Braak am frühestens von der Parkinsonpathologie geschädigt wird [36].

Es besteht die Möglichkeit über die Reizung eines kleinen Hautareals am äußeren Gehörgang den Nervus vagus zu stimulieren und die Impulse über aufsteigende Nervenbahnen in den Hirnstamm zu schicken. Die somatosensorischen Fasern vermitteln propriozeptive und taktile Informationen und führen sie über afferente Nervenfasern aus der Peripherie dem zentralen Nervensystem zu (Schünke et al., 2009, S.98) [37].

Mithilfe einer bipolaren Elektrode wird ein Stimulusimpuls abgegeben, der die Haut auf der Innenseite des Tragus reizt. Dieser Reiz wird vom Ramus auricularis nervi vagi, dem einzigen Hautast des Nervus vagus, weitergeleitet zum Nukleus spinalis nervi trigemini in den Hirnstamm. Als Reaktion auf den Impuls werden Antwortpotentiale postsynaptisch an den primär sensorischen Kortex gesendet. Diese Potentiale, die VSEP, können als Fernfeldpotentiale mit EEG-Elektroden an der Kopfhaut abgeleitet werden [39, 40]. Der elektrische Reiz wird synchronisiert abgegeben und löst gut synchronisierte afferente Impulswellen und Antwortpotentiale aus, die über den kortikalen Projektionsarealen abgeleitet werden können. Die fünf EEG-Elektroden (Fz,F3,F4,C3,C4) werden nach dem international standardisierten 10-20-System für EEG [41] auf der Kopfhaut fixiert, um die evozierten Potentiale abzuleiten. Die Potentiale werden an vier Elektrodenpositionen aufgezeichnet: C3-F3, C4-F4, Fz-F3, Fz-F4 und bilden dabei drei Peaks aus, zwei Positive (P1, P2) und ein Negativum (N1), die eindeutig voneinander abgrenzbar sein müssen. Alle Peaks sollen in einem Intervall zwischen 1ms und 6ms nach dem Stimulus auftreten [39], wobei die einzelnen Peaks ihren eigenen zeitlichen Rahmen haben (P1 zwischen 1,7 und 4,0ms, N1 zwischen 3,0 und 6,0ms und P2 zwischen 4,0 und 8,0ms) [11]. Die evozierten Potentiale werden nach charakteristischen Kriterien wie Form, Amplitude und besonders der Latenz beurteilt (Hacke, 2016, S.133) [1]. Verzögerte Potentiale konnten in den folgenden Studien bei Alzheimer, Mild Cognitive Impairment (MCI), Multipler Sklerose (Encephalomyelitis disseminata) mit klinischer Hirnstammbeteiligung und bei Probanden mit der Parkinson-Krankheit nachgewiesen werden [11, 12, 42, 43]. Diese Erkrankungen gehen allesamt mit einer Neurodegeneration einher. Bei den gesunden Kontrollgruppen wurde in keiner Studie eine Verzögerung der Potentiale beobachtet [11, 12, 42-44]. Die Studie von Polak et al. (2009) untersuchte Optimierungsbedingungen innerhalb der Stimulationsparameter der VSEP-Methode [40].

1.5 Entwicklung der Methode zur Messung der VSEP

Die Erstbeschreibung der VSEP-Methode erfolgte durch Fallgatter et al. (2003), u.a. in einem Selbstversuch [39]. Der anatomische Grundstein der VSEP-Methode kam aus der pädiatrischen Neurologie unter dem Aspekt der Epilepsitherapie. Ventureyra E.C. (2000) beschrieb in seiner Studie, dass der Nervus vagus transkutan über seinen sensiblen Hautast, dem Ramus aurikularis, von außen stimulierbar sei. Ventureyra

schlug eine nicht-invasive elektrische Stimulation des Nervus vagus über die damals sogenannte Ramsay-Hunt-Zone am äußeren Gehörgang vor. Zuvor wurde die Vagusstimulation in der Epilepsitherapie mittels Akupunktur oder einer implantierten Stimulationselektrode durchgeführt [45]. Braak und Del Tredici (2003) belegten in ihren neuropathologischen Studien, dass die pathologischen Veränderungen der Parkinson-Krankheit früher als bisher angenommen und in weiteren Hirnregionen außerhalb des Striatums beginnen würden. Eine der ersten betroffenen Hirnstrukturen seien laut der genannten Autoren der Hirnstamm und der Nervus vagus [36].

Fallgatter et al. (2003) thematisierten in ihrer Studie die mögliche Untersuchbarkeit des Nervus vagus und des Hirnstammes. Es wurde eine Messmethode entwickelt, um Erkenntnisse über die Beteiligung von Nervus vagus und Hirnstamm im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen zu erhalten. Als Ergebnis wurden klare und eindeutige evozierte Potentiale gemessen, die reproduzierbar waren. Nach Annahme der Autoren wurden diese evozierten Potentiale im Hirnstamm in den Vagus-eigenen Hirnkernen generiert [39]. In der Studie von 2005 haben Fallgatter et al. sichergestellt, dass die VSEP-Methode auch bei älteren Probanden angewendet werden kann, dem prädisponierten Klientel für neurodegenerative Erkrankungen. Es wurden die VSEP von jungen und älteren Probanden miteinander verglichen. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Latenz der Peaks bei den älteren Probanden signifikant verlängert waren [46].

Parvizi et al. (2001) haben in ihrer immunhistopathologischen postmortem Studie mit Alzheimerpatienten belegt, dass die Hirnnervenkerne im Hirnstamm, darunter auch die Kerngebiete des Nervus vagus, von den neurodegenerativen Veränderungen mitbetroffen sind und diese zu Funktionsstörungen in den Kerngebieten führen können [9]. Polak et al. (2007) untersuchten den Zusammenhang der VSEP Latenz und dementiellen Erkrankungen. Eine Gruppe bestand aus sieben Alzheimerpatienten und drei Probanden mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung (MCI). Die zweite Gruppe war eine Alters- und Geschlechtsadaptierte gesunde Kontrollgruppe. Die Auswertung der Messungen zeigte, dass die VSEP Latenz in allen drei Peaks (P1, N1, P2) signifikant verlängert waren im Gegensatz zu der Latenz in der gesunden Kontrollgruppe [10].

Polak et al. (2009) kamen in ihrer Folgestudie zu der Erkenntnis, dass die VSEP keine verlängerte Latenz bei Probanden mit vaskulärer Demenz zeigten. Es verstärkte die

Annahme, dass die verlängerte Latenz der VSEP Anzeichen einer Neurodegeneration sein könnten [47]. 2011 untersuchte Polak et al. den Zusammenhang zwischen den VSEP und der Parkinson-Krankheit. Es wurden die VSEP von 21 klinisch diagnostizierten und therapierten Parkinsonpatienten gemessen. Die Parkinsonpatienten zeigten eine signifikant verlängerte Latenz der VSEP im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Allerdings konnten die Autoren nicht ausschließen, dass eine Komorbidität mit der Alzheimer-Krankheit bestanden haben könnte. Keiner der Probanden zeigte klinische Anzeichen für eine Kognitionseinschränkung (MCI), aber es wurde vorab keine Testung durchgeführt [12]. Metzger et al. (2012) untersuchten in ihrer Studie die VSEP von 13 Alzheimerpatienten, 12 Probanden mit MCI und 27 Kontrollpersonen im Alter zwischen 64 und 82 Jahren. Die Ergebnisse zeigten eine starke Diskrimination zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den kognitiv eingeschränkten Probanden. Die Probanden mit Alzheimer-Demenz zeigten eine stark verlängerte Latenz. Bei den gesunden Kontrollpersonen und den Probanden mit Alzheimer unterschied sich die Latenz besonders in den Peaks N1 und P2. Die Verzögerung der Latenz zeigte einen linearen Anstieg von den gesunden Kontrollpersonen über die MCI-Probanden bis zu den Probanden mit Alzheimer-Demenz. Der Unterschied in der Latenz der VSEP zwischen den Probanden mit MCI und den Alzheimerpatienten war weniger groß und zeigte sich vor allem im Peak P2 [11]. Die VSEP-Messung sollten bei weiteren neurodegenerativen Erkrankungen angewendet werden, um die Fragestellung nach veränderten Hirnstammpotentialen weiter zu untersuchen. Polak et al. (2013) führten die VSEP-Messung bei Patienten mit Multipler Sklerose (Encephalomyelitis disseminata) durch. Eine Gruppe der MS-Patienten hatte eine klinische Hirnstammeteiligung. Es zeigte sich, dass die MS-Patienten mit klinischer Hirnstammeteiligung eine signifikant verlängerte Latenz im Peak P1 hatten. Die Latenz im Peak N1 und P2 war nicht verlängert und unterschied sich nicht von den Latenz der MS-Patienten ohne Hirnstammeteiligung [42].

Die VSEP-Methode zeigt eine verlängerte Latenz der VSEP bei Morbus Alzheimer, der Parkinson-Krankheit und der Encephalomyelitis disseminata. Diese sind klar abzugrenzen von der nicht verlängerten Latenz der Potentiale gesunder Probanden. Die Hinweise häufen sich in den Ergebnissen der hier aufgeführten Studien, dass die VSEP im Hirnstamm generiert werden und dort ein krankhafter Prozess, am ehesten eine

Neurodegeneration, von statten geht. In einer Longitudinalstudie können die Vagus-Potentiale über einen Zeitraum von mehreren Jahren analysiert werden und Aufschluss darüber geben, wie sich die Potentiale der einzelnen Probanden verändern und wie das ansteigende Alter der Probanden gegebenenfalls Veränderungen im Hirnstamm und somit Auswirkungen auf die Vagus-Potentiale mit sich bringt. Die Methode der VSEP ist leicht zu reproduzieren, nicht invasiv und kostengünstig und kann bei einer großen Fallzahl angewendet werden [10]. Bei eindeutigen Befunden über den Nutzen der VSEP-Methode zur Frühdiagnostik der Parkinson-Krankheit wäre der medizinischen Diagnostik bei der Erkennung von Prodromalsymptomen ein wichtiger Schritt gelungen.

Die Methode der VSEP wird als Bestandteil der TREND-Studie an einem Probandenkollektiv mit 1201 neurologisch gesunden Teilnehmern durchgeführt. Die TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neuro-Degeneration) ist eine prospektive Langzeitstudie, die in einem Zeitraum von mindestens 20 Jahren mithilfe vielfältiger Biomarker neurologische, psychiatrische und neuropsychologische Auffälligkeiten untersucht. Der Schwerpunkt liegt in der Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen, der Alzheimer- und der Parkinson-Krankheit. Aktuell wurde die Messung der VSEP kombiniert mit der Nah-Infrarotspektroskopie (NIRS) in der Vogel-Studie von Polak et al. (2017) eingesetzt, um in der Früherkennung der Alzheimer-Krankheit neurophysiologische Veränderungen weiterführend zu untersuchen [48].

1.6 Prodromalphase der Parkinson-Krankheit

1.6.1 Erläuterung der Prodromalphase

Die Störung der motorischen Funktionen markiert den Beginn der symptomatischen Phase der Parkinson-Krankheit. Es ist bekannt, dass diesem Prozess eine Zeit voraus geht, in der die dopaminergen Nervenzellen fortschreitend geschädigt werden, es nach außen aber noch keine sichtbare Veränderung erkennen lässt [8]. Das wirft die Frage auf, welche hirnrorganischen Veränderungen in der Prodromalphase auftreten und in welchem zeitlichen Zusammenhang sie zum Krankheitsausbruch stehen.

Fearnley und Lees führten 1991 eine histopathologische Postmortem-Studie durch, in der sie die Zellzahl dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra pars compacta

bestimmten und Zelluntergänge regional kartierten. Es wurden 36 gesunde Kontrollpersonen (Alter zwischen 21 und 91 Jahren) ohne Vorkommen von Lewy-Körperchen, sechs Personen mit initialem Lewy-Körperchen-Befall, 20 klinisch diagnostizierten Parkinsonpatienten und weitere Personen mit parkinsonoiden Syndromen untersucht. Als Ergebnis zeigte sich bei den gesunden Kontrollpersonen ein lineares Absinken der neuronalen Anzahl in der Substantia nigra. Ein Schwund an 4,7% der dopaminergen Neuronen pro Dekade weist auf ein physiologisches Altern hin. Bei den Parkinsonpatienten zeigte sich eine exponentielle Abnahme. In der ersten Dekade kam es zum Verlust von 45% der dopaminergen Neuronen [4]. Fearnley und Lees ermittelten einen linearen Zusammenhang zwischen der Symptombdauer und dem Zelluntergang ($p < 0,001$). Die exponentielle Abnahme an dopaminergen Neuronen bedeutet, dass es bei Krankheitsbeginn zum größten Ausmaß an Neurodegeneration mit Zelltod kommt. Bei zunehmender Krankheitsdauer nimmt die Anzahl der fortlaufend weiter geschädigten Neuronen wieder ab. Laut Autoren beträgt der durchschnittliche Neuronenverlust bei Symptombeginn 48% der gesamten dopaminergen Neuronen der Substantia nigra. Die ersten Symptome treten auf, wenn das Vorkommen des Neurotransmitters Dopamin um 80% reduziert ist [4].

Diese Ergebnisse sprechen für die Existenz einer präsymptomatischen Phase. Aufgrund des exponentiellen Kurvenverlaufs gehen die Autoren Fearnley und Lees (1991) allerdings davon aus, dass diese kürzer ist als in einigen Studien angenommen. Laut ihren Berechnungen schätzen sie die Dauer der präsymptomatischen Phase auf ungefähr fünf Jahre vor dem Einsetzen motorischer Symptome und Beginn der Parkinson-Krankheit [4]. Den fraglichen Zusammenhang zwischen dem physiologischen Altern und der Entstehung der Parkinson-Krankheit konnten Fearnley und Lees (1991) nicht bestätigen. Bei den Parkinson-Patienten ergab sich kein Zusammenhang, weder zwischen dem Alter und der Symptombdauer, noch zwischen dem Alter und der Anzahl der dopaminergen Neuronen. Klinisch diagnostizierte Parkinsonpatienten haben einen zehnmal höheren Verlust an dopaminergen Neuronen, die auch regional im Striatum unterschiedlich ausgeprägt ist [4].

Morrish et al. (1998) haben 32 Parkinsonpatienten wiederholt mit der [^{18}F]-dopa-Positronenemissionstomographie und der Einschätzung nach der UPDRS untersucht um eine jährliche Verschlechterungsrate der Dopaminaufnahme im Striatum zu

quantifizieren. Laut Annahme der Autoren kann die präklinische Phase höchstens auf sieben Jahre geschätzt werden [49]. Die aktuelle Studienlage ist dahin gehend sehr uneins diese präsymptomatische Phase zeitlich einzuschätzen [50-52].

1.6.2 Nicht-motorische Symptome in der Prodromalphase

Die Nicht-motorischen Symptome (NMS) sind seit über zehn Jahren Gegenstand der Forschung. Sie beinhalten einen Komplex an Symptomen wie autonome Dysfunktion, häufig Obstipation, Schlafstörungen besonders in den REM-Schlafphasen (RBD), Störung der Riechfunktion, emotionale Veränderungen wie Ängstlichkeit und neuropsychiatrische Verhaltensauffälligkeiten [52].

Die NMS treten als nicht-motorische Komponente der Parkinson-Krankheit neben den motorischen Symptomen auf [53]. Nahezu jeder Parkinson-Patient beklagt auch nicht-motorische Anzeichen der Erkrankung [54]. Auch James Parkinson hat diese nicht-motorischen Begleiterscheinungen der Parkinson-Krankheit mitbeschrieben [53].

Weintraub et al. belegten in ihrer Studie 2004, dass die vorhandenen NMS die funktionalen Fähigkeiten zunehmend verschlechtern. Laut Autoren gelte das besonders für die neuropsychiatrischen Auffälligkeiten wie Depressionen und kognitive Einschränkungen [55].

Die Studie von Khoo et al. (2013) kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein höherer Schweregrad der Parkinson-Krankheit, beurteilt nach dem MDS-UPDRS-III [56], ein vermehrtes Vorkommen an NMS bei Parkinsonpatienten hervor brachte. Die häufigsten NMS in dieser Gruppe von Parkinsonpatienten waren exzessiver Speichelfluss, Gedächtnisschwächen, Dranginkontinenz, Hyposmie und Obstipation [57]. Jedoch wurden auch bei gesunden Kontrollpersonen Auffälligkeiten der NMS gefunden [54, 57, 58]. Die NMS kommen auch häufig vereinzelt in der allgemeinen Bevölkerung vor als Bestandteil einer Vielzahl von Erkrankungen. Krishnan et al. untersuchten 2011, laut Autoren erstmalig, den Unterschied zwischen den NMS als Komponente der Parkinson-Krankheit und NMS im physiologischen Alterungsprozess. Die Autoren führten eine Fall-Kontroll-Studie mit 174 Parkinsonpatienten und 128 altersadaptierten gesunden Kontrollpersonen durch. Die Datenerhebung der NMS erfolgte über den NMS Score. Die NMS wurden mit mindestens einem Merkmal bei allen Parkinsonpatienten gefunden. Allerdings zeigten sich auch bei 68% der gesunden Kontrollgruppe NMS, mit ansteigendem Alter sogar zunehmend. Bei den Parkinsonpatienten war das Vorkommen

von NMS altersunabhängig. Aber die Häufigkeit des Auftretens von NMS und deren Schweregrad war bei den Parkinsonpatienten deutlich höher und vielfältiger im Vergleich zur Kontrollgruppe [54]. Viele Studien bestätigen [53, 58, 59] die Annahme, dass die NMS die motorischen Symptome nicht nur begleiten, sondern diesen auch um Jahre voraus gehen. Besonders hervorzuheben sind der Verlust der Riechfunktion, REM-Schlafstörungen, chronische muskuläre Schmerzen, eine Erhöhung der Echogenität der Substantia nigra und das Vorhandensein von Obstipation als autonome Dysfunktion [1]. Diese gelten als mögliche Prodromalmarker. Die Studie von Siderowf et al. (2012) zeigte, je stärker die Ausprägung der Riechstörung vorhanden ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Anzahl der NMS ansteigt [60].

Für die Risikoeinschätzung, ob eine höhere Wahrscheinlichkeit bestehe an der Parkinson-Krankheit zu erkranken, sei sowohl die Anzahl der NMS, als auch die Kombination in der sie auftreten, entscheidend. Ross et al. (2012) beschrieben in ihrer Studie, dass die Kombination des Auftretens einer Riechstörung und Obstipation eine Sensitivität von 80% aufweisen, die Entwicklung einer Parkinson-Erkrankung aufzuzeigen. Diese Kombination geht aber mit einer niedrigen Spezifität einher, da das Vorkommen dieser zwei Symptome in der älteren Bevölkerung sehr häufig sei [61].

1.6.3 Verlust der Riechfunktion

1.6.3.1 Anatomische Grundlagen der Riechbahn

Im Folgenden soll der Verlauf der Riechbahn skizziert werden, soweit es für das weitere Verständnis nötig ist ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Es ist wichtig in diesem Abschnitt die Vielzahl der anatomischen Strukturen darzustellen, die zum Riechvermögen beitragen. Im Verlauf des Kapitels wird untersucht, welches dieser Einzelorgane an der Riechstörung im Rahmen der Parkinson-Krankheit beteiligt ist.

In der Riechschleimhaut im Dach der Nasenhöhle befinden sich 10^7 hochspezialisierte Riechzellen, die sich regelmäßig selbst regenerieren. Diese Riechzellen sind primäre Sinneszellen, sie leiten als Nervus olfactorius die Informationen von der Riechschleimhaut zum Bulbus olfactorius weiter (Schünke et al., 2009, S.445). Der Nervus olfactorius, und auch im weiteren Sinne der Bulbus olfactorius, ist kein echter Hirnnerv. Es ist ein vorgelagerter Teil des Gehirns, des Telencephalons. Die Verschaltung der Riechbahn erfolgt über die Umschaltung von drei Neuronen. Im

Bulbus olfactorius findet die Umschaltung vom ersten Neuron auf das zweite Neuron der Riechbahn statt. Die Axone der zweiten Neuronen bilden den Tractus olfactorius und enden in den Riechzentren Cortex periamygdaloideus, dem Gyrus semilunaris und dem Gyrus ambiens, und in der Area prepiriformis. Diese Axone ziehen nach der Umschaltung auf das dritte Neuron weiter zum Hypothalamus oder ohne Umschaltung im Thalamus weiter zum orbitofrontalen Kortex. Andere Nervenanteile ziehen zur Area septalis im limbischen System und zum Tuberculum olfactorium. Nach der Umschaltung auf das dritte Neuron enden diese Axone im Thalamus, im Hippocampus und im orbitofrontalen Cortex. Ein dritter Anteil der Axone aus dem Tractus olfactorius zieht zum Nucleus olfactorius anterior, in dem kreuzende Fasern zum Bulbus olfactorius der Gegenseite weitergeleitet werden. Das olfaktorische System ist komplex mit vielen anderen Hirnarealen verschaltet, die durch den Geruchssinn beeinflusst werden. Durch das Mitwirken des limbischen Systems, darunter auch die Amygdala, werden bekannte Gerüche mit Emotionen belegt und Verhaltensweisen ausgelöst (Schünke et al., 2009, S.475). Der Hypothalamus übt über die Aktivierung des Parasympathikus eine vegetative Wirkung aus und erregt beispielsweise die Übelkeit bei schlechten Gerüchen oder den Speichelfluss bei ansprechenden Essensgerüchen. Für die Verarbeitung der Riechimpulse werden die Axone zu den Kernen des Hypothalamus und zur Formatio reticularis weitergeleitet, aber auch zu den Nuclei salivatorii und zum Nucleus dorsalis nervi vagi (Schünke et al., 2009, S.444) [37].

1.6.3.2 Ursachenforschung für den Riechverlust

In den Erläuterungen im oberen Teil dieser Arbeit wurde beschrieben, wie sich das histopathologische Korrelat der Parkinson-Krankheit im Gehirn ausbreitet und sich als Multisystemerkrankung darstellt. In den Ergebnissen der postmortem Studie von Braak et al. (2003) wurden bereits im Frühstadium der Parkinson-Krankheit Ablagerungen von Lewy-Körperchen im Tractus olfactorius und im Nucleus olfactorius anterior, im Nucleus dorsalis nervi vagi und in den Anteilen der Formatio reticularis gefunden. Dieses Befallsmuster würde dem Stadium eins in der Einteilung der Braak-Stadien entsprechen. Laut Braak et al. (2003) wurden im Stadium vier auch Lewy-Körperchen in den Anteilen der Amygdala gefunden. Zu diesem Zeitpunkt wird die Parkinson-Krankheit klinisch auffällig. Das olfaktorische System ist demnach schon in der Frühphase der Parkinson-Krankheit mitbetroffen, da sich auch hier die alpha-Synuklein-

Einschlüsse als Lewy-Körperchen im Riechnerv und im anterioren olfaktorischen Nukleus abgelagert [36].

Zahlreiche Studien suchen nach einer Erklärung für den Riechverlust, da eine Großzahl der Parkinsonpatienten von dieser Symptomatik betroffen ist [62].

Silveira-Moriyama et al. (2009) untersuchten die Verteilung der Lewy-Körperchen-Pathologie im olfaktorischen Kortex. In der postmortem Studie wurde das Riechhirn (Rhinencephalon) von zehn Parkinsonpatienten und 12 gesunden Kontrollpersonen sezziert. Bei allen Parkinsonpatienten wurden Lewy-Körperchen in allen Subregionen des primären olfaktorischen Kortex gefunden. Darin inbegriffen ist der Befall des Bulbus – und des Tractus olfactorius und des Nucleus olfactorius anterior. Die Autoren könnten mit ihren Ergebnissen die Braak-Hypothese über die Ausbreitung der Parkinsonpathologie unterstützen, da alle Befunde der Parkinsonpatienten dem Befallsmuster folgten [63]. Die postmortem Studie von Harding et al. (2002) schloss 18 Parkinsonpatienten und 16 gesunde Kontrollpersonen ein. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Amygdala aller Parkinsonpatienten von Lewy-Körperchen-Einschlüssen befallen war. Zusätzlich fand sich in allen Parkinsonfällen eine Atrophie der Amygdala um 20%. Die Autoren fanden einen positiven Zusammenhang innerhalb der Korrelationsanalyse des Neuronenverlust in der Amygdala mit dem Schweregrad des Lewy-Körperchen-Befalls. Bei den gesunden Kontrollpersonen wurden weder in der Amygdala noch in der Substantia nigra Lewy-Körperchen-Einschlüsse gefunden [64].

Der Fund von Lewy-Körperchen in den Strukturen des Riechorgans und den zugehörigen Hirnareale wäre eine mögliche Erklärung für die Funktionsstörung des Riechvermögens. Mithilfe eines funktionalen MRTs untersuchten Hummel et al. (2010) die Gehirnaktivität im Zusammenhang mit der Riechfunktion. Bei den Parkinsonpatienten zeigte sich eine reduzierte neuronale Aktivität in der Amygdala und im Hippocampus. Dieser Befund wurde als mögliche Ursache für die Hyposmie interpretiert. Die verminderte Aktivität in der Amygdala scheint das Riechen hingehend zu einem Verlust des Riechvermögens zu beeinflussen, wobei eine Schädigung im Zentralen Nervensystem ursächlich wäre und nicht primär im peripheren Riechorgan [65].

1.6.3.3 Diagnostik und Betrachtung der Riechstörung als Prodromalmarker für die Parkinson-Krankheit

Eine weitere Fragestellung in diesem Forschungsgebiet erörtert die Diagnostik des Riechverlustes. Welche Mittel sind in der Lage die Funktionsstörung zu objektivieren und wie vergleichbar sind sie gegenüber anderen Methoden, die allgemein in der Parkinsondiagnostik angewandt werden?

Mehr als 96% der Parkinsonpatienten leiden signifikant an einem Verlust des Riechvermögens und sind hyposmisch oder gar anosmisch. Zu diesem Ergebnis kam die Studie von Haehner et al. (2009). Sie untersuchten 400 Parkinsonpatienten in Deutschland, den Niederlanden und Australien mit der Methode der Sniffin' Sticks nach drei Testqualitäten (s.u.). 45% der Parkinsonpatienten waren anosmisch, 51,7% hyposmisch und nur 3,3% zeigten ein normales Maß an Riechvermögen. 387 der insgesamt 400 untersuchten Parkinsonpatienten zeigten Defizite im Riechvermögen. Da besonders ältere Menschen von der Parkinson-Krankheit betroffen sind, wurde das Ergebnis altersadaptiert auf 74,5% korrigiert [66]. Gjerde et al. (2018) untersuchten Parkinsonpatienten in einem frühem Erkrankungsstadium und stellten fest, dass diejenigen der Parkinsonpatienten, die sich in der Riechtestung per Geruchsidentifikation hyposmisch zeigten, auch mit deutlich progredienten kognitiven Einschränkungen auffielen [67]. Weintraub et al. (2017) zeigten ebenfalls, dass hyposmische Parkinsonpatienten im Frühstadium frühzeitig Defizite sowohl motorisch als auch kognitiv besonders im Sprach- und Erinnerungsvermögen aufwiesen [68].

Wie allgemein bekannt ist, ist die Riechtestung mithilfe der Sniffin' Sticks eine einfache, günstige und nicht-invasive Diagnostikmethode. Sie wurde 1984 von Doty et al. (1984) entwickelt und als University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) bekannt [69]. Dieser Test ist in verschiedenen Versionen im klinischen Gebrauch. Die Sniffin' Sticks gibt es als Testbatterie mit unterschiedlichen Gerüchen als Duftstifte. Damit werden die drei Komponenten Geruchsidentifikation, Diskrimination von Gerüchen und die Schwellenwertbestimmung getestet. Es können unterschiedliche Schweregrade an Hyposmie beurteilt werden [70].

Eine Studie von Deeb et al. (2010) stellte fest, dass die diagnostische Riechtestung mit dem UPSIT (Sensitivität: 86%) eine annähernd gleich gute Sensitivität aufweist wie ein Dopamin Transporter Scan (Sensitivität: 92%). Die Autoren beschreiben den UPSIT als

guten Marker um den Schweregrad der Parkinson-Krankheit im Frühstadium einzuschätzen. Dabei ist die Verfügbarkeit und die geringen Kosten des UPSIT ein unbestreitbarer Vorteil gegenüber dem Dopamin Transporter Scan [71]. Der Dopamin Transporter Scan (Da-T-Scan) gilt ein Messinstrument zur Darstellung von intrazerebralen neurodegenerativen Prozessen [72]. Bohnen et al. belegen in ihrer Studie von 2008, dass die Riechtestung in der Parkinson-Diagnostik zuverlässiger und aussagekräftiger ist als die Motor-Test-Batterie (*grooved pegboard* von Lafayette Instruments, Lafayette, IN, USA; und beidseitiger Finger-Tapping-Test im Zeitintervall) [73]. Hierzu wurde in einer Fall-Kontroll-Studie mit 45 Parkinsonpatienten und 45 gesunden Alters- und Geschlecht-angepassten Kontrollpersonen ein Vergleich der diagnostischen Methoden von nichtmotorischen und motorischen Symptomen durchgeführt. Zur motorischen Testung gehörte die Untersuchung von Bradykinese, Tremor und Balance. Die Tests der nichtmotorischen Symptome umfassten die Parameter Depression, Ängstlichkeit und die Geruchsidentifikation anhand der UPSIT-40-Riechtestung [73]. Zusammenfassend kann der Riechverlust als Prodrom der Parkinson-Krankheit angesehen werden. Unklar ist jedoch, welcher Zeitraum bis zum Krankheitseintritt dem vorgeschaltet ist.

Haehner et al. (2011) sehen in ihren Ergebnissen keinen Zusammenhang zwischen der bestehenden Riechstörungen und der Krankheitsdauer bzw. dem Schweregrad der Parkinson-Krankheit. Auch die Unterscheidung der Subtypen der Parkinson-Krankheit sei mithilfe der Riechstörung nicht möglich [74]. Die Studienlage ist dazu nicht eindeutig. Der Verlust der Riechfunktion könnte im Zusammenhang mit den Mild Parkinsonian Signs (MPS) Erkenntnisse über das zeitliche Kriterium liefern [75]. Die MPS kommen in der älteren Bevölkerung häufiger vor und stehen in der Annahme, neurodegenerativen Erkrankungen wie der Parkinson- oder Alzheimer-Krankheit möglicherweise voraus zu gehen [76]. Die MPS werden im Folgenden nochmals genauer betrachtet, da die Datenerhebung der vorliegenden Studie der VSEP an einer Risikogruppe mit MPS-Diagnose durchgeführt wurde. Die Studie von Louis et al. (2008) untersuchte den Verlust der Riechfunktion im Zusammenhang mit den Mild Parkinsonian Signs (MPS). 1078 Probanden wurden mit dem 40-item UPSIT und motorisch mithilfe der UPDRS getestet. Von den 1078 Probanden zeigten 177 Anzeichen von MPS und erreichten schlechtere Ergebnisse bei der Riechtestung

($p < 0,001$) als die Probanden ohne MPS. Die Autoren werten die Resultate der Studie dahin gehend, dass sie die Annahme unterstützen und MPS ein Anzeichen für eine Degeneration im Zentralen Nervensystem sein könnte [77]. Eine prospektive Studie von Ponsen et al. (2004) untersuchte 361 Angehörige ersten Grades von Parkinsonpatienten auf Defizite im Riechvermögen und einer möglichen Degeneration im dopaminergen System [78]. Es wurde eine Riechtestung mit den Messkriterien Geruchsdetektion, Geruchsidentifikation und Geruchsdiskrimination durchgeführt. Im Follow up, zwei Jahre nach der Baseline Testung, zeigte sich, dass in der Gruppe der hyposmischen Probanden ($N=40$) 10% der Probanden klinisch nach den Kriterien der UK- Parkinson Disease Society Brain Bank an Parkinson erkrankt waren. In der SPECT-Analyse zeigten diese Probanden eine stark verminderte Dopaminbindungskapazität. Die ersten klinischen Symptome traten 9-19 Monate nach der Baseline Testung auf. Im Vergleich zu den normosmischen Probanden ($N=38$) fiel bei den hyposmischen Probanden, die keine Parkinson-Krankheit entwickelten, eine reduzierten Dopaminbindungskapazität auf [78].

In der Langzeitstudie von Ross et al. (2012) kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Störung im Riechvermögen der Manifestation der Parkinson-Krankheit um 4 Jahre voraus geht. Hierzu wurden im Honolulu Heart Program 8006 ältere männliche Probanden (geboren von 1900 bis 1919) japanisch-amerikanischer Herkunft untersucht. Die Longitudinalstudie begann 1965 und umfasst die Ergebnisse aus dem 40-jährigen Studienverlauf und den Autopsien der verstorbenen Probanden. Die Studie konnte zeigen, dass die nichtmotorischen Symptome vor der Manifestation der Parkinson-Krankheit auftreten. Um herauszufinden, welche Personen ein erhöhtes Risiko tragen an der Parkinson-Krankheit zu erkranken, empfehlen die Autoren die Kombination mehrerer prämotorischer Symptome zu erfassen. Die Autoren raten dazu, eine Risikokohorte zu beobachten, um nach prämotorischen Anzeichen zu suchen, die einer Entwicklung der Parkinson-Krankheit voraus gehen könnten. [61]

Die Studie von Haehner und Hummel (2007) belegte ebenfalls, dass die Riechstörung den neu aufgetretenen Parkinson Symptomen um 4 Jahre voraus ging [6]. Es wurden 30 Patienten mit einem idiopathischen Verlust des Riechvermögens untersucht. Diese 30 Probanden wurden in einer Voruntersuchung als hyposmisch getestet. Die Riechtestung erfolgte anhand der Sniffin´Sticks mit den drei Komponenten Geruchidentifikation, -

diskrimination und Bestimmung des Schwellenwerts. Als Hyposmie galt ein Gesamtwert unter 16 Punkten in der Riechtestung. Erweiternd wurden neben einer motorischen Testbatterie, eine transkranielle Sonographie der Substantia nigra durchgeführt und ein SPECT als Bildgebung. Im Follow up nach 4 Jahren wurde bei 7% der 30 hyposmischen Probanden klinisch die Parkinson-Krankheit festgestellt. 13% der 30 Probanden waren nach 4 Jahren motorisch auffällig. Die Autoren machen in der Studie deutlich, dass Hyposmie ein guter prognostischer Parameter für die Durchführung einer mögliche Frühdiagnostik sei, wenn er mit anderen Untersuchungen, beispielsweise einer SPECT-Untersuchung oder einer transkranielle Sonographie, kombiniert wird [6].

Auch Ross et al. (2012) empfehlen für die Identifikation von Risikopersonen für die Parkinson-Krankheit eine Kombination der präklinischen Marker Hyposmie, Obstipation, exzessive Tagesschläfrigkeit und eine verlangsamte Reaktionszeit [61].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Beeinträchtigung des Riechvermögens im Alter, ohne ausreichend erklärende somatische Ursache, mit einem erhöhten Risiko einhergeht, in den folgenden Jahren an der Parkinson-Krankheit zu erkranken [74, 79].

1.6.4 Obstipation als prämotorischer Marker der Parkinson-Krankheit

1.6.4.1 Obstipation als nicht-motorische Komponente der Parkinson-Krankheit

Die Obstipation zählt zu den nicht-motorischen Komponenten der Parkinson-Krankheit. Sie gilt als eine autonome Dysregulation im Gastrointestinaltrakt. Eine große Anzahl der Parkinsonpatienten leiden unter chronischer Obstipation. Eine genaue Aussage über die Prävalenz von Obstipation bei Parkinsonpatienten ist trotz regem Forschungsinteresse bisher nicht eindeutig [80].

Verbaan et al. (2007) haben in ihrer Studie das Auftreten von Autonomen Dysregulationen bei 420 Parkinsonpatienten und 150 Kontrollpersonen untersucht.

Autonome Funktionsstörungen zeigten sich bei den Parkinsonpatienten häufiger und wurden durch folgende Kriterien weitergehend gesteigert: zunehmendes Alter, ansteigender Schweregrad der Parkinson-Krankheit und eine zunehmende Dosis an dopaminergen Medikamenten. Unter Obstipation litten 50% der 420 Parkinsonpatienten. Die prozentuale Häufigkeit steigerte sich mit dem Schweregrad der Parkinson-Krankheit gemessen anhand der Hoehn and Yahr Scale (H&Y). So waren

43% der Parkinsonpatienten mit dem Schweregrad eins und zwei auf der Hoehn and Yahr Scale ($N=217$) von Obstipation betroffen, 46% mit H&Y Grad drei ($N=110$) und 71% mit dem Schweregrad H&Y vier und fünf ($N=82$) [17].

Auch Edwards et al. (1993) bestätigen in ihrer Follow-up-Studie die Assoziation der gastrointestinalen Symptome mit der Parkinson-Krankheit. Bei der Untersuchung der 98 Parkinsonpatienten aus der Vorstudie (1991) zeigte sich, dass die Obstipation verstärkt auftrat und mit einem erhöhten Schweregrad der Parkinson-Krankheit häufiger vorkam [5].

1.6.4.2 Obstipation als Prodromalmarker für die Parkinson-Krankheit

In der Studie von Abbott et al. (2007) häuften sich die Hinweise dafür, dass die Obstipation den extrapyramidalen Störungen der Motorik vorausgeht. 245 gesunde, männliche Probanden im Alter von 71 bis 93 Jahren wurden zu ihren Stuhlfrequenzen befragt und deren Gehirne postmortem einer Autopsie unterzogen. Als Ergebnis zeigten 30 Probanden einen Initialen Lewy-Körperchen-Befall (ILB). Die Probanden, die weniger als einmal pro Tag Stuhlgang hatten, wiesen 24,1% der ILB auf. Die Probanden ($N=148$) mit einer Stuhlentleerung am Tag zeigten in 13,5% ($N=20$) der Fälle ILB. Bei den Probanden ($N=68$) mit bis zu drei Stuhlentleerungen pro Tag waren es 7,4% ($N=5$), die mit einem ILB auffielen. Aufgrund der Studienergebnisse kommen die Autoren zu der Aussage, Obstipation sei ein möglich früher Marker um ein erhöhtes Risiko für eine Parkinson-Krankheit zu erkennen. Allerdings bestehe eine gewisse Schwierigkeit, diese Studienergebnisse allgemein anzuwenden [81].

In einer weiteren Untersuchung in derselben Longitudinalstudie, der Honolulu-Asia-Aging-Study (HAAS), kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Obstipation sowohl mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für die Parkinson-Krankheit einhergeht als auch mit dem Auftreten einer Neurodegeneration in der Substantia nigra, unabhängig vom ILB [82]. Auch Ross et al. (2012) führten ihre Untersuchung mit dem Datensatz der HAAS durch. In 24 Jahren erkrankten 96 zuvor gesunde Probanden an der Parkinson-Krankheit. Die mittlere Zeit bis zur Diagnosestellung betrug 12 Jahre. Das Studienergebnis zeigte für den Risikofaktor einer dauerhaft bestehenden Obstipation eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 31% [61].

1.6.4.3 Ursachenforschung für die Funktionsstörung des Darms bei der Parkinson-Krankheit

In der Studie von Lebouvier et al. (2010) wollten die Autoren ihre Ergebnisse von 2008 in einem größeren Patientenkollektiv überprüfen. Im Rahmen einer Routinekoloskopie wurden Darmschleimhautbiopsien bei 29 Parkinsonpatienten und bei 10 gesunden Kontrollpersonen genommen. Die Schleimhautproben der Darmmukosa, genauer des Plexus submucosus oder Meissner-Plexus, wurden mittels immunhistochemischen Analysen auf das Vorhandensein von phosphoryliertem alpha-Synuklein getestet. Ebenso wurden die Anzahl der Neuronen und die Dichte der phosphorylierten Lewy-Neuriten-Einschlußkörperchen bestimmt. Ein Befall von Lewy-Neuriten zeigte sich in 21 Fällen der Parkinsonpatienten, während von den gesunden Kontrollpersonen kein einziger betroffen war. Demnach wurden 72% der Parkinsonpatienten positiv auf phosphoryliertes alpha-Synuklein getestet. Von den Parkinsonpatienten, deren Krankheitsdauer unter sechs Jahren lag, wurden 78% positiv auf Lewy-Neuriten getestet. 79% der Parkinsonpatienten litten unter chronischer Obstipation ($p < 0,001$). Als Ergebnis zeigte sich, dass die Anzahl der Lewy Neuriten umgekehrt mit der Anzahl der Neuronen korrelierte. Das könnte auf eine Neurodegeneration bzw. einen Nervenzelluntergang hinweisen. Ebenso fanden die Autoren eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Lewy Neuriten und dem Auftreten von chronischer Obstipation unter den Parkinsonpatienten, was die Funktionsstörung des Darms erklären könnte [83]. Shanon et al. (2012) untersuchten die Darmmukosa von neun Parkinsonpatienten, die sich in einem Frühstadium der Erkrankung befanden und noch nicht medikamentös therapiert worden waren. Zum Vergleich wurden die Darmmukosabiopsien von 23 gesunden Kontrollpersonen analysiert. Die Schleimhautproben der neun Patienten wurden mittels immunhistochemischer Verfahren allesamt positiv auf phosphoryliertes alpha-Synuklein getestet, das sich in einer besonderen Anordnung in den Nervenfasern darstellte. Bei den 23 gesunden Kontrollpersonen zeigte sich dieser Nachweis nicht [84]. In einer weiteren Studie von Shannon et al. (2012) stellten die Autoren drei Fallstudien von Parkinsonpatienten vor. Bei diesen drei Patienten wurde aus anderweitiger klinischer Indikation eine Koloskopie mit Probenentnahme der Darmmukosa durchgeführt, zwei bis fünf Jahre bevor diese drei Patienten klinisch an der Parkinson-Krankheit erkrankten. Auch diese drei

Schleimhautproben wurden mittels eines immunhistochemischen Verfahrens positiv auf phosphoryliertes alpha-Synuklein getestet. Zum Vergleich wurden Darmschleimhautproben von 23 gesunden Kontrollpersonen untersucht, die keinen Nachweis von phosphorylierten alpha-Synuklein in der Kolonmukosa ergaben. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass der Befall der Darmmukosa und des Plexus submukosus den motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit um Jahre vorausging. Auch wenn die Probenentnahme der Kolonmukosa einen invasiven Eingriff darstellt, wäre sie laut Autoren durch das Aufspüren von alpha-Synuklein in der Darmmukosa eine geeignete Methode zur Detektion eines Biomarkers, um eine zukünftige Parkinson-Krankheit frühzeitig zu erkennen [85].

1.6.4.4 Erklärungsversuch für die symptomatische Beteiligung des Darms bei der Parkinson-Krankheit

Die Funktionsweise der Darmmotilität beruht zum einen auf der Ausübung der Plexus myenterikus und submukosus. Zum anderen wird die Darmmotilität durch das vegetative Nervensystem von Parasympathikus und Sympathikus reguliert. Der Plexus myenterikus (Auerbach-Plexus) steuert die glatte Muskulatur in der Darmwand (die Muskularis) und bewirkt die peristaltische Bewegung der Darmmotilität. Der Plexus submukosus (u.a. der Meissner-Plexus) reguliert in der Darmmukosa die Sekretion von Neurotransmittern und Botenstoffen und beeinflusst die Darmdurchblutung. Die Freisetzung von VIP (Vasoaktives Intestinalpeptid) und Stickstoffmonoxid wirken inhibitorisch auf die Darmmotilität und führen zur einer Relaxation der Darmmuskulatur. Dagegen wirken Acetylcholin und Substanz P exzitatorisch und erregen die glatten Muskelzellen, die im Zusammenspiel benachbarter Darmwandareale die Peristaltik erzeugen. Die cholinergen VIP Neurone kommen in großer Anzahl von 50 bis 70% in allen Bereichen des Darms vor [86]. Die dopaminergen Neurone kommen im Enterischen Nervensystem (ENS) deutlich weniger vor. In den beiden Plexus im oberen Gastrointestinaltrakt fand man 15 bis 20% und im Kolon zwei bis vier Prozent [87]. Als zweite wichtige Steuerungsachse nimmt das vegetative Nervensystem Einfluss auf die Darmmotilität, eine extrinsische Regulation. Die parasympathische Innervation verläuft über den dorsalen motorischen Nucleus nervi vagi und wirkt stimulierend auf die Darmmuskulatur im unteren Gastrointestinaltrakt, also im Kolon und im Rektum [88].

Die paravertebralen sympathischen Ganglien hemmen die Darmmotilität [89].

Wakabayashi et al. (1988) waren die ersten, die im Gastrointestinaltrakt von Parkinsonpatienten Lewy-Körperchen-Einschlüsse sowohl im Auerbach Plexus als auch im Meissner Plexus fanden [90]. Zusätzlich stellte sich heraus, dass die Lewy-Körperchen vor allem in den VIP Neuronen des ENS zu finden waren. Die VIP Neurone sind demnach ausschlaggebend von der Parkinsonpathologie betroffen und am Krankheitsprozess beteiligt [91].

Braak et al. (2006) führten neuropathologische Untersuchungen von Gehirn und Magenschleimhaut an fünf Parkinsonpatienten durch, von denen sich drei Patienten in einem hochgradigen klinischen Krankheitsstadium befanden und bei zwei Patienten, bei denen histopathologisch Lewy-Körperchen nachweisbar waren. Beide Patienten waren klinisch unauffällig. Es fanden sich alpha-Synuklein-Einschlüsse im Auerbach und Meissner Plexus der Magenschleimhaut von allen Parkinsonpatienten. Braak et al. gehen davon aus, dass sich die alpha-Synuklein-Einschlüsse im ENS frühzeitig ausbilden, noch bevor es zu pathologischen Veränderungen im ZNS kommt. Die Autoren formulierten ihre Hypothese der Gastrointestinaltrakt sei der Ort, an dem die Parkinson-Krankheit ihren Anfang nimmt. Vermutet wird dies, indem es zur Aufnahme eines exogenen Pathogens kommt, das die Schleimhautbarriere im Magen überwindet und sich über das Nervengeflecht des Nervus vagus bis zum ZNS ausbreitet [92].

Phillips et al. (2008) haben immunohistochemische Untersuchungen an Ratten durchgeführt, um das Vorkommen an physiologischem alpha-Synuklein in der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts zu quantifizieren und die Braak-Hypothese zu prüfen. Als Ergebnis stellte sich eine geschlossene, kreisförmige Innervation von Magen und Duodenum dar, verbunden durch die Axone des Nervus vagus, die dementsprechend vom Gastrointestinaltrakt bis zum Hirnstamm führten. Alle motorischen Fasern des Nervus vagus, die zum Plexus myenterikus zogen, wurden immunhistochemisch positiv auf alpha-Synuklein getestet. Das Vorkommen an alpha-Synuklein in den Neuronen des Plexus myenterikus zeigte im Jejunum 22%, im Duodenum 6 bis 13% und im Magen unter drei Prozent. Alpha-Synuklein kommt in diesen Neuronen physiologisch vor. Dennoch besteht das Risiko einer Akkumulation und Aggregation durch eine Überexpression von alpha-Synuklein. Aggregiertes alpha-Synuklein formt die Lewy-Körperchen, das neuropathologische Merkmal der

Parkinson-Krankheit. Demnach wären der Gastrointestinaltrakt und der Nervus vagus mit seinen peripheren Nervenästen prädisponiert durch die Parkinsonpathologie geschädigt zu werden. Für die Funktionsweise des Gastrointestinaltrakts bedarf es einer intakten Innervation durch den Plexus myentericus und den Nervus vagus. Die Autoren halten die Erklärung für plausibel, dass die Lewy-Körperchen-Einschlüsse Ursache der nervalen Funktionsstörung sind, die u.a. zu Obstipation führt. Die Ursache an sich ist noch nicht vollends geklärt [93]. Weitere Ursachen wie eine Veränderung der vorkommenden Neurotransmitter oder die Reduktion an dopaminergen Neuronen werden diskutiert [94] und könnten grundlegend für die Veränderung der Darmmotilität mit den entsprechenden Verdauungsstörungen sein. Kelly et al. (2014) fanden im Tiermodell zelluläre Veränderungen in der Darmwand, die mit einer erhöhten Durchlässigkeit einher ging. Die myenterischen Nervenzellen des Dickdarms wurden durch phosphoryliertes Serin des alpha-Synukleins geschädigt ohne dass Veränderungen in der Substantia nigra zu finden waren [95]. Barrenschee et al. (2017) fanden unterschiedliche Anordnungen des alpha-Nukleins in der Darmschleimhaut bei Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollpersonen, aber auch eine veränderte Konzentration der Botenstoffe [96].

1.7 MPS-Diagnose

Die Mild Parkinsonian Signs (MPS) bilden eine Ansammlung von Symptomen, die denen der Parkinson-Krankheit ähneln und die sogenannten Kardinalsymptome in milderer Ausprägung abbilden [76]. Zu diesem Symptomkreis gehören am häufigsten die Bradykinese, der Rigor und Einschränkungen im sicheren Gehen mit einem veränderten Gangbild. Ein Symptom, welches seltener in Erscheinung tritt ist der Ruhetremor [97].

Die MPS sind derzeit aktueller Gegenstand der Forschung, nicht nur in Bezug auf die Parkinson-Krankheit. Studien dazu untersuchen die Fragestellung, ob MPS ein Prästadium der Parkinson-Krankheit anzeigen oder eine weitgehend normale Alterserscheinung mit zunehmendem Alter sein könnten [76]. Laut Louis et al. (2003) scheinen MPS bei einem variablen Anteil von bis zu 40% und mehr in der älteren Bevölkerung vorzukommen und gehören vermutlich zum normalen Alterungsprozess ohne neurologische Vorerkrankungen [98]. In den Studien erscheinen die MPS als eine Art Grenzphänomen. Einerseits zeigen einige Probanden MPS als neurologische

Auffälligkeiten ohne erkennbaren Krankheitswert, während sich zum anderen neurologische Defizite abbilden, die mit deutlich verminderten kognitiven Fähigkeiten und einer Manifestation der Alzheimer-Krankheit im Verlauf von 5 Jahren einher gingen. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass den MPS, insbesondere im progressiven Verlauf, ein neurodegenerativer Prozess zugrunde liegen könnte [99-101]. Louis et al. (2007) weisen auch darauf hin, dass Probanden mit MPS neben den funktionalen Einschränkungen ein höheres Mortalitätsrisiko haben [97]. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für die Parkinson-Krankheit wird vermutet [97, 102].

Mahlknecht et al. (2015) untersuchten in ihrer Studie mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von MPS. Der Untersuchungsablauf umfasste eine transkraniale Echogenitätsmessung der Substantia nigra (SN), eine Riechtestung anhand einer Sniffin'Sticks Batterie und die Ermittlung des vaskulären Risikoprofils. Eine neurologische Untersuchung wurde in der zweiten Erhebungsrunde (Follow up) nach fünf Jahren durchgeführt. Die Probanden mit einer vorbestehenden MPS wurden von der Studie ausgeschlossen. Die MPS-Diagnose wurde unter der Verwendung der UPDRS-III gestellt. In der neurologischen Untersuchung wurde bei 109 Probanden von 393 die MPS-Diagnose gestellt. 45,9% der Probanden mit MPS waren hyposmisch ($p < 0,001$). Die Riechstörung trat oft zusammenhängend mit einem axialen motorischen Funktionsverlust auf. Die Ergebnisse ergaben, dass sowohl die SN-Hyperechogenität als auch eine Hyposmie Risikofaktoren für das Auftreten von MPS im Verlauf seien. Die Hyperechogenität der Substantia nigra entsteht durch den Verlust an dopaminergen Neuronen [75].

Die Studie von Lerche et al. (2015) untersuchte neurologische, orthopädische und vaskuläre Ursachen für die Entstehung von MPS. Orthopädische und vaskuläre Einflussfaktoren konnten hier nicht bestätigt werden. So stellte sich die Frage nach den MPS als Anzeichen für eine mögliche Neurodegeneration. Die MPS-Diagnose wurde nach der 10-item-Version der UPDRS-III gestellt. Dabei wurden die Kriterien Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor, Rigor (an Hals, rechter und linker Arm, rechtes und linkes Bein), posturale Instabilität und das Auftreten von Bradykinese untersucht. Unter den Probanden, bei denen die MPS-Diagnose gestellt wurde, trat am häufigsten eine Kombination der MPS mit Hyposmie (22%, $p = 0,042$) und RBD (REM-Schlaf-Verhaltensstörung) auf. Zusätzlich zeigten die Probanden mit MPS ein erhöhtes

Vorkommen an autonomer Dysfunktion ($p=0,042$) und eine Hyperechogenität der Substantia nigra. Motorische Anzeichen wie ein reduzierter Armschwung traten vermehrt asymmetrisch auf [76]. Das zu Beginn einseitige Auftreten von motorischen Symptomen ist charakteristisch für die Parkinson-Krankheit (Hacke, 2016, S.591) [1]. In einer weiteren Studie untersuchten Lerche et al. (2015) einen möglichen Zusammenhang zwischen den MPS und der Parkinson-Krankheit in einer Querschnittstudie zur TREND-Studie. Es gibt bisher wenige Studien zu dieser Thematik. Die Arbeitsgrundlage waren definierte Risikofaktoren für die Parkinson-Krankheit, Prodromalmarker (Hyposmie, RBD, Depressionen, Einschränkungen des Autonomen Nervensystems) und Funktionstests der Feinmotorik, axialen Motorik und Kognition. Als Ergebnis zeigte sich, dass sich die Probanden mit MPS nur in 5 Parametern von 15 von den Parkinsonpatienten unterschieden. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe waren es jeweils 12 von 15 (MPS/KG 12 von 15 und Parkinsonpatienten/KG 12 von 15). Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass beiden Phänomenen, der MPS und der Parkinson-Krankheit, entweder derselbe Prozess zugrunde liegt oder zumindest eine große Ähnlichkeit besteht [103].

Das höhere Alter als ein entscheidender Faktor und das Auftreten derselben nicht-motorischen Symptome, die beiden Prozessen vorausgehen, lässt die Vermutung zu, dass der Ursprung ebenfalls Ähnlichkeit aufweist. In der Studie von Buchman et al. (2012) wurden 2500 Probanden jährlich mit der UPDRS untersucht, um das Vorkommen und den Schweregrad von MPS festzustellen. Probanden mit einer bestehenden klinischen Parkinsondiagnose wurden von der Studie ausgeschlossen. Im weiteren Verlauf wurden postmortem die Hirngewebsschnitte der Probanden untersucht. Als Ergebnis zeigten 40% der 744 Probanden in der Autopsie Lewy-Körperchen-Einschlüsse (20%) und einen neuronalen Schwund in der Substantia nigra. Die Autoren sehen darin die mögliche Ursache für die motorischen Einschränkungen der MPS, die sich häufig im höheren Alter zeigen. Der Schweregrad der Neurodegeneration und das Vorkommen von Lewy-Körperchen-Einschlüssen scheinen in Verbindungen zu stehen mit dem Ausmaß, in dem die MPS auftreten [104]. Ross et al. (2004) kommen zu einem ähnlichen Ergebnis bei der Untersuchung des Schweregrades der MPS und der histopathologischen Ausdünnung der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra [105].

Die jüngeren Studien erforschen die MPS im Fokus eines neurodegenerativen Prozesses und deren möglichen Folgen. Nach Sichtung der aktuellen Literatur lässt sich demnach schlussfolgern, dass es verschiedene Ansätze für diagnostische Möglichkeiten zur Detektion einer Parkinson-Krankheit im Frühstadium gibt. Vielversprechend erscheint vor allem die Kombination verschiedener Marker für das prämotorische Stadium [106]. Mögliche Merkmale zur Früherkennung der Erkrankung wurden innerhalb der vorliegenden Arbeit genutzt und deren Methodik wird im Folgenden dargestellt.

1.8 Hypothesen und Fragestellungen

Folgende Fragestellungen sollen bearbeitet werden, um weiterhin zu erörtern, ob die MPS-Diagnose einer möglichen Parkinson-Krankheit voraus gehen könnte.

Hypothesen:

1. Die VSEP zeigen in der MPS-Gruppe eine verzögerte Latenz, in der Kontrollgruppe nicht.
2. Die VSEP weisen bei Probanden mit Riechstörung eine verzögerte Latenz auf, als mögliches Prodrom einer Parkinson-Krankheit.
3. Die VSEP weisen bei Probanden mit einer Obstipation eine verzögerte Latenz auf, als mögliches Prodrom einer Parkinson-Krankheit.

2 Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wird das Vorkommen von Prodromalzeichen für die Parkinson-Krankheit in einer Risikopopulation mit diagnostizierten Mild Parkinsonian Signs untersucht. Dazu wurden die VSEP der Probanden ausgewertet und auf jeweilige Veränderungen untersucht, die mit dem Vorkommen von Hyposmie und Obstipation einhergehen könnten. Die Evaluation der VSEP soll die Frage klären, ob die MPS-Gruppe Anzeichen für eine beginnende Neurodegeneration aufweist und sich eine Beteiligung des Hirnstamms nachweisen lässt. Die Probanden der MPS-Gruppe, als auch die der Kontrollgruppe, gehören zum großen Probandenkollektiv der TREND-Studie.

2.1 TREND-Studie

Mit den derzeitigen diagnostischen Möglichkeiten ist es nicht erreichbar die Parkinson-Krankheit in einem Frühstadium zu erkennen. Vielversprechend ist eine Kombination

an Markern für das prämotorische Stadium, etwa eine Hyperechogenität der Substantia nigra, die olfaktorische und autonome Dysfunktion oder REM-Schlafstörungen, um die Sensitivität zu erhöhen. [62].

Die TREND-Studie vereint eine Vielzahl an Untersuchungsmethoden mit einer hohen Sensitivität und einer hohen Spezifität. Diese sind nicht-invasiv, erschwinglich und mit geringem Zeitaufwand durchführbar [76]. Dabei werden diverse Untersuchungen durchgeführt und Aufgaben gestellt mit der Zielsetzung, Merkmale zu finden anhand derer Risikopersonen für neurodegenerative Erkrankungen vor Erkrankungsbeginn identifizierbar werden können [107].

2.1.1 Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neuro-Degeneration

Die TREND-Studie ist eine großangelegte prospektive Langzeitstudie, in der ca. 1200 gesunde Probanden ab dem 50. Lebensjahr in einem Intervall von zwei Jahren auf neurologische, psychiatrische und neurophysiologische Auffälligkeiten untersucht werden. Die Datenerhebung ist bisher auf einen Zeitraum von mindestens 20 Jahren angelegt und umfasst eine Kombination an vielfältigen Untersuchungen und Aufgaben, um eine möglichst große Anzahl an Merkmalen zu erfassen, die eine frühe neurodegenerative Erkrankungen anzeigen könnten. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf der Alzheimer-Demenz und der Parkinson-Krankheit. Die TREND-Studie ist ein Kooperationsprojekt der Neurologischen und der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen, die in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen und mit dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung durchgeführt wird. Das interdisziplinäre Kollegium der TREND-Studie setzt sich aus Ärzten, Diplom-Psychologen, Diplom-Biologen, Diplom-Physikern, MTAs und Studenten der Medizin zusammen.

Die erste Erhebungsrunde der TREND-Studie wurde im April 2009 mit ca. 700 Probanden als sogenannte Baseline-Untersuchung durchgeführt. In der zweiten Erhebungsrunde im Frühjahr 2011 wurde das Probandenkollektiv auf ca. 1200 erweitert. Die Daten dieser vorliegenden Arbeit stammen aus der dritten Erhebungsrunde, dem sogenannten Follow up 2. 1201 Probanden wurden in drei Untersuchungszeiträumen mit je ca. 400 Probanden von März 2013 bis April 2014 in den Untersuchungsräumen der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen gemessen.

In dem Untersuchungsablauf war die Reihenfolge der neun Untersuchungsstationen ähnlich einem Zirkeltraining angeordnet. Eine maximale Anzahl von 18 Probanden absolvierten diese Aufgabenstellungen pro Tag, je neun in der Messrunde am Vormittag und am Nachmittag. Die Untersuchungen an den einzelnen Stationen dauerten maximal je 25 Minuten. Um einem Ermüdungseffekt vorzubeugen, wurden in dem Aufenthaltsraum Wasser, entkoffeinierter Kaffee und diverse Kekse etc. angeboten. An den einzelnen Untersuchungsstationen wurde Wasser gereicht und die Probanden dazu angehalten sich zwischen den Untersuchungen zu stärken.

Untersuchungsablauf:

- Neurologische Untersuchung und Blutentnahme
- NIRS: Nahinfrarotspektroskopie zur Messung der cerebralen Oxygenierung während einer Wortflüssigkeitsaufgabe
- Transkranielle Sonographie der Substantia nigra und Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität
- Anamneseerhebung, Riech- und Farbsehtestung
- Untersuchung der Feinmotorik
- Bewegungsanalyse
- CERAD-Testung
- Station der VSEP-Messung

Die Rekrutierung der TREND-Probanden erfolgte über Zeitungsannoncen, TV und Radio-Aufrufen. Es wurde darauf geachtet, dass die Geschlechterverteilung einigermaßen ausgeglichen war. Zu den Teilnahmevoraussetzungen gehörten die freiwillige Teilnahme an der TREND-Studie und die dafür notwendige Einwilligungsfähigkeit, die Fähigkeit der selbstständigen Lebensführung und ein Alter ab mindestens 50 Jahren. Alle TREND-Probanden hinterlegten eine schriftliche Einverständniserklärung. Gründe für die Teilnahme an der TREND-Studie waren zum einen das Interesse an der Wissenschaft, mit zu helfen weitere Erkenntnisse über neurodegenerative Prozesse im steigenden Alter zu erhalten, gegebenenfalls auch im eigenen Interesse. Eine Vielzahl der TREND-Probanden kannten die neurodegenerativen Erkrankungen Alzheimer-Demenz und die Parkinson-Krankheit aus dem eigenen familiären Umfeld oder Bekanntenkreis und fühlten sich animiert an der TREND-Studie teilzunehmen und die Ergebnisse zur Verfügung zu stellen.

Die Ausschlusskriterien zur Teilnahme waren:

- Beeinträchtigung der körperlichen oder geistigen Fähigkeiten, welche die Durchführung der Untersuchungen verhindert hätten
- Fehlende Einverständniserklärung über die freiwillige Teilnahme
- Einnahme von Antipsychotika in den vergangenen 3 Monaten
- Einnahme von Benzodiazepinen, deren Tagesdosis die Äquivalenzdosis für Lorazepam von 1,5mg/Tag überschreiten
- Bestehende Diagnosen von Demenz- oder Parkinson-Erkrankungen
- Schwere ZNS-Schädigung durch Trauma, Neurologische Erkrankungen
- Schwere psychiatrische Erkrankungen außer Depression
- Absehbare, nicht dauerhafte Teilnahme durch Umzugspläne außerhalb Baden-Württembergs [107].

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen und dem Hertie Institut abgesehnet. Alle durchgeführten Untersuchungen zur Datenerhebung entsprechen den Bestimmungen von Helsinki (2000) [108].

2.2 Messinstrumente

2.2.1 Messung der VSEP

Die VSEP zeigen die hirnelektrische Antwort der Vaguskerne im Hirnstamm auf einen externen elektrischen Reiz. Diese Reizantwort verläuft postsynaptisch von den Hirnnervenkernen des Vagusnervs im Hirnstamm zum primär sensorischen Kortex. Dort werden die VSEP als Fernfeldpotentiale auf der Kopfhaut mittels EEG abgeleitet.

2.2.1.1 Aufbau des Messgeräts

Die Methode zur Messung der VSEP wurde von Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter entwickelt, um die Haut am Tragus mit elektrischen Impulsen sensibel zu stimulieren. Das Gerät besteht aus einer bipolaren Stimulationselektrode mit einem Impulsgeber und einem Standard EP Gerät für die klinische Routine mit adaptierbaren Stimulationsparametern (Evidence EVI-4004 evo EMG/EP) zur Erfassung der abzuleitenden Potentialkurven des EEG [11, 39, 44].

Die Stimulationselektrode besteht aus zwei bipolaren Elektrodendrähten, an deren Ende zwei Kupferdrähte angelötet sind. Diese werden an der Innenseite des rechten Tragus

befestigt. Die Kupferdrähte sind an einer 1cm^2 großen Kupferplatine angelötet und mit Epoxidharz ummantelt. Die Stimulationselektrode ist an einen Impulsgeber gekoppelt, der kontinuierlich kurze wiederkehrende Impulse von 1ms abgibt. Die Stimulationsstärke dieser Impulse entspricht einer Stromstärke von 8mA . Das Stimulationsintervall umfasst zwei Sekunden. Für eine Messung ergibt sich eine Zeitspanne von ungefähr 3 Minuten, in der 100 artefaktfreie Potentiale gemittelt werden. Als Artefakt zählt eine Spannungsdifferenz von $\pm 40\mu\text{V}$ zwischen zwei Abtastpunkten. In Einzelfällen wurde das Artefaktkriterium auf $100\mu\text{V}$ erhöht, wenn starke muskuläre Verspannungen im Kopf-Nacken-Bereich vorlagen. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnis wird das Averaging angewendet. Beim Averaging wird der Mittelwert aller artefaktfreien Potentiale gebildet. Das konstant auftretende Antwortpotential wird damit ersichtlich und die zufällig einfallende Hintergrundaktivität eliminiert (Kofler in Hufschmidt et al., 2009, S. 606f) [13].

Während der Stimulation werden die Potentiale durch EEG-Elektroden an den Positionen C3, C4, Fz, F3, F4 nach dem international gültigen 10-20-System für EEG-Messungen [41] auf der Kopfhaut aufgezeichnet. Die Impedanz der EEG-Elektroden beträgt weniger als $2\text{k}\Omega$.

Die Aufzeichnung der VSEP erfolgte in bipolarer Ableitung der Potentiale von den Elektrodenpositionen C3-F3, C4-F4, Fz-F3 und Fz-F4 mithilfe des Evidence EVI-4004evo EMG/EP Systems (Neuromed Sarl, Neurosoft Sud Médical, Le Barroux-Frankreich) mit einer Abtastfrequenz von 20kHz . Die Bandbreite umfasste dabei $0,1$ bis 1kHz . In dieser Studie wurden als Ausschlusskriterien, zusätzlich zu denen der TREND-Studie, für die Durchführung einer VSEP Messung das Tragen eines Herz- oder Hirnschrittmachers und ein epileptisches Krampfleiden definiert.

2.2.1.2 Bedingungen der Räumlichkeiten für die Messung der VSEP

Die VSEP Messungen sollten in einer Umgebung durchgeführt werden, die gewisse Bedingungen erfüllen, um die Qualität der Daten nicht grundsätzlich zu beeinträchtigen. Der Proband soll sich während der Messungen entspannen können, um Artefakten durch Muskelverspannungen, besonders in Nacken- und Kiefermuskulatur, vorzubeugen. Es bietet sich daher an, einen ruhigen Raum zu wählen, den man während der Messung abdunkeln kann und eine bequeme Sitz- oder Liegemöglichkeit anzubieten. Zusätzlich sollte darauf geachtet werden, wenig elektronische Geräte im

selben Raum aufzubewahren, da diese zu einer Steigerung der Hintergrundaktivität beitragen und Artefakte verursachen können (Kofler in Hufschmidt et al., 2009, S.607) [13]. Als optimale Bedingung wäre ein abgeschirmter Raum zu empfehlen.

2.2.1.3 Versuchsablauf

Die Messungen der VSEP wurden in den oben genannten Messzeiträumen in einem Untersuchungsraum der Psychophysiologie und optischer Bildgebung in der Tübinger Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchgeführt. Zu den besonderen Eigenschaften des Versuchsraums gehört, dass er sich in einer geräuscharmen Umgebung befinden sollte, um sicherzustellen, dass die Probanden der Aufforderung sich während der Messung zu entspannen auch nachkommen können. Der Versuchsraum beinhaltet neben dem Messgerät einen bequemen Liegestuhl mit Nackenstütze und ein Waschbecken für die Nachbereitung.

Die Probanden wurden einzeln nacheinander gemessen. Vor der Messung werden die Probanden zum Untersuchungsablauf und die dafür notwendigen Vorbereitungen aufgeklärt. Für jeden Probanden wurde eine Untersuchungszeit von 25 Minuten veranschlagt einschließlich Aufklärung, Vorbereitung, Messung und Nachbereitung.

Zur Vorbereitung der Untersuchung lagen die Probanden in einem Liegestuhl mit Nackenstütze. Für das Aufbringen der EEG-Elektroden wurden die Positionen auf der Kopfhaut nach dem internationalen 10-20-System für EEG-Messungen ausgemessen und markiert. Die Kopfhaut wurde an diesen Stellen mit einer Peeling Paste für EEG-Messungen (EVERY Abrasive Paste) behandelt um den Widerstand von Kopfhaut und Elektrode zu optimieren und auf unter $5k\Omega$ zu reduzieren. Die EEG-Elektroden wurden nach dem internationalen 10-20-System für EEG-Messungen auf den Positionen C3, C4, Fz, F3, F4 mit leitfähiger Creme für EEG-Messungen (Ten20® Conductive Elektrodenpaste Weaver und Company) auf der Kopfhaut angebracht. Im nächsten Schritt wurde die Stimulationselektrode befestigt. Die Probanden wurden wie in den Vorstudien nur an der rechten Tragusseite stimuliert. Hierzu wurden die zwei Kupferdrähte der Stimulationselektrode mit der Grass-Elektroden-Paste (Grass EC2 Electrode Cream, Grass Instrument Division, Astro-Med. Inc. Warwick, U.S.A.) auf der Innenseite des rechten Tragus befestigt. Die Haut wurde zuvor sanft mit einem Wattestäbchen und Desinfektionsmittel von Talg ect. befreit. Die zwei Kupferdrähte der Stimulationselektrode hatten als Anode und Katode einen Abstand von 5mm

zueinander. Die beiden Kabel der Stimulationselektrode wurden mit einem Pflasterstreifen auf der rechten Wange des Probanden fixiert. Vor Beginn der Messung wurde der Proband instruiert die Augen zu schließen und sich bequem in den Liegestuhl zurückzulehnen. Es gab auf Ankündigung einen einzelnen Stimulationsimpuls, um den Proband mit dem Gefühl des „Zwickens“ am rechten Ohr vertraut zu machen. Der Proband wurde noch einmal darauf hingewiesen, die Kiefer- und Gesichtsmuskulatur zu entspannen und Zungenbewegungen möglichst zu unterlassen. Dann wurde die Messung gestartet und es erfolgte eine kontinuierliche, automatische Stimulusabgabe. In der Nachbereitung wurden die Kopfhaut des Probanden und die EEG-Elektroden mit warmem Wasser gesäubert. Die Stimulation wurde von wenigen Probanden als schmerzhaft empfunden. Die Daten wurden anschließend wie oben beschrieben weiter bearbeitet.

2.2.1.4 Weiterverarbeitung der Daten

Die Auswertung der VSEP Peak-Latenz erfolgte durch den Export der Rohdaten aus dem Evidence 4004evo EMG/EP Systems (Neuromed Sarl, Neurosoft Sud Médical, Le Barroux-Frankreich). Diese Files wurden als xml-Dateien mit Matlab© (The Math Works®Inc., Natick, USA) umformatiert in ASCII-Dateien für das Programm Vision Analyzer 2 (Brain Products, München, Deutschland), einer Software zur Auswertung von EEG-Daten und um diese einlesen zu können. Im Vision Analyzer 2 wurde eine semiautomatische Peakdetektion durchgeführt, die mithilfe eines Algorithmus die entsprechenden Peaks detektiert. Die Peakdetektion kennzeichnet die Peaks als lokale Minima und Maxima in den einzelnen Ableitungen des gemittelten EEGs (Analyzer Manual Vision Analyzer 2 von Brain Products, München, Deutschland). Eine manuelle Korrektur wurde, wenn nötig, durchgeführt. Für jedes Potential der VSEP ergeben sich in allen vier Ableitungen des 10-20-Systems (C3-F3, C4-F4, Fz-F3, Fz-F4) Potentialkurven, in denen drei Peaks detektiert werden: erstes Positivum (P1), erstes Negativum (N1) und das zweite Positivum (P2). Für die weitere Datenanalyse werden die VSEP der Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 ausgewertet. Zur Veranschaulichung der verarbeiteten VSEP aus dem Programm Vision Analyzer ist unten ein Beispiel aus der Studie von Fallgatter et al. (2003) aufgeführt [39]. Die VSEP aus der vorliegenden Arbeit werden im Ergebnisteil dargestellt.

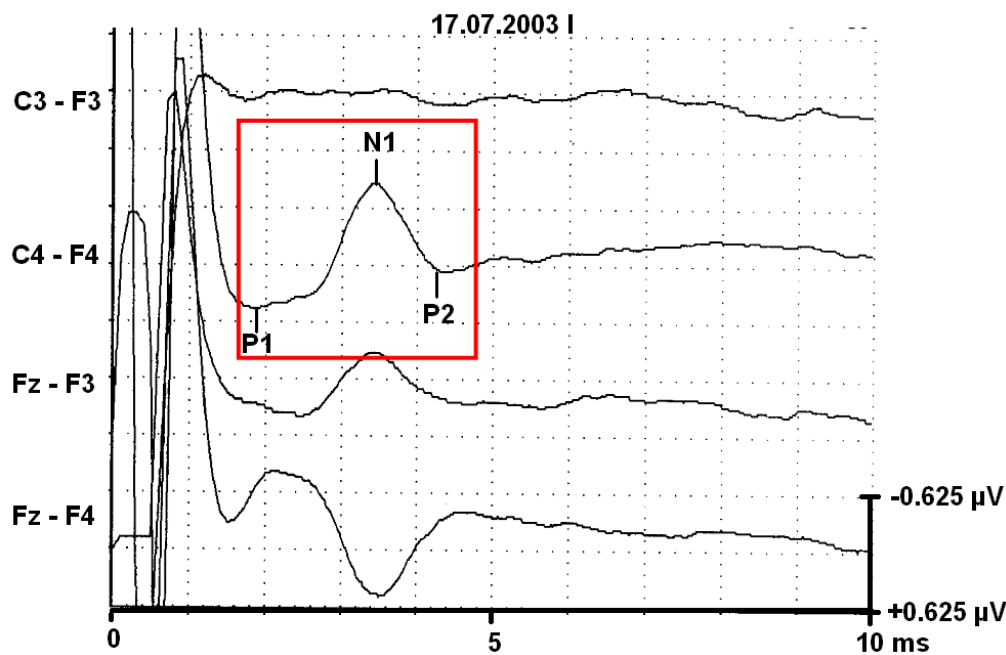


Abbildung 2.2-1 VSEP aus Fallgatter et al., *Journal of Neural Transmission*, 2003

2.2.1.5 Bewertung der Potentialkurven der VSEP

Die Beurteilung der VSEP erfasst den Verlauf der Potentialkurven, die Amplitudenhöhe von P1-N1 und N1-P2 und Latenz der Peaks P1, N1 und P2. Die Peaks P1, N1 und P2 der VSEP werden zwischen 1,8ms und 6ms erwartet, in Anlehnung an die erwartete Auftretenswahrscheinlichkeit für auditorisch evozierte Potentiale [39].

Aufgrund der Parallelität zu den AEPs ist es wahrscheinlich, dass es sich bei den VSEPs auch um Hirnstammpotentiale handelt. Die Hirnnervenkerne des Hör- und Gleichgewichtsnerven (Nervus vestibulocochlearis) und des Vagusnerven liegen jeweils im Hirnstamm [46]. Die Peaks der VSEP wurden anhand von drei Kriterien bewertet: Eindeutigkeit der Maxima (positiv und negativ), zeitliches Auftreten der Peaks (für P1 zwischen 1,7 und 4,0ms, für N1 zwischen 3,0 und 6,0ms und für P2 zwischen 4,0 und 8,0ms) und eine ausreichend abgrenzbare Amplitudenhöhe [11].

Da es, zum Beispiel aufgrund von Muskelartefakten, sehr unterschiedliche Qualitäten in der Eindeutigkeit der VSEP gab, wurden die Potentialkurven in drei verschiedenen Kategorien bewertet. Peaks in der Kategorie 1 zeigten ein eindeutiges Potential zeitlich bei 1,8ms bis 6ms und eine ausreichend große Amplitudenhöhe. Peaks, die der Kategorie 2 zugeteilt wurden, waren eindeutig abzugrenzen, aber in der Amplitudenhöhe deutlich geringer und zeitlich versetzt ausgefallen. Peaks der Kategorie 3 konnten nicht ausreichend von der Hintergrundaktivität in den EEG-

Ableitungen differenziert werden und wurden aufgrund fehlender Eindeutigkeit der Potentiale aus der Datenauswertung ausgeschlossen. Studien, die im Vorfeld durchgeführt wurden, zeigten die stabilsten Ergebnisse der VSEP in den Ableitungen C₄-F₄ und F_z-F₄. Aufgrund dessen wurden insbesondere diese beiden Ableitungen zur Datenauswertung heran gezogen [11, 43, 44]. Ebenso zeigte sich in einer vorherigen Studie zur Optimierung der Messbedingungen, dass die Messung der VSEP sowohl auf der rechten als auch der linken Seite möglich ist und keine Unterschiede in der Latenz und Amplitudenhöhe ersichtlich waren [40]. In einer weiterführenden Publikation trat eine Seitendifferenz auf [11], daher wurden hier nur die Ergebnisse des rechten Vagusnervs untersucht. Die Stimulation des Vagusnervs und die Ableitung der VSEP erfolgen auf der rechten Seite.

2.2.2 MPS-Score

In der neurologischen Untersuchung wurden die 1017 Probanden der dritten Erhebungsrunde unter anderem auf motorische Einschränkungen und Auffälligkeiten hin untersucht, die auf parkinsonoide Syndrome hinweisen könnten [76]. Anhand der MDS-UPDRS-III [56] wurde das Ausmaß an motorischen Fähigkeiten der Probanden als Gesamtbild aus Redefluss und Ausdruckskraft des Gesicht, Anzeichen für eine verstärkte Steifigkeit in Nacken und Hals untersucht, wie auch ein Rigor in den oberen und unteren Extremitäten im Seitenvergleich. In einer weiteren Aufgabe der MDS-UPDRS-III wurde die aktive Beweglichkeit der Hände im Seitenvergleich untersucht, auch mit Supinations- und Pronationsbewegungen. Die Probanden mussten beidseitig Tippbewegungen mit Fingern und Zehen ausführen. Außerdem suchten die Untersucher nach Anzeichen für einen Tremor in den Händen, sowohl nach einem konstant vorhandenen Tremor als auch einem posturalen, kinetischen oder in Ruhe auftretenden Tremor. Im weiteren Untersuchungsverlauf wurde die Beweglichkeit der Beine im Seitenvergleich beurteilt und der motorische Aufwand von einem Stuhl aufzustehen. Zudem erhoben die Untersucher eventuell vorliegende Auffälligkeiten im Gangbild, insbesondere das sogenannte Freezing beim Gehen. Hinzukommend wurden die Körperhaltung der Probanden und die posturale Stabilität (Haltungsstabilität) begutachtet. Die Untersucher erfassten Anzeichen von Bradykinese in der Motorik des gesamten Körpers. Die Beurteilungen aus den Einzelaufgaben wurden zu einer Gesamtpunktzahl addiert als Hinweis auf das Vorliegen einer motorischen

Einschränkung. Es erfolgte zudem eine eingehende Betrachtung einer möglichen asymmetrischen Motorik. Nach den Vorgaben aus der MDS-UPDRS-III wurde die Diagnose einer vorliegenden MPS gegeben, wenn die Kriterien erfüllt und die MPS in den drei neurologischen Untersuchungen festzustellen waren. Um die Bedingungen zu erfüllen, mussten mindestens 2 MDS-UPDRS III items ≥ 1 , oder mindestens 1 MDS-UPDRS III items ≥ 2 oder wenigstens 1 MDS-UPDRS Ruhetremor item ≥ 1 vorhanden sein [101]. Für die Einstufung der motorischen Beeinträchtigung als MPS-Diagnose orientierten sich die Untersucher an der Empfehlung von Louis et al. (2005) [76, 109].

2.2.3 Sniffin´Sticks und Sniffin´Sticks Score

Die Riechtestung wurde mit der Methode der Sniffin´Sticks-Batterie mit 16 Duftstiften (BurghartMedizintechnik, Deutschland) [110] in einem gut belüfteten, geruchsneutralen Raum durchgeführt. Es wurde sichergestellt, dass die Messungen ungestört vollzogen werden konnten. Die Probanden durften 15 Minuten vor der Messung nicht rauchen, Bonbons oder Kaugummis verzehren oder andere Getränke als Wasser zu sich nehmen. Zu Beginn der Messung wurde eine Riechanamnese durchgeführt um aktuelle Einschränkungen im Riechvermögen zu erkennen. Es wurde erfragt, ob eine aktuelle Erkältung, Sinusitis oder Heuschnupfenproblematik bestehen würde. In diesem Fall wäre die Riechtestung nicht durchgeführt worden, um die Ergebnisse nicht zu verzerren. Danach wurde eine erweiterte Riechanamnese durchgeführt mit Fragen nach Geruchsverlust bzw. Geruchsverschlechterung, stattgehabten Operationen im Nasen-Rachen-Raum oder Schädelfrakturen. Für die Durchführung der Riechtestung trug der Untersucher geruchslose Baumwollhandschuhe. Die Augen der Probanden wurden mit einer Schlafbrille verdeckt. Der Riechstift, ein Filzstift gefüllt mit flüssigen Duftstoffen, wurde in einem Abstand von 2cm vor die Nasenlöcher des Probanden gehalten (bzw. ein Nasenloch, während das andere abgeklebt war bei der lateralisierten Testung). Durch den Hinweis „Achtung“ wurde der Proband zum Riechen aufgefordert. Die Kappe des Riechstifts wird für diesen Moment entfernt. Nachdem der Duftstoff angeboten wurde, sollte der Duftstift umgehend wieder verschlossen werden, um eine Gewöhnung des Probanden und eine Duftausbreitung im Raum zu vermeiden. Der Untersucher nennt dem Probanden vier Begriffe zu dem jeweiligen Duftstoff. Der Proband wählt den zutreffenden Begriff als Antwort aus. Die Probanden erhalten am Ende der Messung Informationen über die erbrachten Ergebnisse.

In der Riechtestung wird nur der Identifikationstest durchgeführt. Dieser hat sich in vorherigen Studien als besonders stark diskriminierend erwiesen [70]. Es werden 16 Duftstifte getestet, jeder wird mit vier Begriffen vorgeschlagen. Der Proband hat drei Sekunden Zeit den Duft zu riechen und danach den am ehesten zutreffenden Begriff als Antwort auszuwählen [70]. Alle Antworten, richtige und falsche, werden in den Antwortbogen eingetragen. Die Gesamtpunktzahl liegt zwischen 0 und 16 Punkten als Summe der korrekt benannten Gerüche. Ab einer Gesamtpunktzahl von 11 Punkten und darunter wurden die Probanden als hyposmisch definiert. Gesunde Probanden sollten mindestens 75% der dargebotenen Gerüche korrekt identifizieren können [70].

Ein Antwortbogen der Riechtestung befindet sich im Anhang C.

2.2.4 Anamnese zur Obstipation

In einem Fragebogen wurden unter anderem auch die vegetativen Beschwerden erfasst. Für die vorliegende Arbeit war die Häufigkeit von Obstipation im TREND-Probandenkollektiv von Interesse. Die Datenerhebung fand in der Rubrik „Angaben zu aktuellen Beschwerden“ anhand der folgenden Fragen statt: „häufige Verstopfung ja/nein“; wenn ja, „Seit wie vielen Jahren?“ und „dem Stuhlgang muss häufig nachgeholfen werden; falls ja, wie?“. In der vorliegenden Arbeit wurden die Probanden, die die Frage „häufige Verstopfung“ mit „ja“ beantworteten unter dem Prodromi Obstipation in die Analyse miteinbezogen.

Die Anamnese-Station im Untersuchungsverlauf der dritten Erhebungsrunde stellte sicher, dass die Probanden den zuvor ausgeteilten Fragebogen vollständig ausfüllten.

Dieser Fragebogen wurde von den Mitarbeitern der TREND-Studie verfasst. Innerhalb des Fragebogens gibt es einen Anteil des UMSARS, der die Frage zu Verstopfungen auch noch einmal erörtert. Dieser Anteil wurde in der vorliegenden Arbeit nicht bearbeitet.

2.3 Stichproben

2.3.1 Gesamtstichprobe der TREND-Studie

In die Gesamtstichprobe wurden alle Probanden der TREND-Studie einbezogen, die in der dritten Erhebungsrunde (Follow up 2) im Zeitraum Ende Februar 2013 bis März 2014 an den Untersuchungen in den Räumen der Tübinger Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie teilgenommen haben. Insgesamt waren es 1201

Probanden, die auf drei Untersuchungsrunden aufgeteilt wurden. Die Anzahl der sogenannten Drop outs beläuft sich auf 184, d.h. Probanden, die nicht mehr zu den Untersuchungen erschienen. Die Gründe für das Fernbleiben von den Untersuchungen der dritten Erhebungsrunde werden aktuell von TREND-Mitarbeitern eingehend betrachtet. Eine Vermutung ist die Verschlechterung des Allgemeinzustandes wie beispielsweise das Erkranken an einer neurodegenerativen Erkrankung etc., die eine weitere Teilnahme an der Studie nicht mehr ermöglicht. Die Analyse aus der dritten Erhebungsrunde (Follow up 2) umfasst die Daten der VSEP von 1017 Probanden, die in den Untersuchungen erhoben wurden. Im Frühjahr 2013 wurden 355 Probanden untersucht, im Herbst 2013 402 und im Frühjahr 2014 260 Probanden. Die Ausschlusskriterien für die Messung der VSEP schließen das Tragen von Herz- und Hirnschrittmachern ein und das Vorliegen eines epileptischen Krampfleidens. In Einzelfällen wurde die Untersuchung der VSEP-Messung von den Probanden abgelehnt, da sie aus vorherigen Erhebungsrunden als unangenehm bis schmerzhaft verinnerlicht wurden. Aufgrund zutreffender Ausschlusskriterien konnten 41 Probanden nicht an der Messung der VSEP teilnehmen und wurden daher in der Datenerhebung nicht berücksichtigt. In die Datenanalyse gingen die Messergebnisse der VSEP von 976 Probanden (81,8%) aus der dritten Erhebungsrunde (Follow up 2) ein. Die Daten zur Geschlechterverteilung zeigen, dass die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen ist. Mit 471 weiblichen Probanden ergab sich ein Frauenanteil von 48,3% unter den TREND-Probanden. Die 505 männlichen Probanden zeigen einen geringfügig höheren Anteil von 51,7%. Die Altersbetrachtung untersucht die 976 Probanden, die an der dritten Erhebungsrunde (Follow up2) teilgenommen haben. Der Altersdurchschnitt lag bei einem Mittelwert von 66,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 6,6 Jahren. Der jüngste Proband war 51 Jahre alt und der älteste Proband 85 Jahre alt. Die Anzahl der Bildungsjahre erfasst die Zeit von Schule und Ausbildung. Im Durchschnitt haben die TREND-Probanden eine Ausbildungszeit von 14,3 Jahren erhalten mit einer Standardabweichung von 2,7 Jahren. Die Anzahl der Bildungsjahre liegt zwischen mindestens 9 Jahren und maximal 22 Jahren.

2.3.2 Selektierte Stichprobe aus der TREND-Kohorte

2.3.2.1 Gruppe mit Mild Parkinsonian Signs

In der dritten Erhebungsrunde (Follow up 2) der TREND-Studie wurden die Daten von 1017 Probanden erfasst. Darunter waren 90 Probanden (7,5%), bei denen die Diagnose vorliegender Mild Parkinsonian Signs gestellt wurde. Die Messung der VSEP wurde bei 83 von diesen 90 Probanden durchgeführt. Die verbleibenden 7 Probanden wurden aufgrund der Ausschlusskriterien nicht zur Messung zugelassen. Bei der Gruppeneinteilung der Untersuchungsgruppen für die vorliegende Arbeit wurden 83 Probanden mit Mild Parkinsonian Signs der MPS-Gruppe zugeführt, die gemeinsam mit anderen Probanden für die Kontrollgruppe aus dem Probandenkollektiv der TREND-Studie in der dritten Erhebungsrunde (Follow up 2) selektiert wurden. Für die Möglichkeit der Datenauswertung wurde die Ableitungsqualität der VSEP überprüft und je nach Eindeutigkeit des Potentials in die Kategorien 1, 2 und 3 eingeteilt. Dabei kann es vorkommen, dass die VSEP eines Probanden in den Ableitungen C₄-F₄ und F_z-F₄ in verschiedenen Kategorien klassifiziert werden und dann zur Datenanalyse zugelassen sind oder davon ausgeschlossen werden müssen, wenn sie mit der Kategorie 3 als „nicht eindeutig abgrenzbares Potential“ bewertet wurden. In der Ableitung C₄-F₄ konnten die Daten von 63 Probanden mit einer MPS-Diagnose analysiert werden. Die verbleibenden 20 Probanden mit einer MPS-Diagnose wurden in der Bewertung der Qualität der VSEP in die Kategorie 3 eingestuft und nahmen in der Ableitung C₄-F₄ nicht an der Datenauswertung teil. Die Bewertung und Selektion der Probanden in der Stichprobe wurde in der Ableitung C₄-F₄ vorgenommen, daher wurden nur 63 Probanden für die Kontrollgruppe an die Kriterien Alter, Geschlecht und Anzahl der Ausbildungsjahre angepasst ausgesucht. Für die Datenauswertung in der Ableitung F_z-F₄ konnten nach der Kategorieneinteilung die VSEP von 64 Probanden mit MPS-Diagnose untersucht werden, wobei sich allerdings die Anzahl der Probanden aus der Kontrollgruppe von 63 auf 42 Probanden reduzierte.

Die Datenanalyse und Evaluation der VSEP soll die Frage klären, ob die MPS-Gruppe Anzeichen für eine beginnende Neurodegeneration aufweist und sich eine Beteiligung des Hirnstamms nachweisen lässt. Die Beurteilung der Riechfunktion wurde anhand der Riechtestung mithilfe der Sniffin´Sticks durchgeführt. Das Vorkommen von Obstipation wurde mit einem Fragebogen erhoben. Die Daten zur Hyposmie und zur

Obstipation wurden von anderen Mitarbeitern der TREND-Stationen erhoben und für diese Arbeit zur Verfügung gestellt.

2.3.2.2 *Kontrollgruppe*

Der Versuchsplan dieser vorliegenden Arbeit entspricht einem Versuchs- und Kontrollgruppendesign wie in einer Doppelblinduntersuchung. Die Kontrollgruppe wurde nach dem Doppelgängerprinzip als paarweises „Matching“ gebildet mit Probanden ohne MPS-Diagnose. Die Merkmale für das „Matching“ waren Alter, Geschlecht und die Anzahl der Ausbildungsjahre, nach denen die Probanden der Kontrollgruppe selektiert wurden, um mit den Probanden mit MPS-Diagnose übereinzustimmen.

Im Vergleich der Gruppe mit vorliegender MPS-Diagnose und der Kontrollgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied im Alter der Probanden, $t(124)=0,0$; $p=1,0$, oder in der Anzahl der Ausbildungsjahre, $t(124)=0,19$, $p=0,85$. In der MPS-Gruppe war der jüngste Proband 57 Jahre alt und der älteste 84 Jahre alt. In der Kontrollgruppe war der jüngste Proband 58 Jahre alt und der älteste war 85 Jahre alt.

	MPS-Gruppe (N=63)	Kontrollgruppe (N=63)
Alter	70,13 ±6,51	70,13 ±6,50
Ausbildungsjahre	13,40 ±2,42	13,48 ±2,31

Tabelle 2.3-1 T-Test für unabhängige Stichprobe für Alter und Ausbildungsjahre mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Es ergab sich kein statistischer Unterschied in der Geschlechterzugehörigkeit zwischen der Gruppe mit vorliegender MPS-Diagnose und der Kontrollgruppe, $\chi^2(1)=0$, $p=1$, $N=63$. Beide Gruppen bestanden aus 24 Frauen (38,1%) und 39 Männern (61,9%).

Das Verhältnis der Geschlechter ist in der Stichprobe nicht ausgeglichen, aber in beiden Untersuchungsgruppen zu gleichen Anteilen gegeben.

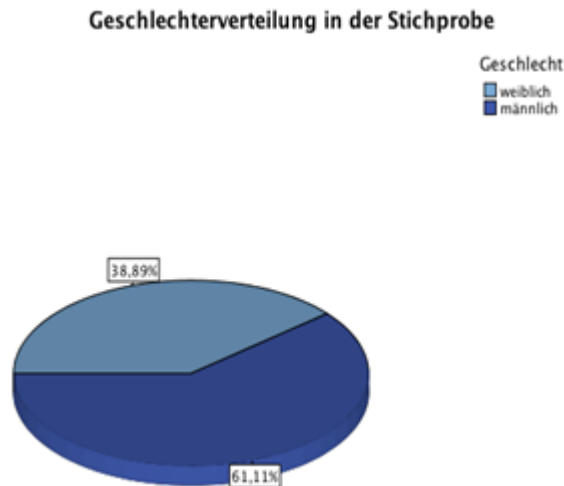


Abbildung 2.3-1 Geschlechterverteilung in der Stichprobe

Im Folgenden wird die Altersverteilung nach den Geschlechtern aufgetrennt als Fehlerbalken dargestellt und zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichung an.

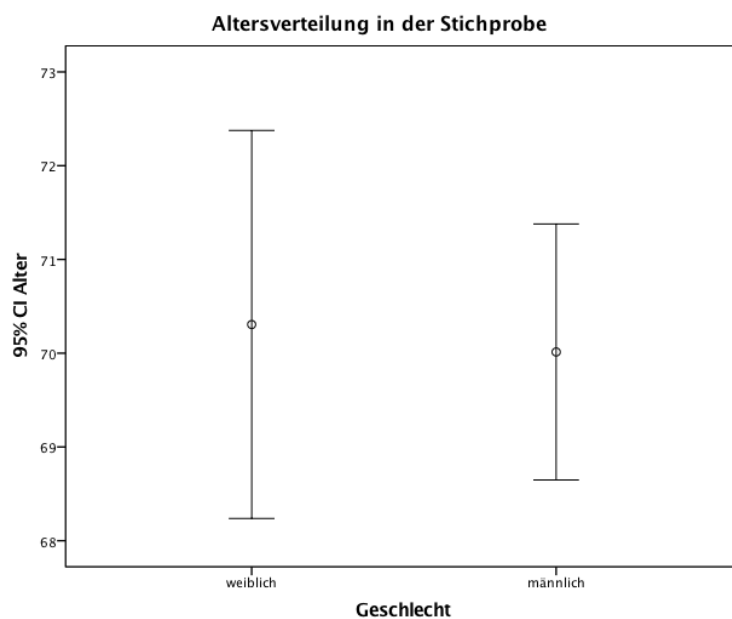


Abbildung 2.3-2 Altersverteilung nach Geschlecht in der Stichprobe

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatten die 49 Frauen in der Stichprobe im Durchschnitt ein Alter von 70,31 Jahren ($SD \pm 7,20$ Jahre), wobei sie mindestens 57 Jahre alt waren und das Altersmaximum bei 85 Jahren lag. Bei den 77 Männern zeigen sich sehr ähnliche Werte mit einem mittleren Alter von 70,01 Jahren ($SD \pm 6,02$ Jahre), die sich ebenfalls in der Altersspanne von 58 bis 84 Jahren bewegten.

Zur genaueren Betrachtung der Altersverteilung in der Stichprobe werden die Daten in drei Altersgruppen unterteilt und für die Geschlechter getrennt aufgeführt.

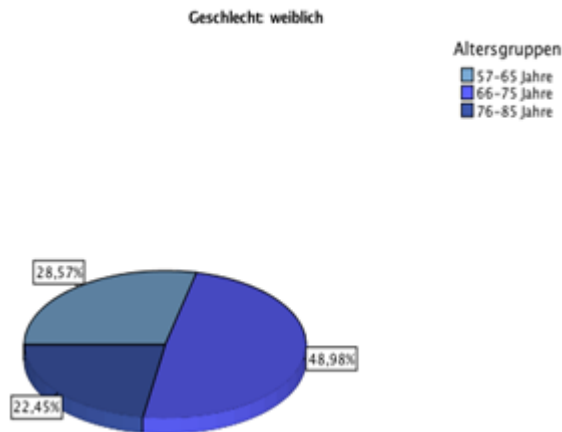
Altersverteilung der Frauen in der Stichprobe

Abbildung 2.3-3 Altersverteilung der Frauen in der Stichprobe

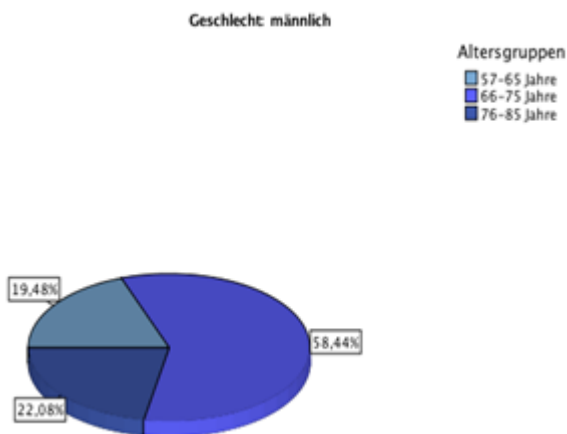
Altersverteilung der Männer in der Stichprobe

Abbildung 2.3-4 Altersverteilung der Männer in der Stichprobe

Weiterhin werden die Anzahl der Ausbildungsjahre, die die Probanden in Bildungsinstitutionen absolviert haben, nach den Geschlechtern getrennt, in die drei Altersgruppen aufgeschlüsselt dargestellt.

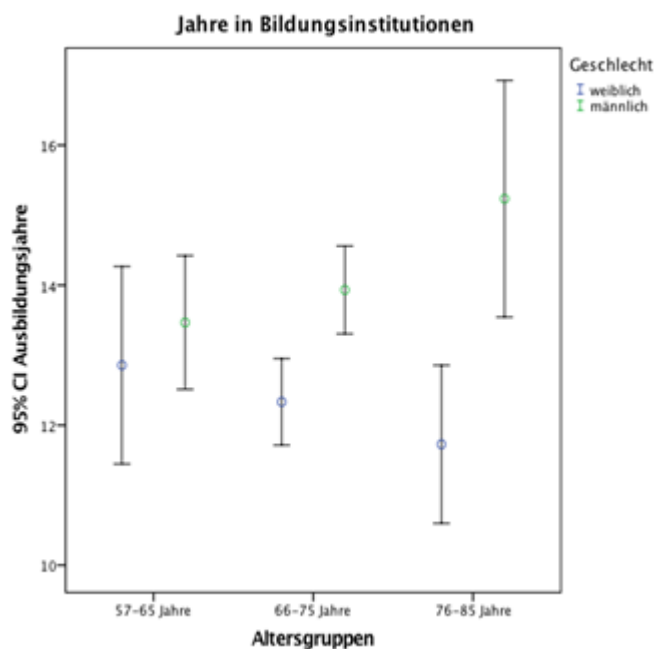


Abbildung 2.3-5 Jahre in Bildungsinstitutionen nach Altersgruppen

Demnach haben in der Altersgruppe von 57 bis 65 Jahren, die Nachkriegsgeneration, die Frauen (N=14) im Durchschnitt 12,86 Ausbildungsjahre abgeschlossen (SD \pm 2,45 Jahre) mit einem Minimum von 9 Ausbildungsjahren und einem Maximum von 16 Jahren in Bildungsinstitutionen. Bei den Männern (N=15) in dieser Altersgruppe ergibt sich ein Mittelwert von 13,47 Ausbildungsjahren (SD \pm 1,73 Jahre). Diese Probanden waren mindestens 12 Jahre innerhalb eines Ausbildungsprozess bzw. maximal 17 Jahre. In der Altersgruppe von 66 bis 75 Jahren, deren Geburtsjahrgänge ca. 1939 bis 1948 in die deutsche Kriegszeit fallen, absolvierten die Frauen (N=24) durchschnittlich 12,33 Ausbildungsjahre (SD \pm 1,47 Jahre). Die Mindestausbildungszeit der Probandinnen lag wieder bei 9 Jahren, während sich das Maximum auf 15 Ausbildungsjahre reduzierte. Die männlichen Probanden dieser Altersgruppe schlossen im Mittelwert 13,93 Ausbildungsjahre ab (SD \pm 2,10 Jahre). Das Minimum der Ausbildungszeit lag etwas herabgesetzt bei 9 Jahren, während das Maximum auf 20 Ausbildungsjahre angestiegen war. Die dritte Altersgruppe der Probanden zwischen 76 bis 85 Jahren wurde in der Vorkriegszeit um die 1929 bis 1938 geboren. Deren Ausbildungszeit fiel in die Kriegsjahre und die ersten Jahre danach. Die Frauen absolvierten in dieser Zeit im Mittelwert 11,73 Ausbildungsjahre (SD \pm 1,68 Jahre) und verbrachten mindestens 9 Jahren und maximal 15 Jahren in Bildungsinstitutionen. Die Männer dieser

Altersgruppe erhielten durchschnittlich 15,24 Ausbildungsjahre (SD \pm 3,29 Jahre), mehr als in den anderen Altersgruppen, und beendeten mindestens 12 Jahre beziehungsweise maximal 21 Jahre in der Ausbildungszeit.

2.3.2.3 Untergruppen zur weiterführenden Untersuchung der Merkmale MPS-Score, Hyposmie und Obstipation mithilfe der VSEP

Die Stichprobe der 126 Probanden, mit je 63 Probanden mit und ohne MPS-Diagnose, wurde für die weiterführenden Untersuchungen in Untergruppen unterteilt. Anhand der Datenerhebung zur Hyposmie mithilfe der Riechtestung mit den Sniffin' Sticks wurden die Probanden der Stichprobe nach dem Testergebnis in die Gruppen Hyposmie und Normosmie unterteilt. Die Gruppe der normosmischen Probanden stellt die Kontrollgruppe zur Hyposmie-Gruppe (weiterhin auch HYP-Gruppe) dar.

Für die weiteren Datenanalysen zu den Merkmalen Obstipation und MPS-Score wurden die Probanden aufgrund geringerer Stichprobengrößen nochmals anhand der Merkmale Alter, Geschlecht und Anzahl der Ausbildungsjahre aufeinander abgestimmt und in die jeweilige Indexgruppe und Kontrollgruppe eingeteilt. In den folgenden Betrachtungen werden die VSEP in den Untersuchungsgruppen zur Obstipation und zum MPS-Score mit den Punktwerten kleiner 4 und mindestens 4 Punkte und mehr, jeweils im Vergleich mit einer zugehörigen Kontrollgruppe analysiert. Für die Datenauswertung der VSEP mussten die Potentiale wie siehe oben mit der Kategorie 1 oder 2 bewertet worden sein, was nicht immer zugleich auf beide Ableitungen C_4-F_4 und F_z-F_4 zutraf. Die Probanden der Untergruppen $MPS < 4$ und $MPS \geq 4$ sind in den Ableitungen C_4-F_4 und F_z-F_4 nur teilweise dieselben.

2.4 Statistische Analyse

Zur Testung der Hypothesen 1 bis 3 wurden nicht-parametrische Tests (für zwei unabhängige Stichproben) berechnet. Als Gruppierungsvariable (unabhängigen Variablen) wurden die Gruppen mit dem Merkmal MPS-Diagnose, MPS-Score < 4 bzw. ≥ 4 , Hyposmie oder Obstipation einer Kontrollgruppe gegenüber gestellt. Als abhängige Variablen wurden die Latenz von P1, N1 und P2 und Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in den Ableitungen C_4-F_4 und F_z-F_4 gewählt. Die Testung auf Normalverteilung der Datensätze erfolgte mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. In der Ableitung C_4-F_4 waren die Datensätze aller Variablen nicht normalverteilt und wurden nachfolgend mit

dem Mann-Whitney-U-Test weiter analysiert. Die Daten des SniffinSticks Scores und des MPS-Scores waren nach Analyse mittels Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt ($p=0,00$). In der Ableitung F_z-F_4 waren die Datensätze der Latenz von P1 und N1 und der Amplituden von P1 und P2 nicht normalverteilt und wurden daher nicht-parametrisch analysiert. Die Datensätze der Latenz von P2 war in der Ableitung F_z-F_4 normalverteilt ($p=0,20$), wurde aber ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test weiter analysiert. Die Datenanalyse zum MPS-Score mit der Fragestellung nach dem Punktwert von $<$ und ≥ 4 wurden als 3-stufige unabhängige Variable mithilfe des Kruskal-Wallis-H-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Es werden Konfidenzintervalle mit M-Schätzern nach Huber und Hampel angegeben. Außerdem wurden zu allen Variablen Korrelationsanalysen berechnet. Der Korrelationskoeffizient war Spearman Rho als nicht-parametrisches Testverfahren. Ein χ^2 –Test wurde zur Bestimmung der Geschlechterunterschiede und zur Untersuchung der Verteilung der Prodromi Riechstörung und Obstipation in der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe durchgeführt. In allen Analysen wurde auf eine zweiseitige Signifikanz getestet und das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt. Für die statistische Auswertung wurde die Analysesoftware IBM SPSS Statistics 23.0 genutzt.

3 Ergebnisse

Zuerst werden die Ergebnisse aus der Datenanalyse aufgeführt, angefangen von einer deskriptiven Statistik zur Übersicht der Verteilung der Merkmale Hyposmie und Obstipation wie auch eine Betrachtung des MPS-Scores und des Sniffin' Sticks-Scores. Es werden weiterhin auch die Verteilung der Bewertungskategorien der VSEP untersucht, da sie ursächlich für den Ausschluss zur Datenanalyse sind und die Zusammensetzung der Probanden in der MPS- bzw. Kontrollgruppe in den Ableitungen C_4-F_4 und F_z-F_4 geprägt haben wie auch in der Untergruppe mit einem MPS-Score <4 bzw. ≥ 4 . Anschließend folgt die Datenanalyse der VSEP Variablen in den Ableitungen C_4-F_4 und F_z-F_4 . Die angegebenen p-Werte der Ergebnisse haben einen rein deskriptiven Wert und sind dementsprechend zu interpretieren.

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Verteilung der Kategorie 3 zum Ausschluss von der Datenanalyse

Im Folgenden wurden die Häufigkeiten analysiert, in wie fern die Potentialkurven der VSEP in die Kategorien 1, 2 und 3 qualitativ eingeordnet wurden. Ausschlaggebend waren die Eindeutigkeit und die Abgrenzbarkeit der Potentiale. Es erfolgte eine Aufteilung nach den Ableitungen C₄-F₄ und F_z-F₄.

Ableitung der VSEP	C ₄ -F ₄ (N=976)	F _z -F ₄ (N=976)
Kategorie 1	319 (32,7%)	283 (29,0%)
Kategorie 2	300 (30,7%)	317 (32,5%)
Kategorie 3	357 (36,6%)	376 (38,5%)

Tabelle 3.1-1 Verteilung der Häufigkeiten der VSEP Kategorien im Trendkollektiv des FU2 mit N=976 Probanden in den Ableitungen C₄-F₄ und F_z-F₄

Die Datenerhebung der VSEP umfasst die gemessenen Potentialkurven von 976 Probanden (81,3%). In der Auswertung der VSEP-Latenz erhielten 619 dieser Probanden (63,4%) in der Ableitung C₄-F₄ eine Einteilung in die Kategorie 1 oder 2. Eine Bewertung als ungenügende Qualität (Kategorie 3) bekamen in derselben Ableitung 357 Probanden (36,6%). In der Ableitung F_z-F₄ wurden die VSEP-Latenz von 600 Probanden (61,5%) in die Kategorie 1 oder 2 eingeteilt. 376 Probanden (38,5%) erhielten in dieser Ableitung die Bewertung ungenügende Qualität der Potentialaufzeichnung (Kategorie 3).

3.1.2 VSEP Kategorien und MPS-Score

Im Weiteren werden die Verteilung der Häufigkeiten und die qualitative Einteilung der VSEP in die Kategorien 1 und 2 in der Stichprobe beschrieben. Die Stichprobe besteht zum einen aus den Probanden, die eine MPS-Diagnose haben und zum anderen aus den Probanden der Kontrollgruppe. Es folgt die Verteilung und Beschreibung des MPS-Scores in dieser Stichprobe.

Für die Analyse der VSEP von insgesamt 976 Probanden wurden 63 Probanden mit MPS-Diagnose (6,45%) eingeschlossen. Die VSEP dieser Probanden wurden in der Ableitung C₄-F₄ mit der Bewertung Kategorie 1 oder 2 eingestuft und gingen in die Auswertung mit ein. Die Probanden der Kontrollgruppe waren in der Ableitung C₄-F₄

nach der Einstufung in die Bewertung Kategorie 1 oder 2 vorselektiert. Daraus ergab sich eine geringe Abweichung der Fallzahl in der Ableitung F_z-F₄ von 63 auf 42 Probanden in der Kontrollgruppe und in der MPS-Gruppe stieg die Probandenzahl von 63 auf 64.

VSEP in der **MPS (N=63)** **KG (N=63)**
Ableitung C₄-F₄

Kategorie 1	32 (50,8%)	37 (58,7%)
-------------	------------	------------

Kategorie 2	31 (49,2%)	26 (41,3%)
-------------	------------	------------

Tabelle 3.1-2 Verteilung der Häufigkeiten der VSEP Kategorien in der Stichprobe mit N=126 Probanden in der Ableitung C₄-F₄

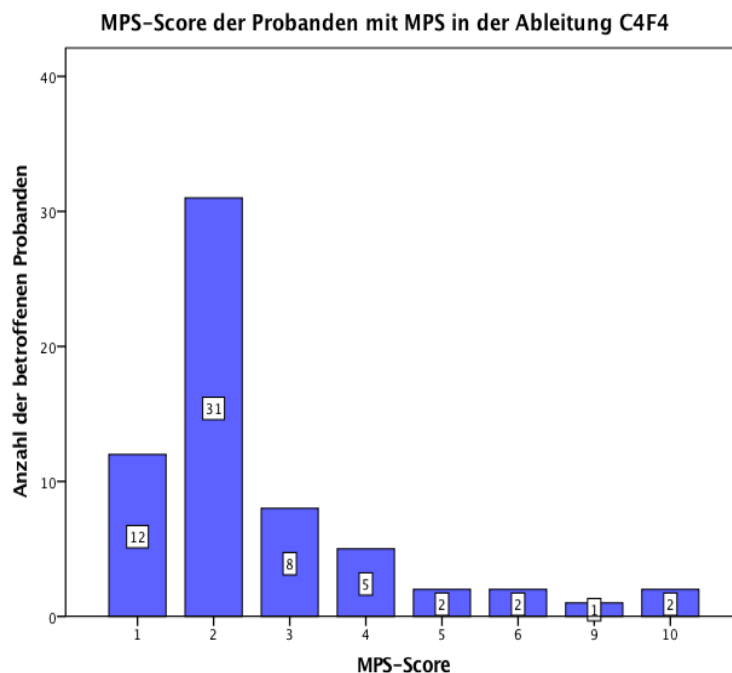
VSEP in der **MPS (N=64)** **KG (N=42)**
Ableitung F_z-F₄

Kategorie 1	26 (40,6%)	26 (61,9%)
-------------	------------	------------

Kategorie 2	38 (59,4%)	16 (38,1%)
-------------	------------	------------

Tabelle 3.1-3 Verteilung der Häufigkeiten der VSEP Kategorien in der Stichprobe mit N=106 Probanden in der Ableitung F_z-F₄

3.1.3 MPS-Score in den Ableitungen C₄-F₄ und F_z-F₄



MPS-Score in der MPS-Gruppe (N=63) mit dem Minimum=1 und dem Maximum=10

Abbildung 3.1-1 MPS Score in der MPS-Gruppe (N=63) in C₄F₄

Die 63 Probanden mit MPS-Diagnose hatten im Durchschnitt einen MPS-Score von $M=2,67$ ($SD\pm 1,96$) mit einem Punktwert von mindestens 1 und einem Maximum von 10 Punkten im MPS-Score. Von den 63 Probanden der Gruppe mit vorliegender MPS-Diagnose lag der größte Anteil beim Vorkommen von einem MPS-Score von 2 (49,2%), gefolgt von einem Punktwert von 1 (19%) und von 3 im MPS-Score (12,7%). Das Vorhandensein von 4 Punkten im MPS-Score trat bei 7,9% auf. Einen Punktwert von fünf oder mehr traten bei je weniger als 4% auf. Die Summe der vorhandenen Punktverteilung im MPS-Score von 5 bis 10 lag bei 11,2%. Ein höherer Punktwert beim MPS-Score steht für eine höhere Anzahl an Anzeichen von Mild Parkinsonian Signs.

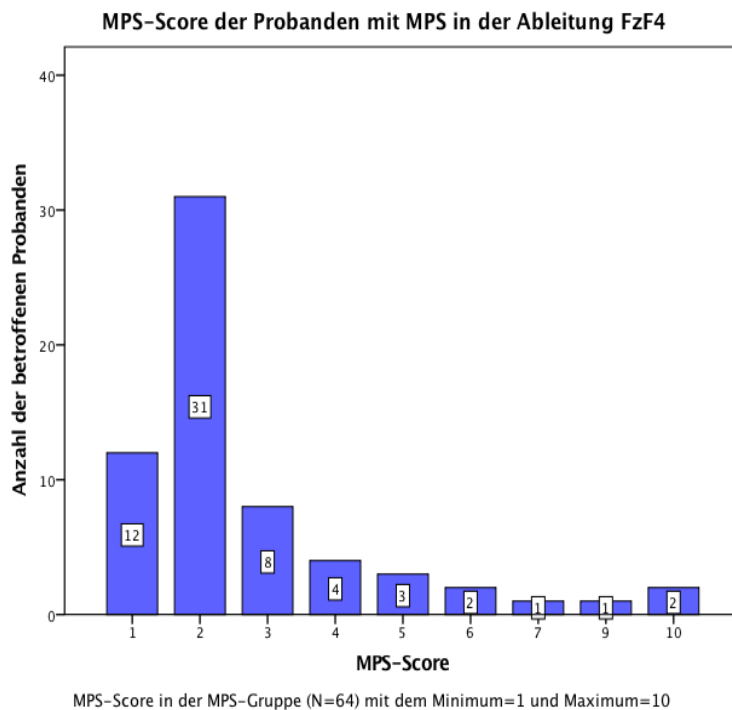
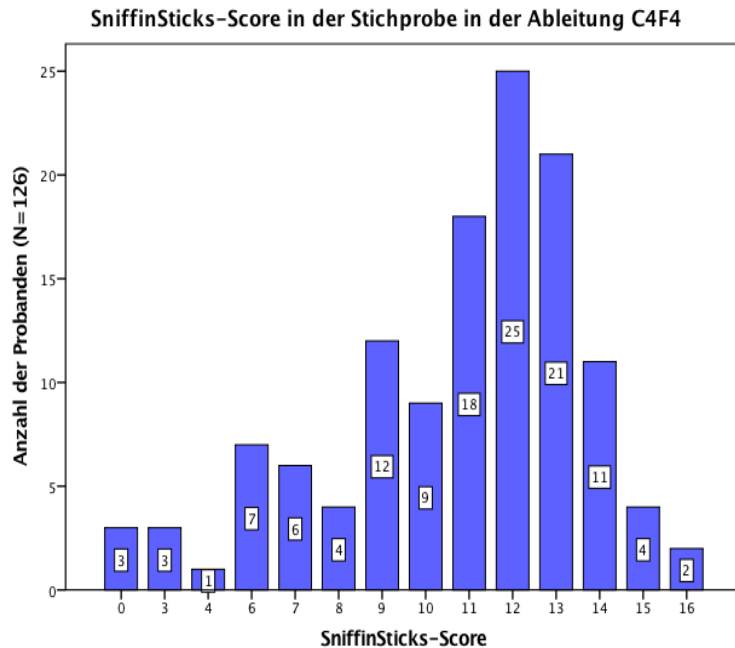


Abbildung 3.1-2 MPS Score in der MPS-Gruppe (N=64) in FzF4

In der Ableitung F_z-F_4 besteht die MPS-Gruppe aus 64 Probanden mit einer MPS-Diagnose. Der MPS-Score reicht von den Werten 1 als Minimum bis zum Wert 10 als Maximum. Der Mittelwert liegt bei 2,76 ($SD\pm 2,03$) und ähnelt der Analyse und Darstellung des MPS-Scores aus der Ableitung C_4-F_4 . Der Großteil der Verteilung der Punktwerte ist identisch, so wohl auch die Probanden der beiden Gruppen in den Ableitungen. 51 der 64 Probanden (79,%) haben einen MPS-Score von kleiner 4 Punkten. Den Punktwert 5 Punkten und mehr nehmen in Summe 9 der 64 Probanden (14,1%) ein.

3.1.4 Sniffin` Sticks-Score in den Ableitungen C4-F4 und Fz-F4



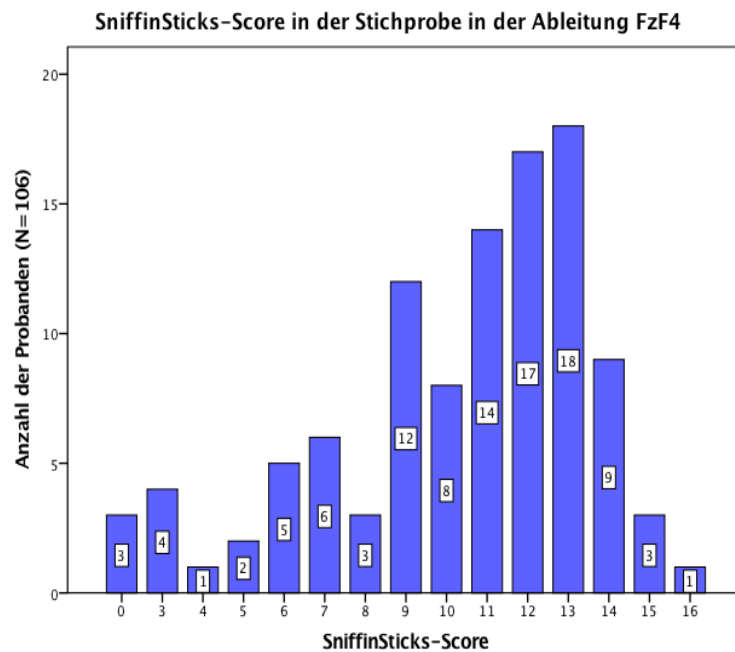
SniffinSticks-Score in der Stichprobe (N=126) mit dem Minimum=0 und Maximum=16; eine Hyposmie besteht ab 11 Punkten (75%) im SniffinSticks-Score

Abbildung 3.1-3 Sniffin` Sticks-Score in der Stichprobe (N=126) in C4F4

Gruppe	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standartabweichung
MPS	N=63	0	15	M=10,65	SD=2,97
KG	N=63	0	16	M=10,68	SD=3,43

Tabelle 3.1-4 Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) des Sniffin`Sticks Score für die MPS- und Kontrollgruppe mit Minimum und Maximum in der Ableitung C4-F4

Im Vergleich der erreichten Punktzahl im Sniffin`Sticks Score beider Stichprobengruppen zeigen sich annähernd gleiche Mittelwerte und ähnliche Standardabweichungen. Die maximale Gesamtpunktzahl lag in der Kontrollgruppe um einen Punkt höher als in der MPS-Gruppe. In beiden Gruppen gab es Probanden, die im Sniffin`Sticks Test die Punktzahl von 0 als Minimum erbrachten.



SniffinSticks-Score in der Stichprobe (N=106) mit dem Minimum=0 und Maximum=16; eine Hyposmie besteht ab 11 Punkten (75%) im SniffinSticks-Score

Abbildung 3.1-4 Sniffin' Sticks-Score in der Stichprobe (N=126) in FzF4

Gruppe	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standartabweichung
MPS	N=64	0	15	M=10,16	SD=3,36
KG	N=42	0	16	M=10,45	SD=3,56

Tabelle 3.1-5 Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) des Sniffin' Sticks Score für die MPS- und Kontrollgruppe mit Minimum und Maximum in der Ableitung Fz-F4

Die Übersicht ähnelt der Tabelle aus der Ableitung C₄-F₄. Die Probanden beider Gruppen erreichten ein Minimum von 0 Punkten im Sniffin' Sticks Score wie auch ähnliche Maxima in der MPS-Gruppe bei 15 Punkten und in der Kontrollgruppe mit der vollen Punktzahl der Riechtestung von 16 Punkten. Weiterhin weisen auch die Mittelwerte mit den Standardabweichungen daraufhin, dass der Unterschied der Probanden bezüglich ihres Riechvermögens sehr gering ist.

3.1.5 Verteilung von Hyposmie als mögliches Prodrom

Nachfolgend wird die Verteilung und die Häufigkeit des Merkmals Hyposmie in der Stichprobe, der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe, in beiden Ableitungen, C₄-F₄ und F_Z-F₄, untersucht. Anschließend werden auch die Probanden in der Untergruppe des MPS-Scores <4 und ≥4 auf die Häufigkeit des Prodrom Hyposmie getestet. Die Einteilung nach der Zugehörigkeit zu diesem Merkmal wurde anhand der

Punktverteilung im Sniffin´Sticks Score vorgenommen. Hyposmische Probanden haben in der Riechtestung mithilfe der Sniffin´Sticks einen Punktwert von ≤ 11 ($\leq 75\%$) erreicht.

Riechfunktion	MPS (N=63)	KG (N=63)
Sniffin´Sticks Score		
in der Ableitung C₄-F₄		
Normosmie	30 (47,6%)	33 (52,4%)
Score ≥ 12		
Hyposmie	33 (52,4%)	30 (47,6%)
Score ≤ 11		

Tabelle 3.1-6 Verteilung der Häufigkeiten einer Hyposmie in der Stichprobe mit N=126 Probanden in der Ableitung C₄-F₄

Der Anteil der hyposmischen Probanden in der gesamten Stichprobe lag bei 50,0% (N=63). In der MPS-Gruppe trat ein größerer Anteil an hyposmischen Probanden auf (52,4%) als in der Kontrollgruppe (47,6%). Es wurde ein Chi²-Test nach Pearson gerechnet um die Gruppen der Stichprobe miteinander zu vergleichen. Bei der Stichprobengröße mit 126 Probanden wurde auf zweiseitige asymptotische Signifikanz getestet. Für das Auftreten einer Riechstörung in beiden Gruppen der Stichprobe ergibt sich $\chi^2(1)=0,29$; $p=0,593$. Das Ergebnis des Chi²-Tests ist nicht signifikant. Folglich unterscheiden sich die beiden Gruppen im Merkmal Riechstörung nicht voneinander.

Riechfunktion	MPS (N=64)	KG (N=42)
Sniffin´Sticks Score		
in der Ableitung F_z-F₄		
Normosmie	26 (40,6%)	22 (52,4%)
Score ≥ 12		
Hyposmie	38 (59,4%)	20 (47,6%)
Score ≤ 11		

Tabelle 3.1-7 Verteilung der Häufigkeiten einer Hyposmie in der Stichprobe mit N=106 Probanden in der Ableitung F_z-F₄

In der Analyse der Fragestellung, ob eine Funktionsstörung des Riechvermögens in einer der Gruppen häufiger vorkommt, zeigt sich, dass die Probanden mit einer MPS-Diagnose auch zu einem höheren Anteil (11,8%) eine Hyposmie aufweisen. Statistisch zeigt der Chi-Quadrat Test mit $\chi^2(1)=1,41$; $p=0,234$ aber keinen signifikanten

Unterschied zwischen den Probanden beider Gruppen an, bezogen auf die Häufigkeit einer Hyposmie.

Riechfunktion	MPS<4 (N=12)	MPS≥4 (N=12)
Sniffin´Sticks Score		
in der Ableitung C₄-F₄		
Normosmie	7 (58,3%)	3 (25,0%)
Score ≥12		
Hyposmie	5 (41,7%)	9 (75,0%)
Score ≤11		

Tabelle 3.1-8 Verteilung der Häufigkeiten einer Hyposmie in der Stichprobe mit N=24 Probanden in der Ableitung C₄-F₄

In dieser Untergruppe sind 14 Probanden von 24 hyposmisch (58,3%). Der deutlich höhere Anteil der Probanden, die in der Sniffin´Sticks Testung mit einer Hyposmie aufgefallen sind, kommt aus der Gruppe mit einem MPS-Score ≥4. Der Chi-Quadrat Test zeigt einen Wert von $\chi^2=(1)=2,74$; $p=0,098$ und ist somit statistisch nicht signifikant. Der Unterschied zwischen den Probanden bezüglich der Riechstörung kann in der Unterscheidung nach der Höhe des MPS-Scores statistisch nicht nachgewiesen werden.

Riechfunktion	MPS<4 (N=13)	MPS≥4 (N=13)
Sniffin´Sticks Score		
in der Ableitung F_z-F₄		
Normosmie	8 (61,5%)	1 (7,7%)
Score ≥12		
Hyposmie	5 (38,5%)	12 (92,3%)
Score ≤11		

Tabelle 3.1-9 Verteilung der Häufigkeiten einer Hyposmie in der Stichprobe mit N=26 Probanden in der Ableitung F_z-F₄

In der Ableitung F_z-F₄ zeigte ein Großteil der Probanden eine Funktionsstörung in der Riechtestung mithilfe der Sniffin´Sticks (65,4%). Auch diese Untergruppe wurde durch den Wert im MPS-Score unterteilt in Probanden mit einem MPS-Score <4 und ≥4. Die Probanden dieser Untergruppe in der Ableitung F_z-F₄ sind nicht vollständig dieselben Probanden aus der Untergruppe der Ableitung C₄-F₄. Mit Sicht auf die Tabelle ist sehr klar zu erkennen, dass die Probanden mit einem MPS-Score ≥4 beinahe in ihrer

Gesamtheit hyposmisch waren im Vergleich zu den Probanden mit einem MPS-Score <4 . Statistisch zeigt sich dieser Unterschied auch im Chi-Quadrat Test mit $\chi^2(1)=8,33$; $p=0,004$ deutlich signifikant. Zur genaueren Übersicht des signifikanten Unterschieds zeigt die nachfolgende Tabelle die Werte zu den Mittelwerten mit Standardabweichung und Minimum und Maximum des Sniffin' Sticks-Scores der Probanden dieser Untergruppe.

Gruppe	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standartabweichung
MPS <4	N=13	6	15	$M=11,23$	$SD=3,09$
MPS ≥ 4	N=13	0	13	$M=7,31$	$SD=3,52$

Tabelle 3.1-10 Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) des Sniffin' Sticks Score für die Gruppen mit MPS <4 und ≥ 4 mit Minimum und Maximum in der Ableitung Fz-F4

In der Untergruppe mit einem MPS-Score ≥ 4 erreichten 7 Probanden von 13 (53,8%) einen Sniffin' Sticks Score von ≤ 7 Punkten. Bei den Probanden mit einem MPS-Score <4 waren es zwei Probanden (15,4%), die ≤ 7 Punkte im SniffinSticks Score erzielten.

3.1.6 Verteilung von Obstipation als mögliches Prodrom

Im Weiteren werden die Verteilung und die Häufigkeit des Merkmals Obstipation in der Stichprobe, der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe, in beiden Ableitungen untersucht. Probanden, die unter chronischer Obstipation litten, machten diese Angabe im Fragebogen zugänglich.

Obstipation	MPS (N=63)	KG (N=63)
Prodrom		
in der Ableitung C₄-F₄		
keine	58 (92,1%)	58 (92,1%)
Obstipation		
Obstipation	5 (7,9%)	5 (7,9%)

Tabelle 3.1-11 Verteilung der Häufigkeiten einer Obstipation als mögliches Prodrom in der Stichprobe mit N=126 Probanden

In der Stichprobe lag der Anteil der Probanden, die angaben unter einer Obstipation zu leiden, bei 7,9% (N=10). Es wurde ein χ^2 -Test nach Pearson gerechnet um die Stichprobengruppen miteinander zu vergleichen. Bei der Stichprobengröße von 126 Probanden wurde auf zweiseitige asymptotische Signifikanz getestet. Das Vorkommen einer chronischen Obstipation in der MPS-Gruppe und in der Kontrollgruppe ergibt

$\chi^2=(1)=0,0$; $p=1,0$. Es zeigt sich bei gleicher Verteilung statistisch kein Unterschied zwischen den Gruppen im Merkmal einer chronischen Obstipation.

Obstipation	MPS (N=64)	KG (N=42)
Prodrom		
in der Ableitung F_z-F₄		
keine	57 (89,1%)	37 (88,1%)
Obstipation		
Obstipation	7 (10,9%)	5 (11,9%)

Tabelle 3.1-12 Verteilung der Häufigkeiten einer Obstipation als mögliches Prodrom in der Stichprobe mit N=106 Probanden

Die Analyse der Häufigkeit, mit der das Merkmal Obstipation in beiden Gruppen vorkommt, zeigt eine sehr ähnliche Verteilung bezogen auf die unterschiedliche Anzahl der Probanden in den Gruppen. Der Chi-Quadrat Test bestätigt dieses Ergebnis mit dem Wert $\chi^2=(1)=0,02$; $p=0,878$, wonach sich die Gruppen bezüglich des gehäuften Auftretens einer chronischen Obstipation nicht voneinander unterscheiden.

Obstipation	MPS<4 (N=12)	MPS≥4 (N=12)
Prodrom		
in der Ableitung C₄-F₄		
keine	10 (83,3%)	11 (91,7%)
Obstipation		
Obstipation	2 (16,7%)	1 (8,3%)

Tabelle 3.1-13 Verteilung der Häufigkeiten einer Obstipation in der Stichprobe mit N=24 Probanden in der Ableitung C₄-F₄

In der Untersuchung des Merkmals Obstipation zeigt sich ein seltenes Auftreten in beiden Gruppen unabhängig von der Höhe des MPS-Scores. In der statistischen Analyse bestätigt der Chi-Quadrat Test mit $\chi^2=(1)=0,38$; $p=0,537$, dass sich die Probanden hinsichtlich eines Leiden an chronischer Obstipation nicht unterscheiden.

Obstipation	MPS<4 (N=13)	MPS≥4 (N=13)
Prodrom		
in der Ableitung F_z-F₄		
keine Obstipation	11 (84,6%)	11 (84,6%)
Obstipation	2 (15,4%)	2 (15,4%)

Tabelle 3.1-14 Verteilung der Häufigkeiten einer Obstipation in der Stichprobe mit N=26 Probanden in der Ableitung F_z-F₄

Aus der Tabelle geht deutlich hervor, dass es keinen Unterschied zwischen den Probanden bezüglich der Anzahl im MPS-Score und dem Vorliegen einer chronischen Obstipation gibt. Im Chi-Quadrat Test liegt der Wert von $\chi^2(1)=0,0$; $p=1,0$ vor.

3.2 Datenanalyse der VSEP nach der Ableitung C4-F4

3.2.1 Untersuchung auf Normalverteilung unter Nutzung des Kolmogorov-Smirnov-Test

Die Arbeitshypothese einer Normalverteilung auf einem Signifikanzniveau von 5% kann durch die Analyse unter Nutzung des Kolmogorov-Smirnov-Tests mit $p<0,038$ verworfen werden. Somit sind die Datensätze der VSEP bezüglich Latenz und Amplituden der einzelnen Peaks P1, N1 und P2 in der Ableitung C₄-F₄ nicht normalverteilt. Es werden im Folgenden nicht-parametrische Testverfahren zur Datenanalyse genutzt.

Folgendes ist exemplarisch an den Daten der Latenz der VSEP im Peak P2 der Ableitung C₄-F₄ im Histogramm ersichtlich. Es zeigt sich eine linkssteile und rechtsschiefe Verteilung der Daten von den P2 Latenz.

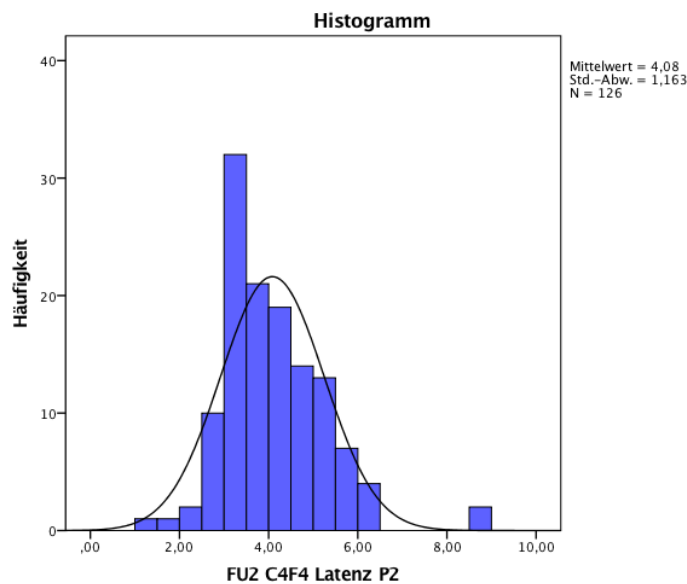


Abbildung 3.2-1 Histogramm der Latenz von P2 mit Verteilungslinie

3.2.2 Datenanalyse der Datensätze der Ableitung C4-F4

Um die zentrale Tendenz der Daten der VSEP und die Varianz in der Ableitung C₄-F₄ für die Stichprobengruppen zu untersuchen, wurden die Daten unter Nutzung nicht-parametrischer Testverfahren mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. In der Datenanalyse wurde auf zweiseitige, asymptotische Signifikanz auf dem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.

3.2.2.1 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz von P1, N1 und P2 und der Amplituden in der MPS- und Kontrollgruppe in der Ableitung C4-F4

Im Folgenden wurde die zentrale Tendenz der VSEP Daten mithilfe des Mann-Whitney-U-Test in zwei unabhängigen Stichproben, der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe, untersucht (N=126). Es wurde auf eine zweiseitige, asymptotische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

Variable		Anzahl	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Wert	Z-Wert	Signifikanz
P1-Latenz	MPS	63	65,08	4100,0	1885,0	-0,49	0,626
	KG	63	61,92	3901,0			
N1-Latenz	MPS	63	61,98	3904,5	1888,5	-0,47	0,639
	KG	63	65,02	4096,5			
P2-Latenz	MPS	63	60,15	3789,5	1773,5	-1,03	0,303
	KG	63	66,85	4211,5			
P1-N1	MPS	63	67,11	4228,0	1757,0	-1,11	0,267
Amplitude	KG	63	59,89	3773,0			
N1-P2	MPS	63	54,46	3431,0	1415,0	-2,78	0,005
Amplitude	KG	63	72,54	4570,0			

Tabelle 3.2-1 Mann-Whitney-U-Test aller VSEP Variablen der MPS- bzw. Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4

Der Mann-Whitney-U-Test ergab bei der Variable Amplitude von N1-P2 eine deutliche statistische Signifikanz mit $p=0,005$. Die Kontrollgruppe belegt in Bezug auf die Variable Amplitude von N1-P2 eine höhere Rangsumme als die in der MPS-Gruppe, deren zentrale Tendenz als unterschiedlich zu werten ist. Die Stichprobengruppen MPS-Gruppe und Kontrollgruppe unterscheiden sich in der Ableitung C₄-F₄ in der Amplitude N1-P2 der VSEP. Es ergibt sich ein kleiner Effekt für die Amplitude von N1-P2 im Mann-Whitney-U-Test in der Ableitung C₄-F₄ für die MPS-Gruppe mit der Effektstärke $r < |0,3|$.

Gemäß der Hypothesen wäre zu erwarten, dass sich eine mögliche Neurodegeneration zum einen in einer Verzögerung der Latenz und zum anderen in einer Verminderung der Amplituden zeigen würde als Anzeichen einer neurophysiologischen Funktionsstörung [11]. Die Varianzanalyse bestätigt diese Annahme mit einem stark signifikanten Ergebnis. Entgegen der Erwartung zeigt sich eine Verminderung der Amplitude nur bei einer der beiden Amplituden der VSEP, in der Ableitung C₄-F₄.

Die übrigen Ergebnisse sind nicht signifikant auf einem Signifikanzniveau von 5%. Die VSEP der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht in den Mittelwerten der Latenz von P1, N1 und P2. Auch die Amplitude von P1-N1 zeigte keinen Unterschied zwischen den Stichprobengruppen.

In der nachfolgenden Abbildung wird das signifikante Ergebnis der Variable Amplitude von N1-P2 aus dem Mann-Whitney-U-Test als Boxplot dargestellt.

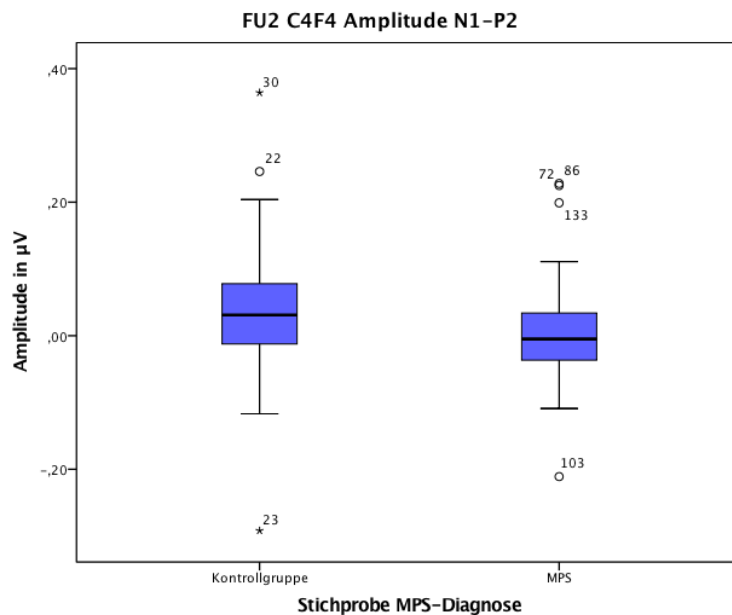


Abbildung 3.2-2 Boxplot der Amplitude von N1-P2 in C4F4

In der Ansicht des Boxplots erkennt man die Verteilung der Daten zur Amplitude N1-P2 in der Ableitung C₄-F₄. Die Darstellung zeigt, dass ein Unterschied in der Spannweite der Daten vorliegt und zu welchen Anteilen die Daten im 25 bzw. 75 %-Quartil in der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe verteilt sind. Bezüglich der Amplitude besteht die Vermutung, dass die Amplitude der VSEP in der MPS-Gruppe geringer ausfällt als in der Kontrollgruppe. Diese Annahme wird durch die Verteilung der Daten sowohl im Median als auch in den Mittelwerten bestätigt. Der Median liegt in der Kontrollgruppe bei $|0,03| \mu\text{V}$; in der MPS-Gruppe bei $|-0,01| \mu\text{V}$. Bezüglich der Mittelwerte zeigt sich, dass der Mittelwert in der Kontrollgruppe bei $|0,04| \mu\text{V} \pm 0,1$ (SD) liegt und in der MPS-Gruppe bei $|0,002| \mu\text{V} \pm 0,07$ (SD). Im Hinblick auf die Spannweite der Datenverteilung ist das Ausmaß in der Kontrollgruppe größer als in der MPS-Gruppe. Darin eingeschlossen sind die Kennzahlen bezüglich des Minimums und Maximums und auch die Daten zum 25%- und 75%-Quartil. In der Kontrollgruppe liegt das Minimum der Daten zur Amplitude N1-P2 bei $|-0,29| \mu\text{V}$ und das Maximum bei $|0,36| \mu\text{V}$. In der MPS-Gruppe liegt das Minimum der Daten zur Amplitude N1-P2 bei $|-0,21| \mu\text{V}$ und das Maximum bei $|0,23| \mu\text{V}$. Auch die Werte der Minima und Maxima zeigen an, dass das Ausmaß der Amplituden in der MPS-Gruppe kleiner ist als in der

Kontrollgruppe. Bezüglich der Verteilung der Daten zeigt sich in der Kontrollgruppe nach den Tukey-Angelpunkten das 25%-Quartil bei $|-0,01| \mu\text{V}$ und das 75%-Quartil bei $|0,08| \mu\text{V}$. In der MPS-Gruppe liegt nach den Tukey-Angelpunkten das 25%-Quartil bei $|-0,04| \mu\text{V}$ und das 75%-Quartil bei $|0,03| \mu\text{V}$. Außerhalb dieser Kenndaten zur Amplitude N1-P2 liegen in der MPS-Gruppe mehr Ausreißer vor als in der Kontrollgruppe.

Der nachfolgende Abschnitt umfasst die tabellarische Darstellung der VSEP in der MPS-Gruppe und in der Kontrollgruppe als unabhängige Gruppen, in den Variablen der Latenz und Amplituden mit Mittelwerten und Standardabweichung und der Konfidenzintervalle mit M-Schätzern.

Latenz **der MPS (N=63)** **KG (N=63)**
Peaks in C₄-F₄

P1-Latenz	1,41 ±0,50	1,39 ±0,51
N1-Latenz	2,60 ±0,72	2,72 ±0,92
P2-Latenz	3,96 ±1,09	4,21 ±1,23

Tabelle 3.2-2 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der MPS- bzw. Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Amplitudenhöhe **MPS (N=63)** **KG (N=63)**
der Peaks in C₄-F₄

P1-N1 Amplitude	-0,03 ±0,10	-0,05 ±0,11
N1- P2 Amplitude	0,002 ±0,07	0,04 ±0,10

Tabelle 3.2-3 Amplituden P1-N1 und N1-P2 in [μV] in der MPS- bzw. Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Variable		An- zahl	Mittel- wert	Oberes Konfidenz- intervall	Unteres Konfidenz- intervall	M- Schätzer Huber	M- Schätzer Hampel
P1-Latenz	MPS	63	1,41	1,53	1,28	1,22	1,19
	KG	63	1,39	1,52	1,26	1,19	1,16
N1-Latenz	MPS	63	2,60	2,78	2,42	2,46	2,47
	KG	63	2,72	2,95	2,49	2,54	2,55
P2-Latenz	MPS	63	3,96	4,23	3,69	3,87	3,90
	KG	63	4,21	4,52	3,90	4,00	4,01
P1-N1	MPS	63	-0,03	-0,01	-0,05	-0,02	-0,01
Amplitude	KG	63	-0,04	-0,02	-0,07	-0,03	-0,03
N1-P2	MPS	63	0,00	0,02	-0,02	-0,00	-0,00
Amplitude	KG	63	0,04	0,06	0,01	0,03	0,03

Tabelle 3.2-4 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit MPS- und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4

3.2.2.2 *Kruskal-Wallis-H-Test der VSEP Latenz von P1, N1 und P2 und der Amplituden in einer Stichprobe mit einem MPS-Score < und ≥4 mit Kontrollgruppe in der Ableitung C4-F4*

Der Kruskal-Wallis-H-Test untersucht den Einfluss des Schweregrades des MPS-Scores auf die VSEP Variablen in den drei Stufen Punktwert kleiner als vier und größer oder gleich vier in einer Stichprobe mit einer Kontrollgruppe ohne MPS-Diagnose. Es wurde auf eine zweiseitige, asymptotische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

Variable		Anzahl	Mittlerer Rang	Chi-Quadrat	df	Asympt. Signifikanz
P1-Latenz	MPS ≥ 4	12	19,75	0,257	2	0,880
	MPS < 4	12	17,88			
	KG	12	17,88			
N1-Latenz	MPS ≥ 4	12	22,58	2,799	2	0,247
	MPS < 4	12	17,08			
	KG	12	15,83			
P2-Latenz	MPS ≥ 4	12	19,58	1,247	2	0,536
	MPS < 4	12	15,75			
	KG	12	20,17			
P1-N1 Amplitude	MPS ≥ 4	12	21,17	4,401	2	0,111
	MPS < 4	12	21,04			
	KG	12	13,29			
N1-P2 Amplitude	MPS ≥ 4	12	16,83	3,769	2	0,152
	MPS < 4	12	15,42			
	KG	12	23,23			

Tabelle 3.2-5 Kruskal-Wallis-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Strichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4

Der Kruskal-Wallis-H-Test zeigte bei keiner der VSEP Variablen ein signifikantes Ergebnis in der Ableitung C₄-F₄. Folglich unterscheiden sich die Mittelwerte hinsichtlich Latenz und Amplituden nicht statistisch voneinander innerhalb der Gruppen. Das Vorhandensein der MPS-Diagnose wie auch die Einschätzung anhand des MPS-Scores zeigen in diesem Testverfahren keinen Einfluss innerhalb der Stichprobe. Dies ist wahrscheinlich auch der Reduktion der Stichprobengröße von 126 auf 36 Probanden zuzuschreiben, die gewählt wurde um die VSEP der Probanden mit einem MPS-Score ≥ 4 abbilden zu können.

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Latenz und die Amplituden der VSEP in dieser Stichprobe mit Mittelwerten und Standard tabellarisch aufgeführt wie auch die Werte der Konfidenzintervalle mit den M-Schätzern.

Latenz	der KG (N=12)	MPS <4 (N=12)	MPS ≥4 (N=12)
Peaks in C₄-F₄			
P1-Latenz	1,22 ±0,30	1,29 ±0,51	1,36 ±0,48
N1-Latenz	2,50 ±0,87	2,52 ±0,65	2,92 ±0,81
P2-Latenz	4,53 ±1,68	3,83 ±1,38	4,26 ±1,03

Tabelle 3.2-6 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der Stichprobe mit MPS-Score ≥4 (MPS≥4), MPS-Score <4 (MPS<4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4

Amplitudenhöhe	KG (N=12)	MPS <4 (N=12)	MPS ≥4 (N=12)
der Peaks in C₄-F₄			
P1-N1 Amplitude	-0,11 ±0,13	-0,04 ±0,08	-0,03 ±0,08
N1- P2 Amplitude	0,08 ±0,13	0,00 ±0,05	0,02 ±0,06

Tabelle 3.2-7 Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in [µV] in der Stichprobe mit MPS-Score ≥4 (MPS≥4), MPS-Score <4 (MPS<4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4

Variable		An- zahl	Mittel- wert	Oberes Konfidenz- intervall	Unteres Konfidenz- intervall	M- Schätzer Huber	M- Schätzer Hampel
P1-Latenz	MPS	12	1,36	1,67	1,07	1,21	1,19
	≥4						
	MPS	12	1,29	1,61	0,97	1,12	1,08
	<4						
	KG	12	1,22	1,41	1,03	1,12	1,10
N1-Latenz	MPS	12	2,92	3,43	2,40	2,75	2,80
	≥4						
	MPS	12	2,52	2,93	2,11	2,41	2,44
	<4						
	KG	12	2,50	3,05	1,95	2,21	2,15
P2-Latenz	MPS	12	4,26	4,92	3,61	4,18	4,21
	≥4						
	MPS	12	3,83	4,71	2,95	3,63	3,66
	<4						
	KG	12	4,53	5,60	3,45	3,94	3,86
P1-N1 Amplitude	MPS	12	-0,03	0,03	-0,08	-0,02	-0,02
	≥4						
	MPS	12	-0,04	0,01	-0,09	-0,02	-0,02
	<4						
	KG	12	-0,11	-0,03	-0,19	-0,09	-0,09
N1-P2 Amplitude	MPS	12	0,02	0,06	-0,02	0,01	0,01
	≥4						
	MPS	12	0,00	0,04	-0,03	0,01	0,01
	<4						
	KG	12	0,08	0,16	-0,00	0,07	0,07

Tabelle 3.2-8 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4

3.2.2.3 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz von P1, N1 und P2 und der Amplituden in einer Stichprobe mit Hyposmie in der Ableitung C4-F4

Die Stichprobe mit dem Merkmal Hyposmie (Hyp-Gruppe) ist eine Untergruppe der Stichprobe zur Testung des Prodroms Hyposmie. Sie besteht aus den Probanden der Stichprobe, die in der Riechtestung mittels Sniffin´Sticks Score mit einem Punktwert ≤ 11 aufgefallen waren. Diese Probanden konnten mit diesem Testergebnis 75% oder weniger der dargereichten Stoffstoffe identifizieren und wurden somit als hyposmisch eingestuft. Die Kontrollgruppe (KG) bildet sich aus den übrigen Probanden, die ein Testergebnis von ≥ 12 im Sniffin´Sticks Score erzielt hatten. Die Datenanalyse erfolgte nicht-parametrisch mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests als Testverfahren. Es wurde dabei auf eine zweiseitige, asymptotische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

Variable		Anzahl	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Wert	Z-Wert	Signifikanz
P1-Latenz	Hyp	63	60,53	3813,5	1797,5	-0,92	0,359
	KG	63	66,47	4187,5			
N1-Latenz	Hyp	63	62,76	3954,0	1938,0	-0,23	0,820
	KG	63	64,24	4047,0			
P2-Latenz	Hyp	63	64,89	4088,0	1773,5	-0,43	0,669
	KG	63	62,11	3913,0			
P1-N1 Amplitude	Hyp	63	62,09	3911,5	1895,5	-0,43	0,664
	KG	63	64,91	4089,5			
N1-P2 Amplitude	Hyp	63	62,29	3924,5	1908,5	-0,37	0,711
	KG	63	64,71	4076,5			

Tabelle 3.2-9 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4

Die Datenanalyse im Mann-Whitney-U-Test ergab im Gruppenvergleich der Hyposmie-Gruppe und der Kontrollgruppe, bei keiner Variablen der VSEP eine statistische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5%. Die VSEP der Hyposmie-Gruppe und die der Kontrollgruppe unterscheiden sich weder in den Mittelwerten der Latenz von P1, N1 und P2, noch in den Amplituden von P1-N1 und N1-P2. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte wider Erwarten keinen Unterschied in den VSEP Variablen zwischen der Hyposmie-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Im nachfolgenden Absatz ist eine tabellarische Aufstellung der VSEP in Latenz und Amplituden mit Mittelwerten und Standardabweichung und der Konfidenzintervalle mit M-Schätzern aufgeführt, in Gegenüberstellung der Hyposmie-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Latenz der Peaks in C₄-F₄	Hyp (N=63)	KG (N=63)
P1-Latenz	1,37 ±0,53	1,42 ±0,48
N1-Latenz	2,67 ±0,85	2,65 ±0,80
P2-Latenz	4,13 ±1,19	4,04 ±1,14

Tabelle 3.2-10 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Amplitudenhöhe der Peaks in C₄-F₄	Hyp (N=63)	KG (N=63)
P1-N1 Amplitude	-0,04 ±0,09	-0,04 ±0,11
N1- P2 Amplitude	0,02 ±0,08	0,03 ±0,10

Tabelle 3.2-11 Amplituden P1-N1 und N1-P2 in [µV] in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Variable		An- zahl	Mittel- wert	Oberes Konfidenz- intervall	Unteres Konfidenz- intervall	M- Schätzer Huber	M- Schätzer Hampel
P1-Latenz	HYP	63	1,37	1,51	1,24	1,18	1,15
	KG	63	1,42	1,54	1,30	1,23	1,21
N1-Latenz	HYP	63	2,67	2,88	2,45	2,51	2,52
	KG	63	2,65	2,85	2,45	2,47	2,45
P2-Latenz	HYP	63	4,13	4,43	3,83	4,01	4,03
	KG	63	4,04	4,33	3,75	3,87	3,89
P1-N1 Amplitude	HYP	63	-0,04	-0,01	-0,06	-0,02	-0,02
	KG	63	-0,04	-0,01	-0,07	-0,02	-0,02
N1-P2 Amplitude	HYP	63	0,02	0,04	-0,00	0,01	0,01
	KG	63	0,03	0,05	0,00	0,02	0,02

Tabelle 3.2-12 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit Hyposmie (HYP)- und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4

3.2.2.4 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz von P1, N1 und P2 und der Amplituden in einer Stichprobe mit Obstipation als mögliches Prodrom in der Ableitung C4-F4

Die Stichprobe mit dem Merkmal Obstipation (OP-Obstipation Prodrom) als mögliches Prodrom einer Parkinson-Krankheit stellt ebenfalls eine Untergruppe dar, in der die VSEP von Probanden mit einer chronischen Obstipation getestet werden. Diese Probanden gaben im Anamnesebogen an, unter einer andauernden Obstipation zu leiden. Die Kontrollgruppe (KG) bildet sich aus Probanden, die keinerlei Beschwerden mit der Verdauungsregulation hatten. Die Kontrollgruppe wurde ausgewählt nach den passenden Kriterien in Alter, Geschlecht und Anzahl der Ausbildungsjahre. Es wurde ein Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrisches Testverfahren durchgeführt und auf eine zweiseitige, asymptotische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

Variable		Anzahl	Mittlerer Rang	Rang- summe	U- Wert	Z- Wert	Signifikanz
P1-Latenz	OP	10	9,40	94,0	39,0	-0,84	0,402
	KG	10	11,60	116,0			
N1-Latenz	OP	10	11,0	110,0	45,0	-0,38	0,705
	KG	10	10,0	100,0			
P2-Latenz	OP	10	11,35	113,5	41,5	-0,64	0,520
	KG	10	9,65	96,5			
P1-N1 Amplitude	OP	10	10,20	102,0	47,0	-0,23	0,821
	KG	10	10,80	108,0			
N1-P2 Amplitude	OP	10	10,70	107,0	48,0	-0,15	0,880
	KG	10	10,30	103,0			

Tabelle 3.2-13 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4

Die Auswertung des Mann-Whitney-U-Tests zeigte bei keiner der Variablen der VSEP eine statistische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5%. Daraus ergibt sich, dass sich die VSEP Variablen in der Latenz von P1, N1 und P2 und den Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in der zentralen Tendenz im Vergleich der Gruppe mit Obstipation und der Kontrollgruppe nicht unterscheiden. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte statistisch in den Mittelwerten der VSEP Variablen keinen Unterschied zwischen der Stichprobe der Probanden mit Obstipation und denen der Kontrollgruppe. Dieses Testergebnis widerspricht der Annahme, dass sich in der Gruppe mit Obstipation eine Auffälligkeit hinsichtlich der VSEP in Latenz oder Höhe der Amplituden zeigen würde. Die Aufstellung der Mittelwerte und Standardabweichung der VSEP Latenz und Amplituden im Vergleich der Gruppe mit Obstipation und der Kontrollgruppe erfolgt tabellarisch ebenfalls mit Darstellung der Konfidenzintervalle mit M-Schätzern im nachfolgenden Abschnitt.

Latenz der Peaks in C₄-F₄	OP (N=10)	KG (N=10)
P1-Latenz	1,42 ±0,70	1,41 ±0,38
N1-Latenz	2,99 ±1,40	2,55 ±0,71
P2-Latenz	4,45 ±1,70	3,94 ±0,98

Tabelle 3.2-14 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Amplitudenhöhe der Peaks in C₄-F₄	OP-Gruppe (N=10)	KG (N=10)
P1-N1 Amplitude	-0,06 ±0,15	-0,04 ±0,06
N1- P2 Amplitude	0,03 ±0,08	0,03 ±0,08

Tabelle 3.2-15 Amplituden P1-N1 und N1-P2 in [µV] in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Variable	An-	Mittel-	Oberes	Unteres	M-	M-	
	zahl	wert	Konfidenz-	Konfidenz-	Schätzer	Schätzer	
			intervall	intervall	Huber	Hampel	
P1-Latenz	OP	10	1,42	1,92	0,91	1,10	1,04
	KG	10	1,41	1,68	1,13	1,34	1,38
N1-Latenz	OP	10	2,99	3,99	1,98	2,52	2,39
	KG	10	2,55	3,06	2,04	2,56	2,55
P2-Latenz	OP	10	4,45	5,67	3,23	4,10	4,05
	KG	10	3,94	4,64	3,23	3,81	3,89
P1-N1 Amplitude	OP	10	-0,06	0,05	-0,17	-0,05	-0,04
	KG	10	-0,04	0,01	-0,09	-0,04	-0,04
N1-P2 Amplitude	OP	10	0,03	0,09	-0,02	0,02	0,02
	KG	10	0,03	0,09	-0,03	0,03	0,02

Tabelle 3.2-16 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit Obstipations- (OP) und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4

3.2.3 Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho in der Ableitung C4-F4

Zur Untersuchung linearer Zusammenhänge zwischen den Variablen in der Ableitung C₄-F₄ wurde eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman-Rho berechnet. Bei allen Korrelationsanalysen wurde auf eine zweiseitige Signifikanz getestet und das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt.

			FU2			FU2			FU2	
			Alter	Sniffin'	C4F4	FU2	FU2	C4F4	C4F4	MPS
			FU2	Sticks	P1	C4F4 N1	C4F4 P2	Amplitud	Amplitud	Score
			FU2	Score FU2	Latenz	Latenz	Latenz	e P1-N1	e N1-P2	FU2
Spearman -Rho	Alter FU2	Korrelationsko effizient	1,000	-,367**	,004	,050	,073	-,146	,151	,046
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,968	,574	,417	,102	,092	,612
		N	126	126	126	126	126	126	126	126
Sniffin' Sticks	Score FU2	Korrelationsko effizient	-,367**	1,000	,078	,069	-,012	,063	,050	-,072
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,382	,446	,892	,485	,579	,422
		N	126	126	126	126	126	126	126	126
FU2 C4F4 P1 Latenz	Korrelationsko effizient		,004	,078	1,000	,482**	,238**	,325**	-,165	,034
		Sig. (2-seitig)	,968	,382	.	,000	,007	,000	,064	,707
		N	126	126	126	126	126	126	126	126
FU2 C4F4 N1 Latenz	Korrelationsko effizient		,050	,069	,482**	1,000	,787**	,110	,149	,006
		Sig. (2-seitig)	,574	,446	,000	.	,000	,222	,095	,947
		N	126	126	126	126	126	126	126	126
FU2 C4F4 P2 Latenz	Korrelationsko effizient		,073	-,012	,238**	,787**	1,000	-,165	,299**	-,031
		Sig. (2-seitig)	,417	,892	,007	,000	.	,065	,001	,728
		N	126	126	126	126	126	126	126	126
FU2 C4F4 Amplitude P1-N1	Korrelationsko effizient		-,146	,063	,325**	,110	-,165	1,000	-,697**	,075
		Sig. (2-seitig)	,102	,485	,000	,222	,065	.	,000	,405
		N	126	126	126	126	126	126	126	126
FU2 C4F4 Amplitude N1-P2	Korrelationsko effizient		,151	,050	-,165	,149	,299**	-,697**	1,000	-,210*
		Sig. (2-seitig)	,092	,579	,064	,095	,001	,000	.	,018
		N	126	126	126	126	126	126	126	126
MPS Score FU2	Korrelationsko effizient		,046	-,072	,034	,006	-,031	,075	-,210*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,612	,422	,707	,947	,728	,405	,018	.
		N	126	126	126	126	126	126	126	126

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

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

Tabelle 3.2-17 Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho in der Ableitung C4-F4

Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigt in der Ableitung C₄-F₄ einen mittleren Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und dem Sniffin´Sticks Score ($r_s = -0,367, p < 0,001$). Je älter die Probanden sind, desto niedriger ist der Punktwert, den sie bei der Riechtestung mit dem Sniffin´Sticks Score erreichen. Im Weiteren korreliert die Latenz von P1 in der Ableitung C₄-F₄ mit der Amplitude von P1-N1 ($r_s = 0,325, p < 0,001$) mit einem mittleren Effekt nach Cohen (1992). Ein Zusammenhang zwischen der Latenz von P1 und der Amplitude von N1-P2 war gerade nicht mehr signifikant ($r_s = -0,165, p = 0,064$). Die Latenz von P2 korreliert mit der Amplitude von N1-P2 ($r_s = 0,299, p < 0,001$) mit einem mittleren Effekt. Der Zusammenhang zwischen der Latenz von P2 und der Amplitude von P1-N1 war nicht mehr signifikant ($r_s = -0,165, p = 0,064$). In der Untersuchung der Amplituden zeigt die Korrelationsanalyse in der Ableitung C₄-F₄, dass die Amplitude von N1-P2 als einzige Variable mit dem MPS-Score korreliert ($r_s = 0,210, p = 0,018$). Es zeigt sich ein kleiner bis mittlerer Effekt nach Cohen (1992). Dieser Zusammenhang zwischen der Amplitude von N1-P2 und dem MPS-Score war in der Datenanalyse in der Ableitung C₄-F₄ auch im Mann-Whitney-U-Test in der MPS-Gruppe signifikant.

Im Übrigen zeigt sich in der Korrelationsanalyse nach Spearman in der Ableitung C₄-F₄ kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden im FU2 und dem MPS-Score ($p = 0,612$). Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen dem Sniffin´Sticks Score und dem MPS-Score in der Ableitung C₄-F₄ gezeigt werden ($p = 0,422$).

3.2.4 Bonferroni-Korrektur in der Ableitung C4-F4

In der Ableitung C₄-F₄ wurde jede einzelne Variable der VSEP in den univariaten Untersuchungen der vier unabhängigen Variablen mit einem nicht-parametrischen Testverfahren analysiert. Die Amplitude von N1-P2 zeigte sich als einzige VSEP Variable in der Datenanalyse nach der Ableitung C₄-F₄ signifikant. Aufgrund des multiplen Testens wird die Bonferroni-Holm-Methode zur Korrektur des alpha-Fehlers angewendet.

$i=1, \dots, \dots, k$ p-Werte_{Amplitude N1-P2}: $0,005 < 0,152 < 0,711 < 0,880$

$k=4$ mit k als Anzahl der durchgeführten Tests

$$\alpha_1 = \frac{\alpha g}{k} = \frac{0,05}{4} = 0,0125$$

$$\alpha_1 = 0,005 < 0,0125$$

Nach der Bonferroni-Holm-Korrektur des α_1 ist das Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests für die Amplitude N1-P2 weiterhin signifikant. Die Gruppen der Stichprobe MPS-Gruppe und Kontrollgruppe unterscheiden sich hinsichtlich der Mittelwerte dieser Variable.

3.3 Datenanalyse der VSEP nach der Ableitung Fz-F4

Die Stichprobengruppen wurden anhand der eingeschlossenen Daten der Ableitung C₄-F₄ bei Probanden mit MPS-Diagnose ausgewählt. Die Stichprobengröße der beiden Gruppen (MPS-Gruppe und Kontrollgruppe) ist in der Ableitung F_z-F₄ verändert. Durch den Ausschluss der Probanden, deren VSEP mit einer Kategorie 3 bewertet wurden, kam es zu einer Reduktion der Probandenzahl in der Kontrollgruppe von N=63 auf N=42 und eine Erhöhung um einen Probanden in der MPS-Gruppe (N=64).

3.3.1 Untersuchung auf Normalverteilung unter Nutzung des Kolmogorov-Smirnov-Test

Die Arbeitshypothese einer Normalverteilung auf einem Signifikanzniveau von 5% kann bei den Variablen Latenz von P1 und N1 und den Amplituden P1-N1 und N1-P2 durch die Analyse unter Nutzung des Kolmogorov-Smirnov-Test mit $p < 0,006$ verworfen werden. Somit sind die Datensätze der VSEP in der Ableitung F_z-F₄ nicht normalverteilt und es werden im Folgenden nicht-parametrische Testverfahren zur Datenanalyse genutzt.

Im Folgenden ist ein Histogramm der Variable Latenz von N1 exemplarisch für alle nicht normalverteilten Variablen in der Ableitung F_z-F₄ ersichtlich. Es zeigt sich eine linkssteife und rechtsschiefe Verteilung der Daten der Latenz von N1 in der Ableitung F_z-F₄.

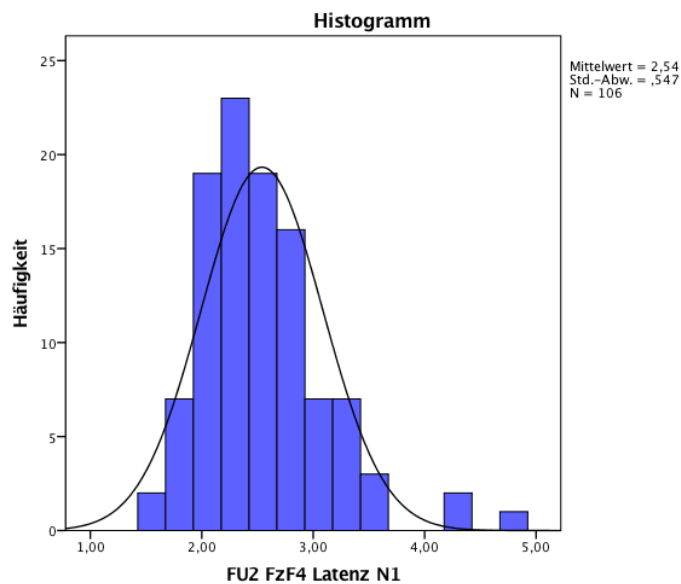


Abbildung 3.3-1 Histogramm der Latenz von N1 in FzF4

3.3.2 Datenanalyse der Datensätze der Ableitung Fz-F4

Um die zentrale Tendenz der Daten der VSEP in der Ableitung Fz-F4 für die Stichprobengruppen zu untersuchen, wurden die Daten unter Nutzung nicht-parametrischer Testverfahren mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Es wurde dabei auf eine zweiseitige, asymptotische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

3.3.2.1 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz von P1, N1 und P2 und der Amplituden der MPS- und Kontrollgruppe in der Ableitung Fz-F4

Im Folgenden wurde die zentrale Tendenz der VSEP Daten mithilfe des Mann-Whitney-U-Test in zwei unabhängigen Stichproben, der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe, untersucht (N=106). Es wurde auf eine zweiseitige, asymptotische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

Variable		Anzahl	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Wert	Z-Wert	Signifikanz
P1-Latenz	MPS	64	59,25	3792,0	976,0	-2,47	0,014
	KG	42	44,74	1879,0			
N1-Latenz	MPS	64	54,17	3467,0	1301,0	-0,28	0,781
	KG	42	52,48	2204,0			
P2-Latenz	MPS	64	53,56	3428,0	1340,0	-0,03	0,979
	KG	42	53,40	2243,0			
P1-N1	MPS	64	55,56	3556,0	1212,0	-0,85	0,394
Amplitude	KG	42	50,36	2115,0			
N1-P2	MPS	64	49,05	3139,5	1059,5	-1,84	0,066
Amplitude	KG	42	60,27	2531,5			

Tabelle 3.3-1 Mann-Whitney-U-Test mit allen VSEP Variablen der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4

In der Ableitung F_z-F_4 belegt die MPS-Gruppe in allen Variablen der VSEP mit Ausnahme der Amplitudenhöhe von N1-P2 höhere mittlere Ränge als die Kontrollgruppe.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab im Vergleich der Stichprobengruppen bezüglich der Variable der Latenz von P1 ein signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$. Alle anderen Ergebnisse der VSEP Variablen sind nicht signifikant. Die MPS-Gruppe und die Kontrollgruppe unterscheiden sich in der zentralen Tendenz der Variable Latenz von P1. In den anderen Variablen der VSEP zeigte sich kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen der Stichprobe anhand der zentralen Tendenz.

Es ergibt sich ein kleiner Effekt von $r < 0,3$ für die Latenz von P1 im Mann-Whitney-U-Test in der Ableitung F_z-F_4 für die MPS-Gruppe.

Anschließend wird das signifikante Ergebnis, die Latenz von P1 in der Ableitung F_z-F_4 , zur Datenübersicht in der Stichprobe der Probanden mit MPS-Diagnose und der Kontrollgruppe als Boxplot dargestellt.

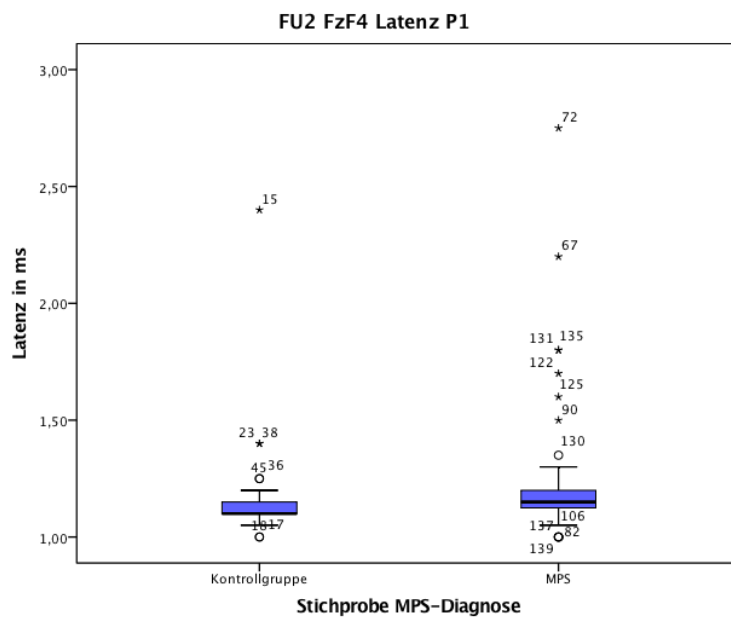


Abbildung 3.3-2 Boxplot der Latenz von P1 in FzF4 von Stichprobe mit MPS

Die Übersicht im Boxplot zu den Daten der Latenz von P1 in der Ableitung F_z-F_4 lässt eine gewisse Ähnlichkeit in den Gruppen der Stichprobe erkennen. Besonders auffällig ist die große Anzahl an Ausreißern in der MPS-Gruppe. Auch in der Kontrollgruppe gibt es viele Ausreißer. Hinsichtlich der Datenverteilung ist die Spannweite in der MPS-Gruppe größer als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe liegt das Minimum der Daten zur Latenz von P1 bei 1,0ms und das Maximum bei 2,4ms. Mit einer gewissen Ähnlichkeit liegt das Minimum in der MPS-Gruppe bei 1,0ms und das Maximum bei 2,75ms. In den Daten der Kontrollgruppe fallen der Median und das 25%-Quartil zusammen. Der Median liegt in der Kontrollgruppe bei 1,10ms und in der MPS-Gruppe etwas verzögert bei 1,15ms. Bezüglich der Mittelwerte zur Latenz von P1 geben die Kennzahlen aus der explorativen Datenanalyse Aufschluss. Der Mittelwert liegt in der Kontrollgruppe bei 1,16ms \pm 0,21 (SD). In der MPS-Gruppe tritt der Mittelwert zur Latenz von P1 später ein als in der Kontrollgruppe bei 1,22ms \pm 0,28 (SD). Auch in den Perzentilen zeigen sich die VSEP der MPS-Gruppe latent später als die der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe belegen die Daten nach den Tukey-Angelpunkten das 25%-Quartil bei 1,10ms und das 75%-Quartil bei 1,15ms. In der MPS-Gruppe liegt nach den Tukey-Angelpunkten das 25%-Quartil bei 1,13ms und das 75%-Quartil bei 1,20ms.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die VSEP der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe in Latenz und Amplituden mit Mittelwerten und Standardabweichung wie auch die Konfidenzintervalle mit M-Schätzern.

Latenz der Peaks in F_z-F₄	MPS (N=64)	KG (N=42)
P1-Latenz	1,23 ±0,28	1,16 ±0,21
N1-Latenz	2,56 ±0,59	2,51 ±0,47
P2-Latenz	4,27 ±1,06	4,27 ±0,83

Tabelle 3.3-2 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der MPS- (MPS) bzw. Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten ±Standardabweichung

Amplitudenhöhe der Peaks in F_z-F₄	MPS (N=64)	KG (N=42)
P1-N1 Amplitude	-0,07 ±0,08	-0,08 ±0,07
N1- P2 Amplitude	0,06 ±0,07	0,07 ±0,08

Tabelle 3.3-3 Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in [µV] in der MPS- (MPS) bzw. Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Variable	An-	Mittel-	Oberes	Unteres	M-	M-	
	zahl	wert	Konfidenz-	Konfidenz-	Schätzer	Schätzer	
			intervall	intervall	Huber	Hampel	
P1-Latenz	MPS	64	1,23	1,30	1,16	1,16	1,15
	KG	42	1,16	1,23	1,10	1,12	1,12
N1-Latenz	MPS	64	2,56	2,71	2,41	2,49	2,48
	KG	42	2,51	2,65	2,36	2,45	2,45
P2-Latenz	MPS	64	4,27	4,54	4,01	4,23	4,21
	KG	42	4,27	4,53	4,01	4,14	4,17
P1-N1 Amplitude	MPS	64	-0,07	-0,05	-0,09	-0,07	-0,07
	KG	42	-0,08	-0,06	-0,10	-0,08	-0,08
N1-P2 Amplitude	MPS	64	0,06	0,08	0,04	0,05	0,05
	KG	42	0,07	0,10	0,05	0,08	0,08

Tabelle 3.3-4 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit MPS- (MPS) und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4

3.3.2.2 Kruskal-Wallis-H-Test der VSEP Latenz von P1, N1 und P2 und der Amplituden in einer Stichprobe mit einem MPS-Score $<$ und ≥ 4 mit Kontrollgruppe in der Ableitung Fz-F4

Wie zuvor in der Ableitung C₄-F₄, wird der Einfluss der MPS auf die VSEP anhand ihres Schweregrades untersucht. Die Probanden in der Stichprobe haben einen Punktwert im MPS-Score von kleiner als vier und größer oder gleich vier Punkten und werden zusammen mit einer Kontrollgruppe ohne MPS mithilfe des Kruskal-Wallis-H-Tests untersucht. Die Testwerte wurden auf eine zweiseitige, asymptotische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

Variable	Anzahl	Mittlerer Rang	Chi-Quadrat	df	Asympt. Signifikanz	
P1-Latenz	MPS ≥ 4	13	26,54	8,170	2	0,017
	MPS < 4	13	19,15			
	KG	13	14,31			
N1-Latenz	MPS ≥ 4	13	24,54	3,103	2	0,212
	MPS < 4	13	17,85			
	KG	13	17,62			
P2-Latenz	MPS ≥ 4	13	19,19	0,100	2	0,951
	MPS < 4	13	20,50			
	KG	13	20,31			
P1-N1 Amplitude	MPS ≥ 4	13	19,35	0,819	2	0,664
	MPS < 4	13	22,27			
	KG	13	18,38			
N1-P2 Amplitude	MPS ≥ 4	13	16,85	1,649	2	0,438
	MPS < 4	13	20,69			
	KG	13	22,46			

Tabelle 3.3-5 Kruskal-Wallis-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4

Wie schon zuvor im Mann-Whitney-U-Test zeigt sich die VSEP Variable der Latenz von P1 ($p=0,017$) im Kruskal-Wallis-H-Test signifikant in der Ableitung F_z-F₄. Die übrigen VSEP Variablen sind im Testergebnis nicht signifikant und unterscheiden sich

hinsichtlich der Mittelwerte der Variablen nicht voneinander im Gruppenvergleich der Probanden mit einem MPS-Score kleiner 4 oder ≥ 4 bzw. der Probanden der Kontrollgruppe ohne MPS-Diagnose. Die Latenz von P1 war in dem vorangegangenen Testverfahren in der Stichprobe MPS-Gruppe und Kontrollgruppe ebenfalls signifikant ($p=0,014$) und ist es im Kruskal-Wallis-H-Test ($p=0,017$) auch bei der reduzierten Stichprobengröße von 106 auf 39 Probanden.

Nachfolgend werden die Testergebnisse dieser Stichprobe mit dem MPS-Score als 3-stufige Variable in Form des Boxplots dargestellt, um den Unterschied der Latenz von P1 innerhalb der Gruppen graphisch nachzuvollziehen.

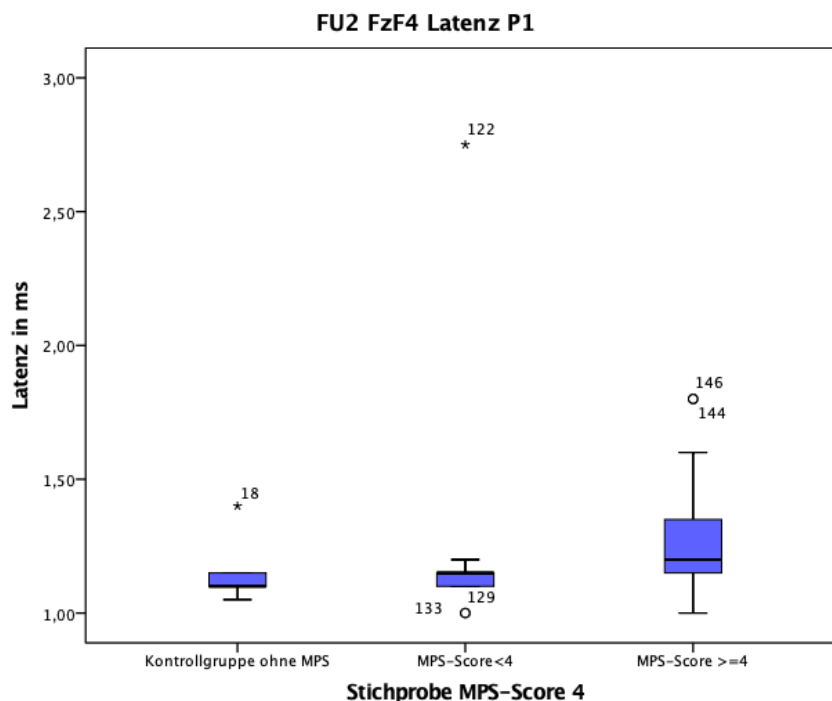


Abbildung 3.3-3 Boxplot der Latenz von P1 in FzF4 von Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG)

Dem optischen Eindruck nach scheinen sich die VSEP der Latenz von P1 vor allem zwischen den Probanden mit einem MPS-Score ≥ 4 und der Kontrollgruppe bzw. den Probanden mit einem MPS-Score < 4 zu unterscheiden.

In der Darstellung der Datenübersicht ist zu erkennen, dass für die VSEP in der Kontrollgruppe die Werte des Medians und des 25%-Quartil der Tukey-Angelpunkte zusammentreffen bei 1,10ms. Das Maximum der Daten wird durch den einen Ausreißer verfälscht bei 1,40ms. Das tatsächliche Maximum der Daten in der Kontrollgruppe ist nahe des 75%-Quartils bei 1,15ms anzusiedeln. In der Kontrollgruppe lässt sich für die

VSEP einen Mittelwert von $1,13\text{ms} \pm 0,09\text{ms}$ (SD) erheben. Das Minimum der Daten liegt bei $1,05\text{ms}$. Im Vergleich dazu unterliegen die Daten der VSEP in der Gruppe der Probanden mit einem MPS-Score <4 einer ähnlichen Verteilung. Der Median der Daten zeigt sich zusammen mit dem 75%-Quartil bei $1,15\text{ms}$ und zeigt, dass 50% der Daten latent höhere Werte annehmen als die VSEP in der Kontrollgruppe. Auch in der Gruppe mit einem MPS-Score <4 wird das Maximum der Daten durch einen Ausreißer verfälscht bei $2,75\text{ms}$. Der wahre Wert ist annähernd am Median der MPS ≥ 4 - Gruppe bei ungefähr $1,2\text{ms}$ zu erwarten. Die VSEP zeigen in der Gruppe der Probanden mit einem MPS-Score <4 einen Mittelwert von $1,25\text{ms} \pm 0,46\text{ms}$ (SD). Das Minimum der Daten bei $1,0\text{ms}$ nähert sich dem 25%-Quartil bei $1,10\text{ms}$ an.

In der Betrachtung der drei Gruppen unterscheiden sich die VSEP der Probanden mit einem MPS-Score ≥ 4 deutlich von den anderen bezüglich der Datenverteilung und der Spannweite. Die Verteilung wirkt ausgewogen. Der Median der Daten zeigt sich bei $1,2\text{ms}$. Mehr als 50% der Daten zur Latenz von P1 liegen oberhalb jener VSEP in der Kontrollgruppe und der Gruppe mit einem MPS-Score <4 . Der Mittelwert der Daten ergibt sich bei $1,3\text{ms} \pm 0,26\text{ms}$ (SD). Nach den Tukey-Angelpunkten zeigen sich das 25%-Quartil bei $1,15\text{ms}$ und das 75%-Quartil bei $1,35\text{ms}$ und liegen somit in einer längeren Latenz bei P1 als in den beiden Vergleichsgruppen. In Bezug auf die Spannweite der Datenverteilung der VSEP bei den Probanden mit einem MPS-Score ≥ 4 liegt das Minimum der Daten bei $1,0\text{ms}$ und ähnelt den VSEP der anderen beiden Gruppen. Das Maximum wird auch hier von zwei Ausreißern bestimmt bei $1,8\text{ms}$ und ist wahrscheinlicher eher bei $1,65\text{ms}$ anzusiedeln.

Im Folgenden wurden die VSEP der MPS-Gruppe mit einem MPS-Score ≥ 4 und <4 und die der Kontrollgruppe in Latenz und Amplituden mit Mittelwerten und Standardabweichung wie auch die Konfidenzintervalle mit M-Schätzern tabellarisch dargestellt.

Latenz der Peaks in F_z-F₄	KG (N=13)	MPS <4 (N=13)	MPS ≥4 (N=13)
P1-Latenz	1,13 ±0,09	1,25 ±0,46	1,30 ±0,26
N1-Latenz	2,37 ±0,36	2,50 ±0,78	2,80 ±0,67
P2-Latenz	4,31 ±0,94	4,27 ±1,06	4,30 ±1,22

Tabelle 3.3-6 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] mit MPS-Score ≥4 (MPS≥4), MPS-Score <4 (MPS<4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten ±Standardabweichung

Amplitudenhöhe der Peaks in F_z-F₄	KG (N=13)	MPS <4 (N=13)	MPS ≥4 (N=13)
P1-N1 Amplitude	-0,08 ±0,07	-0,06 ±0,07	-0,07 ±0,06
N1- P2 Amplitude	0,08 ±0,05	0,07 ±0,06	0,04 ±0,07

Tabelle 3.3-7 Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in [µV] mit MPS-Score ≥4 (MPS≥4), MPS-Score <4 (MPS<4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Variable		An- zahl	Mittel- wert	Oberes Konfidenz- intervall	Unteres Konfidenz- intervall	M- Schätzer Huber	M- Schätzer Hampel
P1-Latenz	MPS	13	1,30	1,46	1,14	1,19	1,17
	≥4						
	MPS	13	1,25	1,53	0,98	1,14	1,13
	<4						
	KG	13	1,13	1,19	1,08	1,10	1,10
N1-Latenz	MPS	13	2,80	3,21	2,39	2,70	2,71
	≥4						
	MPS	13	2,50	2,97	2,03	2,34	2,31
	<4						
	KG	13	2,37	2,59	2,15	2,37	2,37
P2-Latenz	MPS	13	4,30	5,03	3,56	4,14	4,04
	≥4						
	MPS	13	4,27	4,91	3,63	4,30	4,28
	<4						
	KG	13	4,31	4,88	3,75	4,20	4,20
P1-N1 Amplitude	MPS	13	-0,07	0,03	-0,11	-0,07	-0,07
	≥4						
	MPS	13	-0,06	-0,02	-0,10	-0,06	-0,06
	<4						
	KG	13	-0,08	-0,04	-0,12	-0,08	-0,08
N1-P2 Amplitude	MPS	13	0,04	0,08	0,01	0,04	0,04
	≥4						
	MPS	13	0,07	0,11	0,03	0,07	0,07
	<4						
	KG	13	0,08	0,10	0,05	0,07	0,07

Tabelle 3.3-8 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4

Als Posthoc-Analyse nach Durchführung des Kruskal-Wallis-H-Tests wird ein Mann-Whitney-U-Test berechnet für die Unterscheidung der Gruppen, die bezüglich der Latenz von P1 im Kruskal-Wallis-H-Test ein signifikantes Ergebnis erbrachten. Die Gruppenauswahl erfolgt auf Basis der Boxplotanalyse. Hierbei wird auf eine asymptotische, zweiseitige Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.

Variable	Anzahl	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Wert	Z-Wert	Signifikanz exakt	
P1-Latenz ≥ 4	MPS	13	17,54	228,0	32,0	-2,78	0,005
	KG	13	9,46	123,0			
P1-Latenz ≥ 4	MPS	13	16,00	208,0	52,0	-1,74	0,082
	MPS	13	11,00	143,0			
P1-Latenz < 4							

Tabelle 3.3-9 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz P1 in der Posthoc-Analyse der Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4

Der Mann-Whitney-U-Test wurde als Posthoc-Analyse durchgeführt, um zu zeigen, welche der Gruppen sich nach dem Ergebnis des Kruskal-Wallis-H-Tests unterscheiden. Es ergibt sich daraus, dass sich die VSEP der Probanden mit einem MPS-Score ≥ 4 in der Latenz von P1 in der Ableitung Fz-F4 deutlich signifikant ($p=0,005$) von denen der Probanden in der Kontrollgruppe unterscheiden. Hinsichtlich der Unterscheidung anhand des MPS-Scores konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden.

3.3.2.3 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz von P1, N1 und P2 und der Amplituden in einer Stichprobe mit Hyposmie in der Ableitung Fz-F4

Wie schon in der Ableitung C4-F4 stellt die Stichprobe mit dem Merkmal Hyposmie (Hyp-Hyposmie) eine Untergruppe dar zur Testung der VSEP bei hyposmischen Probanden. Diese Probanden waren in der Riechtestung mittels Sniffin´Sticks Score mit einem Punktwert ≤ 11 aufgefallen. Diese Probanden haben mit diesem Testergebnis nicht mehr als 75% der dargereichten Stoffstoffe identifizieren können und wurden somit als hyposmisch eingestuft. Die Kontrollgruppe (KG) bildet sich aus den übrigen Probanden, die ein Testergebnis von ≥ 12 im Sniffin´Sticks Score erzielt hatten und je nach Alter, Geschlecht und Anzahl der Ausbildungsjahre angepasst selektiert wurden. Es wurde auf eine zweiseitige, asymptotische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

Variable		Anzahl	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Wert	Z-Wert	Signifikanz
P1-Latenz	Hyp	58	55,39	3212,5	1282,5	-0,72	0,471
	KG	48	51,22	2458,5			
N1-Latenz	Hyp	58	56,88	3299,0	1196,0	-1,25	0,213
	KG	48	49,42	2372,0			
P2-Latenz	Hyp	58	53,34	3094,0	1383,0	-0,06	0,954
	KG	48	53,69	2577,0			
P1-N1 Amplitude	Hyp	58	52,0	3016,0	1305,0	-0,55	0,581
	KG	48	55,31	2655,0			
N1-P2 Amplitude	Hyp	58	55,01	3190,5	1304,5	-0,56	0,579
	KG	48	51,68	2480,5			

Tabelle 3.3-10 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4

Der Mann-Whitney-U-Test ergab im Gruppenvergleich der Hyposmie-Gruppe und der Kontrollgruppe, bei keiner Variablen der VSEP eine statistische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5%. Die VSEP der Hyposmie-Gruppe und die der Kontrollgruppe unterscheiden sich weder in den Mittelwerten der Latenz von P1, N1 und P2, noch in den Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in der Ableitung Fz-F4. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen Unterschied zwischen den Stichprobengruppen. Im Folgenden wurden die VSEP der Hyposmie-Gruppe und der Kontrollgruppe in Latenz und Amplituden mit Mittelwerten und Standardabweichung zusammen mit den Konfidenzintervallen und M-Schätzern tabellarisch dargestellt.

Latenz der Peaks in Fz-F4	Hyp-Gruppe (N=58)	KG (N=48)
P1-Latenz	1,18 ±0,16	1,23 ±0,34
N1-Latenz	2,57 ±0,47	2,50 ±0,63
P2-Latenz	4,30 ±0,98	4,23 ±0,97

Tabelle 3.3-11 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Amplitudenhöhe der Peaks in F_z-F₄	Hyp-Gruppe (N=58)	KG (N=48)
P1-N1 Amplitude	-0,08 ±0,07	-0,07 ±0,07
N1- P2 Amplitude	0,07 ±0,07	0,06 ±0,07

Tabelle 3.3-12 Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in [µV] in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Variable	An-	Mittel-	Oberes	Unteres	M-	M-	
	zahl	wert	Konfidenz-	Konfidenz-	Schätzer	Schätzer	
			intervall	intervall	Huber	Hampel	
P1-Latenz	HYP	58	1,18	1,22	1,14	1,15	1,14
	KG	48	1,23	1,33	1,13	1,14	1,13
N1-Latenz	HYP	58	2,57	2,70	2,45	2,53	2,52
	KG	48	2,50	2,68	2,32	2,40	2,38
P2-Latenz	HYP	58	4,30	4,56	4,04	4,20	4,19
	KG	48	4,23	4,51	3,95	4,24	4,24
P1-N1 Amplitude	HYP	58	-0,08	-0,06	-0,10	-0,08	-0,08
	KG	48	-0,07	-0,05	-0,09	-0,07	-0,07
N1-P2 Amplitude	HYP	58	0,07	0,09	0,05	0,07	0,07
	KG	48	0,06	0,08	0,04	0,06	0,06

Tabelle 3.3-13 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit Hyposmie- (HYP) und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4

3.3.2.4 Mann-Whitney-U-Test Test der VSEP Latenz von P1, N1 und P2 und der Amplituden in einer Stichprobe mit Obstipation als mögliches Prodrom in der Ableitung F_z-F₄

Die Stichprobe mit dem Merkmal Obstipation (OP-Obstipation Prodrom) als mögliches Prodrom einer Parkinson-Krankheit untersucht als Untergruppe die VSEP bei Probanden mit chronischen Verdauungsproblemen. Diese Probanden gaben im Anamnesebogen an, unter andauernder Obstipation zu leiden. Die Kontrollgruppe (KG) bildet sich aus den übrigen Probanden, die keinerlei Beschwerden mit der Verdauungsregulation hatten. Die Probanden der Kontrollgruppe wurden angepasst an die Kriterien Alter, Geschlecht und Anzahl der Ausbildungsjahre ausgewählt. Es wurde

ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt und auf eine zweiseitige, asymptotische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

Variable		Anzahl	Mittlerer Rang	Rangsumme	U-Wert	Z-Wert	Signifikanz
P1-Latenz	OP	12	11,25	135,0	57,0	-0,92	0,355
	KG	12	13,75	165,0			
N1-Latenz	OP	12	12,21	146,5	68,5	-0,20	0,839
	KG	12	12,79	153,5			
P2-Latenz	OP	12	13,79	165,5	56,5	-0,90	0,371
	KG	12	11,21	134,5			
P1-N1	OP	12	10,58	127,0	49,0	-1,33	0,184
Amplitude	KG	12	14,42	173,0			
N1-P2	OP	12	12,58	151,0	71,0	-0,06	0,954
	KG	12	12,42	149,0			

Tabelle 3.3-14 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4

Der Mann-Whitney-U-Test ergab im Gruppenvergleich der Stichprobe mit Obstipation und der Kontrollgruppe, bei keiner der VSEP Variablen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die VSEP der Stichprobe mit Obstipation und die der Kontrollgruppe unterscheiden sich in der zentralen Tendenz nicht voneinander.

Im folgenden Absatz zeigen die Tabellen die Mittelwerte mit Standardabweichung der VSEP Variablen in der Stichprobe mit Obstipation und der Kontrollgruppe und die Konfidenzintervalle dieser Mittelwerte mit M-Schätzern.

Latenz der Peaks in Fz-F4	OP-Gruppe (N=12)	KG (N=12)
P1-Latenz	1,13 ±0,06	1,16 ±0,08
N1-Latenz	2,37 ±0,26	2,43 ±0,38
P2-Latenz	4,70 ±1,17	4,36 ±0,72

Tabelle 3.3-15 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Amplitudenhöhe der Peaks in C₄-F₄	OP-Gruppe (N=12)	KG (N=12)
P1-N1 Amplitude	-0,12 ±0,08	-0,07 ±0,08
N1- P2 Amplitude	0,08 ±0,08	0,06 ±0,11

Tabelle 3.3-16 Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in [µV] in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten ± Standardabweichung

Variable		An- zahl	Mittel- wert	Oberes Konfidenz- intervall	Unteres Konfidenz- intervall	M- Schätzer Huber	M- Schätzer Hampel
P1-Latenz	OP	12	1,13	1,16	1,09	1,12	1,12
	KG	12	1,16	1,21	1,10	1,14	1,14
N1-Latenz	OP	12	2,37	2,53	2,20	2,34	2,36
	KG	12	2,43	2,66	2,19	2,35	2,38
P2-Latenz	OP	12	4,70	5,45	3,96	4,81	4,74
	KG	12	4,36	4,82	3,91	4,41	4,39
P1-N1 Amplitude	OP	12	-0,12	-0,07	-0,17	-0,12	-0,12
	KG	12	-0,07	-0,02	-0,13	-0,07	-0,07
N1-P2 Amplitude	OP	12	0,08	0,13	0,03	0,08	0,08
	KG	12	0,06	0,14	-0,01	0,08	0,08

Tabelle 3.3-17 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit Obstipations- (OP) und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4

3.3.3 Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho in der Ableitung Fz-F4

Zur Untersuchung linearer Zusammenhänge zwischen den Variablen in der Ableitung Fz-F4 wurde eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman-Rho berechnet. Bei allen Korrelationsanalysen wurde auf eine zweiseitige Signifikanz getestet und das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt.

			Sniffin'						FU2	FU2			
			Sticks	MPS	FU2	FU2	FU2	FzF4	FzF4				
			Alter	Score	Score	FzF4	P1	FzF4	N1	FzF4	P2	Amplitud	Amplitud
			FU2	FU2	FU2	Latenz	Latenz	Latenz	Latenz	Latenz	Latenz	e P1-N1	e N1-P2
Spearman -Rho	Alter FU2	Korrelationskoeffizient	1,000	-,399**	,149	-,060	,000	-,019	-,015	-,021			
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,126	,539	,997	,845	,879	,830			
		N	106	106	106	106	106	106	106	106	106		
Sniffin' Sticks	Score FU2	Korrelationskoeffizient	-,399**	1,000	-,158	-,050	-,069	,044	,094	-,117			
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,106	,607	,485	,652	,337	,234			
		N	106	106	106	106	106	106	106	106	106		
MPS Score	FU2	Korrelationskoeffizient	,149	-,158	1,000	,266**	,055	-,008	,076	-,151			
		Sig. (2-seitig)	,126	,106	.	,006	,574	,935	,440	,122			
		N	106	106	106	106	106	106	106	106	106		
FU2 FzF4 P1	Latenz	Korrelationskoeffizient	-,060	-,050	,266**	1,000	,269**	,010	,257**	-,221*			
		Sig. (2-seitig)	,539	,607	,006	.	,005	,923	,008	,023			
		N	106	106	106	106	106	106	106	106	106		
FU2 FzF4 N1	Latenz	Korrelationskoeffizient	,000	-,069	,055	,269**	1,000	,625**	-,116	,150			
		Sig. (2-seitig)	,997	,485	,574	,005	.	,000	,235	,124			
		N	106	106	106	106	106	106	106	106	106		
FU2 FzF4 P2	Latenz	Korrelationskoeffizient	-,019	,044	-,008	,010	,625**	1,000	-,270**	,307**			
		Sig. (2-seitig)	,845	,652	,935	,923	,000	.	,005	,001			
		N	106	106	106	106	106	106	106	106	106		
FU2 FzF4	Amplitud e P1-N1	Korrelationskoeffizient	-,015	,094	,076	,257**	-,116	-,270**	1,000	-,769**			
		Sig. (2-seitig)	,879	,337	,440	,008	,235	,005	.	,000			
		N	106	106	106	106	106	106	106	106	106		
FU2 FzF4	Amplitud e N1-P2	Korrelationskoeffizient	-,021	-,117	-,151	-,221*	,150	,307**	-,769**	1,000			
		Sig. (2-seitig)	,830	,234	,122	,023	,124	,001	,000	.			
		N	106	106	106	106	106	106	106	106	106		

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

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

Tabelle 3.3-18 Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho in der Ableitung Fz-F4

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigt sich auch in der Ableitung F_z-F₄ ein mittlerer Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und dem Sniffin'Sticks Score ($r_s = -0,399$, $p < 0,001$). Je älter die Probanden sind, desto niedriger ist der Punktwert, den sie bei der Riechtestung mit dem Sniffin'Sticks Score erreichen. Weiterhin zeigt sich in der Ableitung F_z-F₄ ein mittlerer Zusammenhang zwischen dem MPS-Score und der Latenz von P1 ($r_s = 0,266$, $p = 0,006$). Dieser Zusammenhang war auch in der Datenanalyse in der Ableitung F_z-F₄ im Mann-Whitney-U-Test in der MPS-Gruppe und im Kruskal-Wallis-Test in der Stichprobe MPS_≥4-Score signifikant. Zusätzlich korreliert die Latenz von P1 in der Ableitung F_z-F₄ mit der Amplitude von P1-N1 ($r_s = 0,257$, $p = 0,008$) mit einem kleinen bis mittleren Effekt nach Cohen (1992) und der Amplitude von N1-P2 ($r_s = -0,221$, $p = 0,023$). Die Latenz von P2 korreliert mit der Amplitude von P1-N1 ($r_s = -0,270$, $p = 0,005$) mit einem mittleren Effekt nach Cohen (1992) und mit der Amplitude von N1-P2 ($r_s = 0,307$, $p = 0,001$).

Im Übrigen zeigt sich in der Korrelationsanalyse nach Spearman in der Ableitung F_z-F₄ kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und dem MPS-Score ($p = 0,126$). Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen dem Sniffin'Sticks Score und dem MPS-Score in der Ableitung F_z-F₄ gezeigt werden ($p = 0,106$).

3.3.4 Bonferroni-Korrektur in der Ableitung Fz-F4

Um die Hypothesen zu beantworten, wurde in der Ableitung F_z-F₄ der Effekt von vier unabhängigen Variablen auf die abhängigen VSEP Variablen jeweils univariat untersucht. Da die Anwendung dieser Testverfahren ein multiples Testen nach sich zog, wird die Bonferroni-Holm-Korrektur durchgeführt, um die Kumulation des alpha-Fehlers auszuschließen. Die unabhängige Variable des MPS-Scores wurde nach Durchführung des Kruskal-Wallis-H-Tests als Posthoc-Tests mit dem Mann-Whitney-U-Test ein zweites Mal getestet, um die sich unterscheidenden Gruppen zu eruieren.

$i = 1, \dots, k$ p-Werte_{Latenz P1}: $0,005 < 0,014 < 0,017 < 0,355 < 0,471$

$k = 5$ mit k als Anzahl der durchgeführten Tests

ag = globales alpha-Niveau

$$\alpha_1 = \frac{ag}{k} = \frac{0,05}{6} = 0,0083$$

$$\alpha_1 = 0,005 < 0,008$$

$$\alpha_2 = \frac{\alpha g}{k-1} = \frac{0,05}{5} = 0,01$$

$$\alpha_2 = 0,014 > 0,01$$

Nach der Bonferroni-Holm-Korrektur ist nur α_1 aus dem Mann-Whitney-U-Test aus der Analyse der Stichprobe $MPS \geq 4$ und der Kontrollgruppe signifikant. Die übrigen Werte aus den Testverfahren verlieren nach der Korrektur an Signifikanz.

3.4 Mittelwerte der VSEP Latenz in der Stichprobengruppen

Im Folgenden wird eine Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichung bezüglich der Latenz der VSEP in den Stichproben mit den Merkmalen MPS, Hyposmie und Obstipation tabellarisch aufgeführt und graphisch dargestellt. Die Latenz der VSEP kann in diesen drei Untersuchungsgruppen in beiden Ableitungen vereinfacht miteinander verglichen werden. In der Ableitung C_4-F_4 ist zu erkennen, dass die Latenz der VSEP in der Stichprobe mit chronischer Obstipation in allen Peaks immer verzögert nach den VSEP der MPS- und der Hyposmie-Gruppe eintrifft. Für die Stichproben mit MPS und Hyposmie lassen sich in der Ableitung C_4-F_4 keine Regelmäßigkeiten ableiten. In der Ableitung F_2-F_4 sind für alle Stichproben der Merkmale MPS, Hyposmie und Obstipation keinerlei wiederkehrende Abfolgen feststellbar.

Latenz VSEP in C_4-F_4	MPS	Hyposmie	Obstipation
P1-Latenz	1,4095 ±0,497	1,3730 ±0,526	1,4150 ±0,7
N1-Latenz	2,5984 ±0,722	2,6675 ±0,853	2,9850 ±1,403
P2-Latenz	3,9603 ±1,084	4,1254 ±1,190	4,45 ±1,699

Tabelle 3.4-1 VSEP Latenz P1, N1 und P2 in [ms] mit Mittelwerten und Standardabweichung der Untersuchungsgruppen MPS, Hyposmie und Obstipation in der Ableitung C_4-F_4

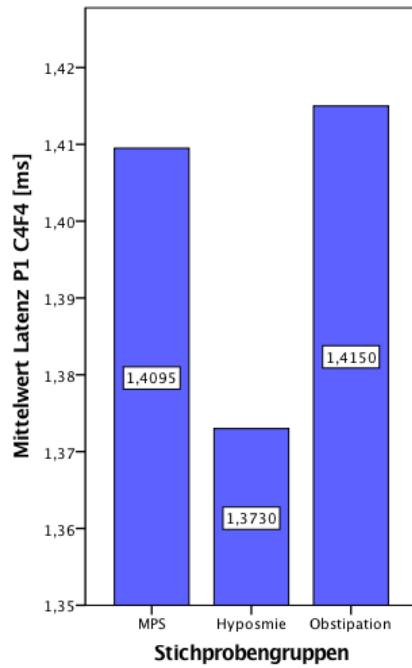


Abbildung 3.4-1 Mittelwerte von P1 in C4F4 nach Gruppen

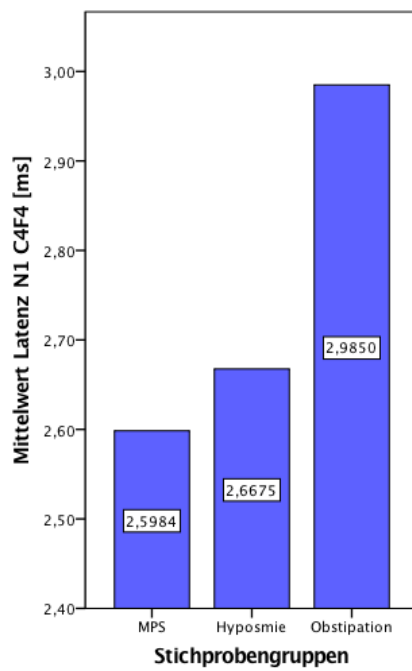


Abbildung 3.4-2 Mittelwerte von N1 in C4F4 nach Gruppen

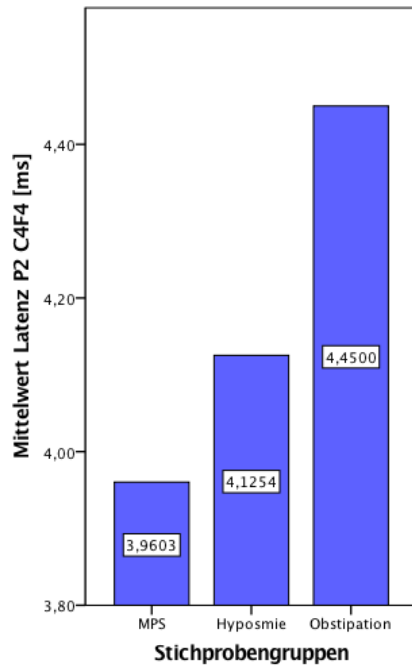


Abbildung 3.4-3 Mittelwerte von P2 in C4F4 nach Gruppen

Latenz VSEP in F _z -F ₄	MPS	Hyposmie	Obstipation
P1-Latenz	1,2273 ±0,282	1,1802 ±0,158	1,1250 ±0,622
N1-Latenz	2,5617 ±0,594	2,5707 ±0,474	2,3667 ±0,262
P2-Latenz	4,2711 ±1,063	4,3034 ±0,985	4,7042 ±1,173

Tabelle 3.4-2 VSEP Latenz P1, N1 und P2 in [ms] mit Mittelwerten und Standardabweichung der Untersuchungsgruppen MPS, Hyposmie und Obstipation in der Ableitung F_z-F₄

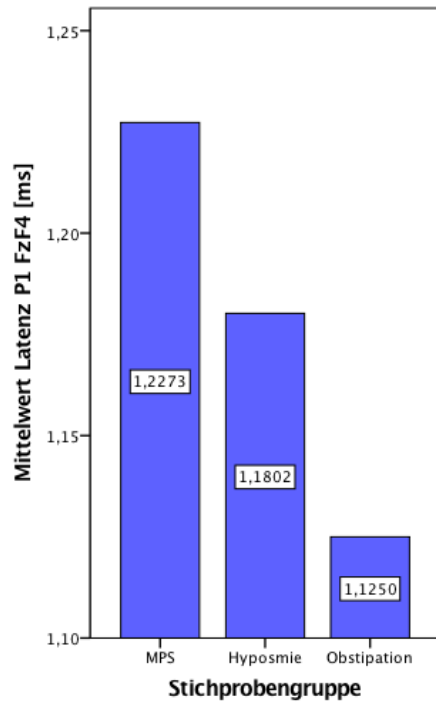


Abbildung 3.4-4 Mittelwerte von P1 in FzF4 nach Gruppen

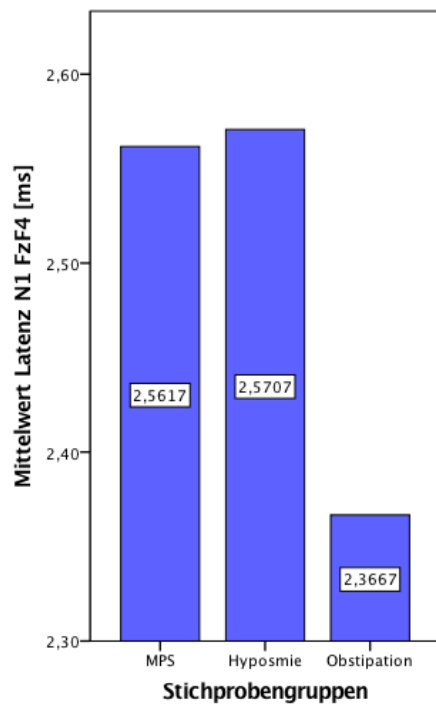


Abbildung 3.4-5 Mittelwerte von N1 in FzF4 nach Gruppen

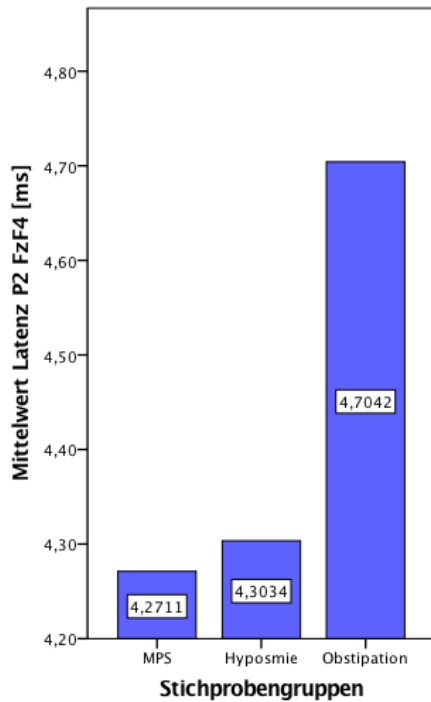


Abbildung 3.4-6 Mittelwerte von P2 in FzF4 nach Gruppen

3.5 Abbildungen der VSEP der Stichprobengruppen

Im Folgenden sind die VSEP abgebildet, die von den Probanden der unten aufgeführten Stichprobengruppen abgeleitet und mit dem Programm Vision Analyzer generiert wurden. Dabei werden die VSEP gemittelt und in die Ableitungen C₄-F₄ und F_z-F₄ getrennt aufgeführt. In allen Abbildungen sind die VSEP der Untersuchungsgruppen als ein klar abgrenzbares Potential zu erkennen, dass sich deutlich von der Hintergrundaktivität abhebt.

In den Abbildungen wurden die VSEP der Untersuchungsgruppe (nacheinander die Gruppen mit MPS, Hyposmie und Obstipation) in der roten Kurve dargestellt und den VSEP der Kontrollgruppe (schwarzer Kurvenverlauf) gegenüber gestellt.

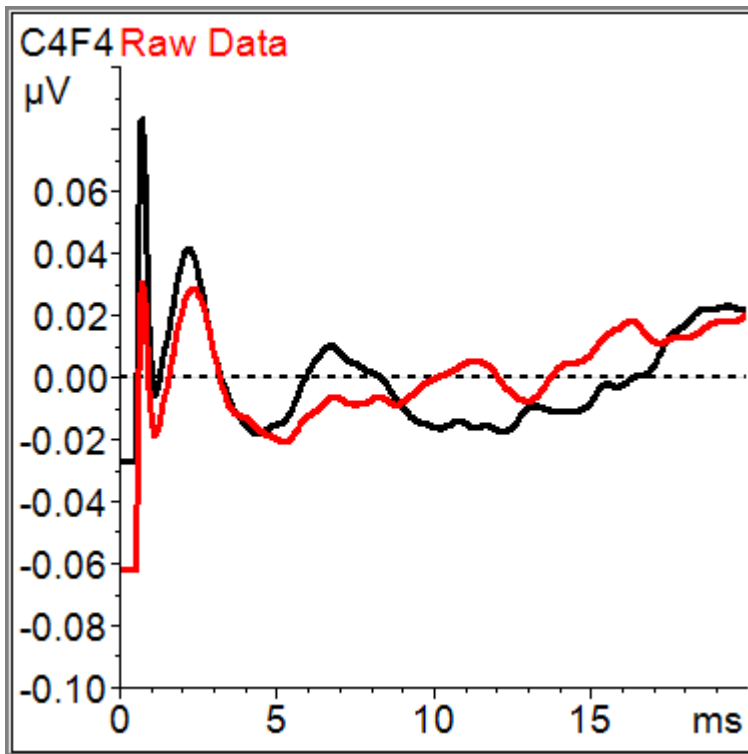


Abbildung 3.5-1 VSEP Vision Analyzer MPS-Gruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in C4F4

In der Ableitung C_4-F_4 ist zu erkennen, dass sich die Potentialkurven MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe ähneln. Die Amplitudenhöhe allgemein könnte nahezu ausgeglichen sein. Das Potential der MPS-Gruppe fällt hier mit einer leichten Verzögerung in der Latenz der VSEP, besonders im Peak P2 auf. Weiterhin ist die Amplitude von N1-P2 im Potential der MPS-Gruppe bei P2 nicht mehr geradlinig. Der Amplituden von N1-P2 beider VSEP Potentiale unterschieden sich auch statistisch voneinander. In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen P2 und der Amplitude N1-P2 in der Ableitung C_4-F_4 .

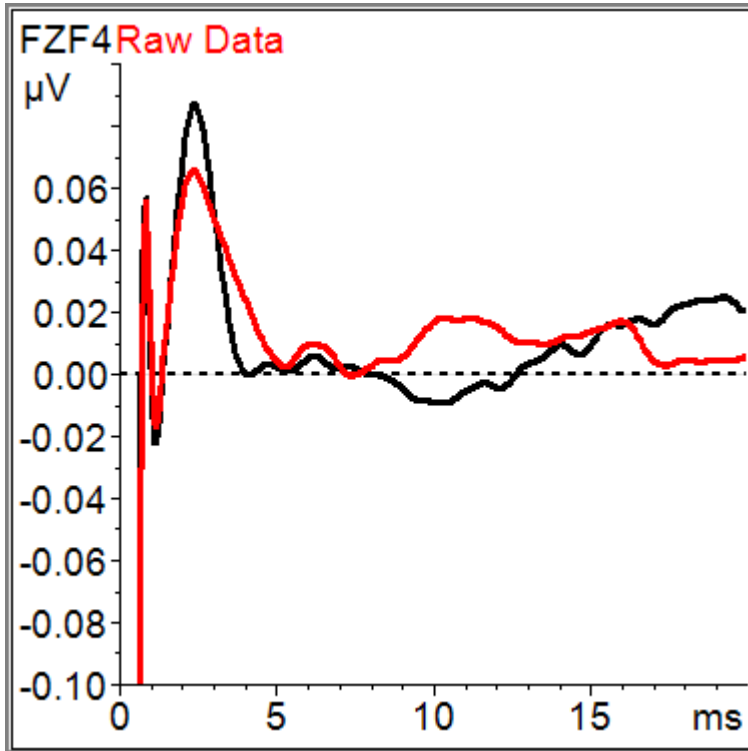


Abbildung 3.5-2 VSEP Vision Analyzer MPS-Gruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in FzF4

Dem optischen Eindruck nach zeigt die schwarze Potentialkurve, d.h. die VSEP der Kontrollgruppe, eine eindeutig höhere Amplitude als die rote Potentialkurve in der Ableitung F_z-F_4 . Die VSEP der schwarzen Potentialkurve ist zeitlich im Peak P2 deutlich kürzer als das Potential der roten Kurve.

Wider der optischen Einschätzung der Potentiale, zeigt sich in der MPS-Gruppe eine signifikante Verzögerung der Latenz im Peak P1 gegenüber den VSEP der Kontrollgruppe. Statistisch erwiesen sich keine der Amplituden der VSEP in der Ableitung F_z-F_4 als signifikant.

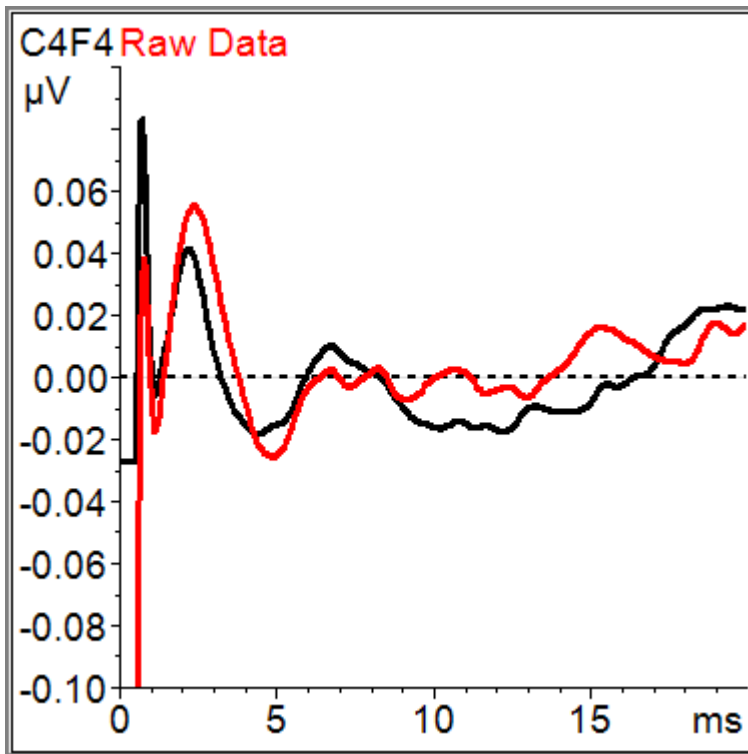


Abbildung 3.5-3 VSEP Vision Analyzer Hyposmie-Gruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in C4F4

Die VSEP der Hyposmie-Gruppe zeigen in dem roten Kurvenverlauf eine größere Amplitude im Vergleich zu den VSEP der Kontrollgruppe mit der schwarzen Potentialkurve. Die VSEP der roten Kurve treten mit einer zeitlich verlängerten Latenz im Peak P2 auf und zeigen dadurch ein deutlich breiteres Potential. Die VSEP der Probanden mit einer Hyposmie in der roten Kurve weisen demnach eine verzögerte Latenz und eine größere Amplitude auf als die VSEP der Kontrollgruppe. Dieser optische Eindruck, nachdem sich die VSEP der Stichprobengruppen in der Ableitung C₄-F₄ voneinander unterscheiden, konnte in der statistischen Analyse nicht bestätigt werden.

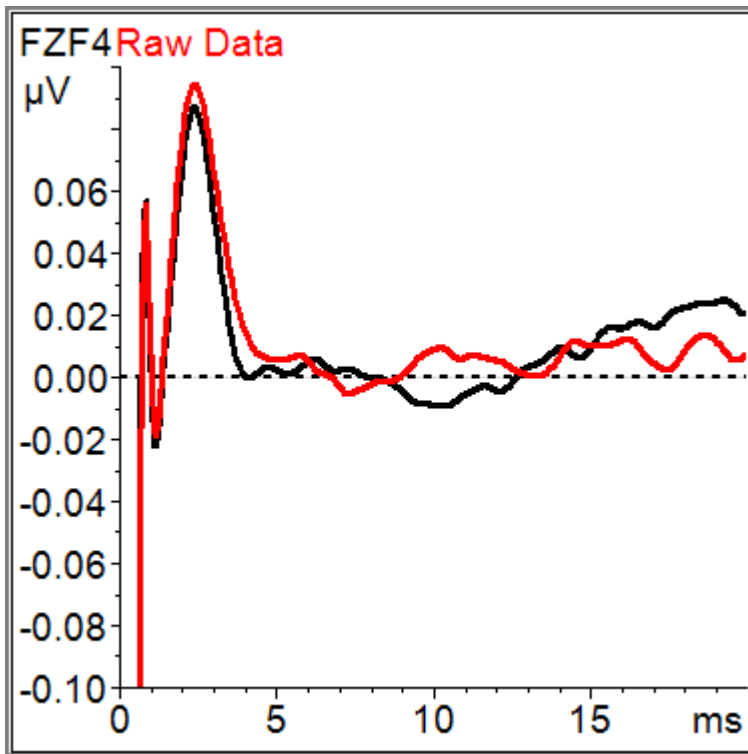


Abbildung 3.5-4 VSEP Vision Analyzer Hyposmie-Gruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in FzF4

In der Abbildung verhalten sich die VSEP der Hyposmie-Gruppe und der Kontrollgruppe in der Ableitung F_z-F_4 sehr ähnlich. Unterschiede zeigen sich darin, dass die rote Potentialkurve der Hyposmie-Gruppe eine größere Amplitude aufweist und die Latenz im Peak P2 zeitlich verzögert auftritt. In der statistischen Analyse zeigte sich jedoch kein Unterschied in den VSEP der Hyposmie-Gruppe und der Kontrollgruppe.

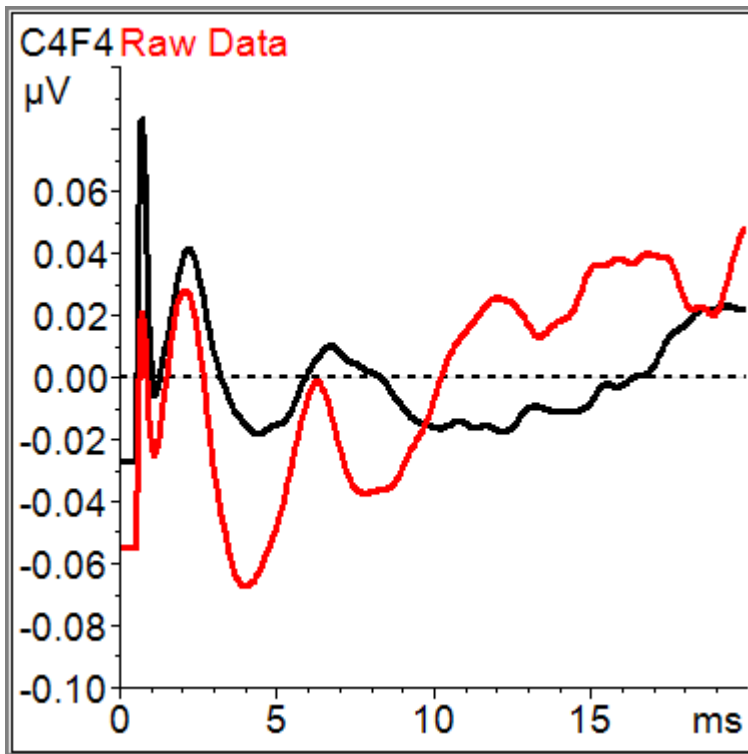


Abbildung 3.5-5 VSEP Vision Analyzer Obstipationsgruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in C4F4

Dem optischen Eindruck nach unterscheiden sich die Potentiale der Obstipationsgruppe und der Kontrollgruppe in der Ableitung C₄-F₄ deutlich voneinander. Der rote Kurvenverlauf zeigt zeitlich eine kürzere Latenz im Peak P2 als die VSEP der Kontrollgruppe. Am deutlichsten ist der Unterschied zwischen den Potentialen anhand der Amplituden zu sehen. Die Amplitude von P1-N1 scheint bei beiden Potentialkurven ähnlich groß zu sein. In den VSEP der Obstipationsgruppe ist die Amplitude von N1-P2 deutlich größer als die der Kontrollgruppe im schwarzen Kurvenverlauf. Entgegen dieser Beobachtung zeigte die statistische Analyse der Daten weder hinsichtlich der Amplituden noch der Latenz der VSEP einen signifikanten Unterschied zwischen den Stichprobengruppen in der Ableitung C₄-F₄.

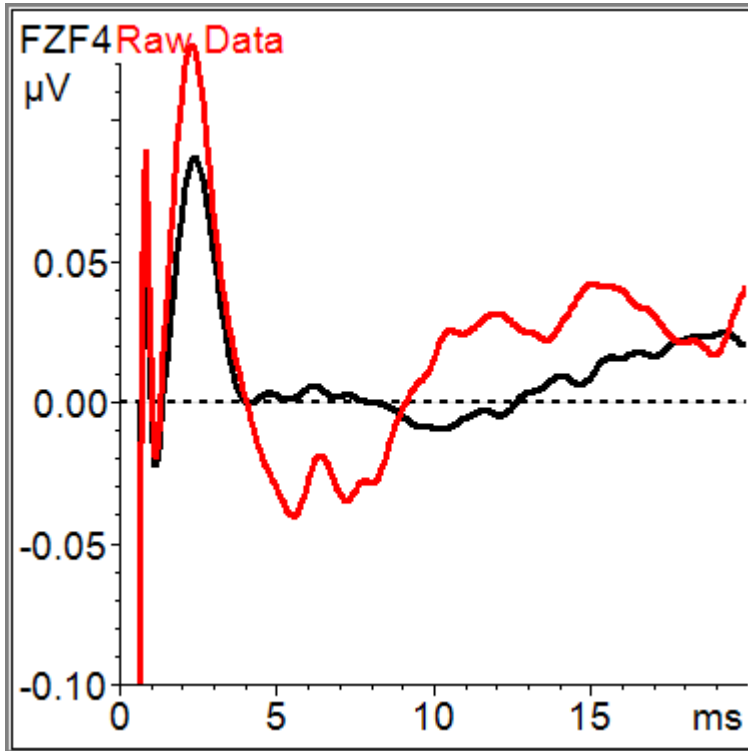


Abbildung 3.5-6 VSEP Vision Analyzer Obstipationsgruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in FzF4

In der Ableitung F_z-F_4 ist zu erkennen, dass sich die Potentialkurven der Obstipationsgruppe und der Kontrollgruppe vor allen in der Größe der Amplituden voneinander unterscheiden. Die VSEP der Obstipationsgruppe zeigen, dass die beiden Amplituden, besonders die Amplitude von N1-P2, deutlich größer ist als die der schwarzen Kurve. Die statische Datenanalyse kann diesen optischen Eindruck nicht bestätigen. Weder im Hinblick auf die Amplituden noch auf die Latenz der VSEP, lässt sich ein Unterschied in den VSEP der Stichprobengruppen statistisch nachweisen.

4 Diskussion

Zunächst folgen eine Zusammenfassung der Studienziele und die Diskussion der Ergebnisse. Danach werden Aspekte bezüglich einer kritischen Betrachtung der VSEP-Methode und ein Ausblick für weitere Forschungsvorhaben diskutiert.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Fragestellung, die VSEP-Methode im Rahmen unterschiedlicher Parameter zu untersuchen, die sich in Vorstudien als Vorläufer neurodegenerativer Prozesse hervor getan haben. In den Testverfahren wurde deskriptiv analysiert, ob sich die Mittelwerte der VSEP in Latenz und Amplituden innerhalb der Untersuchungsgruppen unterscheiden, um Merkmale zu identifizieren, die sich zur Untersuchung von Anzeichen einer Neurodegeneration eignen würden. Im Folgenden werden die drei Hypothesen nacheinander diskutiert und ausgewertet.

Die Hypothese eins stellte die Annahme auf, dass die VSEP der Probanden der MPS-Gruppe mit einer verzögerten Latenz in den Peaks P1, N1 und P2 auftreten würden, im Gegensatz zu den VSEP der Probanden in der Kontrollgruppe. Die MPS-Diagnose wurde in Vorstudien als ein erhöhtes Risiko für Neurodegeneration eingestuft, auch im Rahmen einer idiopathischen Parkinson-Krankheit [101].

In den Untersuchungsgruppen wurde die zentrale Tendenz mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Es zeigte sich bei den Probanden in der Ableitung F_z-F_4 , dass die Latenz von P1 in der MPS-Gruppe verzögert auftrat im Vergleich zu den VSEP in der Kontrollgruppe ($p=0,014$). Die Latenz von N1 und P2 wiesen keine Unterschiedlichkeit zwischen den Gruppen auf. Ebenso konnte in der Untersuchungsgruppe der Ableitung C_4-F_4 statistisch kein Unterschied in den Mittelwerten der VSEP Latenz in den Gruppen nachgewiesen werden. Neben den Ergebnissen aus der statistischen Datenanalyse wurden die abgeleiteten VSEP der Probanden aus dem Programm Vision Analyzer dargestellt. Für die Probanden mit MPS-Diagnose zeigte die Abbildung der VSEP einen deutlichen Unterschied im Verlauf der Potentialkurven. Die VSEP der MPS-Gruppe wiesen in der Ableitung F_z-F_4 eine sichtbar verzögerte Latenz auf und dadurch ein verbreitertes Potential als die VSEP der Kontrollgruppe. Weiterhin zeigten die VSEP der MPS-Gruppe kleinere Amplituden als die der Kontrollgruppe. Dieser Umstand ist von enormer Bedeutung hinsichtlich der Neurophysiologie der VSEP, wonach die Annahme besteht, dass sich ein neurodegenerativer Prozess nicht nur in der

Verzögerung der Latenz zeigen würde, sondern ebenso in der Verminderung der Amplituden als elektrophysiologische Funktionseinschränkung [11]. Im Rahmen der Analyse der Boxplots und der explorativen Datenanalyse zeigte sich folgende Tendenz zu den VSEP in Latenz und Amplituden. Der Blick auf die Amplituden der VSEP lässt die Beobachtung zu, dass bezüglich der MPS die Kontrollgruppen größere Amplituden erzeugen als die MPS-Gruppen. In beiden Ableitungen C_4-F_4 und F_z-F_4 erreichten die VSEP der MPS-Gruppe latent kleinere Amplituden in P1-N1 und N1-P2. In der Untersuchungsgruppe der Ableitung C_4-F_4 zeigte sich die Amplitude von N1-P2 in der MPS-Gruppe und Kontrollgruppe ($p=0,005$) deutlich signifikant. In der Ableitung F_z-F_4 war die Amplitude N1-P2 in der Stichprobe mit MPS- und Kontrollgruppe nicht mehr signifikant gewesen ($p=0,06$).

Um die MPS weitergehend zu untersuchen, wurde eine weitere Stichprobe gebildet aus den Probanden, die eine MPS-Diagnose bekommen hatten und im MPS-Score mindestens mit einem Punktwert von 4 oder mehr bewertet wurden. Im Kruskal-Wallis-H-Test zeigte sich auch hier in der Untersuchungsgruppe der Ableitung F_z-F_4 , dass die VSEP im Peak P1 mit einer verzögerten Latenz auftraten im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe und der Probanden mit einem MPS-Score <4 Punkten ($p=0,017$). Die Latenz im Peak N1 und P2 unterschieden sich nicht im Gruppenvergleich. Auch bei den Probanden in der Ableitung C_4-F_4 zeigte die zentrale Tendenz der VSEP Latenz zwischen den Untersuchungsgruppen keinen Unterschied an, in Bezug auf die Amplituden der VSEP allerdings schon. Die VSEP Amplituden haben im Kruskal-Wallis-H-Test bei der Untersuchung des MPS-Scores als dreistufige Variable keine signifikanten Ergebnisse hervor gebracht. Wenn man allerdings querverweisend den Boxplot der Amplitude N1-P2 in der Ableitung C_4-F_4 im nachfolgenden Anhang A beurteilt, ist der Unterschied der Datenverteilung in dieser Stichprobe aus Probanden mit einem MPS-Score von ≥ 4 , vier und Kontrollgruppe deutlich ersichtlich, auch wenn der alleinige Vergleich der Mittelwerte der VSEP als zentrale Tendenz den Unterschied statistisch nicht abbildet.

Als Fazit lässt sich in den Untersuchungsgruppen mit MPS und mit einem MPS-Score ≥ 4 sowohl in der Ableitung C_4-F_4 als auch F_z-F_4 folgende Tendenz ablesen. In der Ableitung F_z-F_4 stellt sich in den Untersuchungsgruppen die Latenz von P1 als diskriminierende VSEP Variable zu den Kontrollgruppen heraus. In der Stichprobe

MPS und Kontrollgruppe ergibt die Latenz von P1 ($p=0,014$) einen stark signifikanten Wert, der in der Untersuchungsgruppe mit einem MPS-Score ≥ 4 und Kontrollgruppe mit Latenz von P1 ($p=0,005$) deutlich signifikant bleibt. Hinsichtlich der Amplituden der VSEP zeigte sich die Amplitude N1-P2 in der Stichprobe der MPS- und Kontrollgruppe in der Ableitung C₄-F₄ gleichwertig signifikant ($p=0,005$) und könnte als ein Anzeichen einer elektrophysiologischen Funktionseinschränkung bei diesen Probanden mit MPS-Diagnose in der Ableitung C₄-F₄ gewertet werden. In diesem Kontext könnte eine weiterführende explorative Studie mit Fallzahlplanung durchgeführt werden, die sich auf die Untersuchungsparameter der MPS-Diagnose und den Einfluss des MPS-Score auf die Latenz von P1 und die Amplitude N1-P2 der VSEP beschränken sollte. Da in dieser vorliegenden deskriptiven Arbeit viele Parameter vergleichend untersucht wurden, ging dies zulasten der Signifikanz der Ergebnisse durch die Testwiederholung.

In der Zusammenschau dieser Untersuchungsergebnisse hebt sich die Latenz von P1 als die Untersuchungsvariable hervor, die in der Untersuchungsgruppe der Ableitung F_z-F₄ mit hoher Signifikanz anzeigt, dass sich die Gruppen der Stichprobe unterscheiden. In den Vorstudien zeigte die Latenz von P1 in der Publikation von Polak et al. (2013) an, dass Patienten, die an einer Encephalomyelitis disseminata erkrankt waren, eine deutliche Verzögerung gegenüber den VSEP der Kontrollgruppe hervorbrachten [42]. Eine Verzögerung der Latenz in P1 in derselben Ableitung, sowohl in der MPS-Gruppe als auch in der erweiterten Stichprobe mit dem erhöhtem MPS-Score mit ≥ 4 Punkten, deutet unter Berücksichtigung der Vorstudien daraufhin, dass ein anfänglicher neurodegenerativer Prozess im Hirnstamm denkbar wäre. In jedem Fall muss die Nullhypothese der Hypothese eins beibehalten werden. In der Darstellung der Mittelwerte der Variable VSEP Latenz von P1 in der Ableitung F_z-F₄ deutet sich an, dass die zeitliche Verzögerung bis das Potential im Peak P1 eintrifft, zunimmt (Mittelwerte und Median der Latenz P1 : KG < MPS < MPS ≥ 4). Zukünftige Studien hinsichtlich der MPS und Neurodegeneration sollten besonders die Probanden mit höheren Punktwerten im MPS-Score als Stichprobe untersuchen, auch wenn sich daraus eine geringe Stichprobengröße ergibt. Die VSEP-Methode hat sich in dieser Arbeit als eine Möglichkeit hervorgetan, diese Stichprobe mit MPS zu differenzieren und eine

Aussage zu möglichen Veränderungen im Hirnstamm zu machen. Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Messung neurologisch klinisch gesund.

In der Hypothese zwei lautet die Annahme, dass die Probanden, die mit einer Hyposmie aufgefallen waren, VSEP mit einer Verzögerung der Latenz aufweisen im Gegensatz zu den VSEP der Kontrollgruppe. In der Stichprobe aus Probanden der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe wurde bei 50% der gesamten Untersuchungsgruppe eine Hyposmie in der Sniffin Stick's Riechtestung festgestellt. Eine Hyposmie wurde in Vorstudien [6, 76, 111] sowohl als Prodromalmarker einer Parkinson-Erkrankung beschrieben als auch als Anzeichen der anfänglichen Neurodegeneration in den Braak-Stadien [7].

In der Untersuchung der Stichprobe mit dem Merkmal Hyposmie konnten die Ergebnisse der hiesigen Arbeit nur in der Untersuchungsgruppe der Ableitung F_z-F_4 bei Probanden mit einem MPS-Score <4 und ≥ 4 einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit darstellen, mit der die Probanden entweder normosmisch oder hyposmisch waren. Der Chi-Quadrat Test zeigt signifikant an ($p=0,004$), dass die Probanden mit einem MPS-Score ≥ 4 in der Stichprobe der Ableitung F_z-F_4 deutlich häufiger hyposmisch waren. Die Ergebnisse der Datenanalyse aus den Ableitungen C_4-F_4 und F_z-F_4 weisen darauf hin, dass sich die VSEP Latenz in den Peaks P1, N1 und P2 der Stichprobengruppen im Merkmal Hyposmie statistisch nicht unterscheiden. Auch in der explorativen Datenanalyse lässt sich hinsichtlich der Latenz und der Amplituden der VSEP keine Tendenz ableiten. Die Stichprobe mit Hyposmie zeigte nur in der Ableitung F_z-F_4 größere Amplituden als die Kontrollgruppe, auch dort in beiden Amplituden. In der Ableitung C_4-F_4 war in der Amplitude P1-N1 kein Unterschied zwischen den Hyposmie-Stichproben zu verzeichnen. In der Amplitude N1-P2 waren die Amplituden der Kontrollgruppe größer als die der Hyposmie-Gruppe. Die Hypothese zwei muss zu diesem Zeitpunkt verworfen werden. Eine weiterführende Betrachtung, wie sich Probanden mit einer Hyposmie neurologisch weiterentwickeln, kann man im Verlauf der Longitudinalstudie beobachten. Dabei sollten auch die VSEP der Probanden gemessen werden um eine mögliche Aussage zu erhalten, wann die Neurodegeneration Veränderungen im Hirnstamm hervorruft. Eine Verwendung der VSEP-Methode als Frühdiagnostik wäre möglich.

Im Weiteren wurde in dieser Datenanalyse der VSEP ein Merkmal des autonomen Nervensystems dahingehend untersucht, ob es als Parameter geeignet ist Anzeichen

eines neurodegenerativen Prozesses mithilfe der VSEP-Methode aufzuzeigen. Probanden, die unter einer chronischen Obstipation litten, wurden in Vorstudien mit der Parkinson-Krankheit in Verbindung gebracht, deren Krankheitsbeginn ein paar Jahre später folgte [61, 81, 112]. Dieser Zusammenhang findet sich auch im aktuellen Forschungsgeschehen wieder [113-115].

In den Untersuchungen dieser vorliegenden Arbeit müssten laut Hypothese drei die Probanden in der Stichprobe mit einer chronischen Obstipation dadurch auffallen, dass die VSEP mit einer verzögerten Latenz auftreten im Gegensatz zu den VSEP in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der Datenanalyse konnten diese Annahme in beiden Ableitungen nicht bestätigen. Auch in der explorativen Datenanalyse zeigten die VSEP der Probanden in der Obstipationsgruppe in beiden Ableitungen und beiden Amplituden größere Amplituden als die VSEP der Kontrollgruppe und damit keine neurophysiologischen Auffälligkeiten. Daher muss die Nullhypothese abgelehnt werden. Die Latenz in den Peaks P1, N1 und P2 der VSEP unterscheiden sich in den Gruppen der Stichprobe statistisch nicht voneinander. Dennoch wurden neben der Untersuchung der Daten zur Überprüfung der Hypothesen weitere Erkenntnisse gewonnen. In der Betrachtung der Amplituden der VSEP hat sich ein weiterer Parameter hervorgetan, um die VSEP der Stichproben miteinander zu vergleichen. In Vorstudien wurden die Amplituden der VSEP berücksichtigt, aber deren Bedeutung in der Aussage zu etwaigen Veränderung im Hirnstamm ähnlich der Latenz der Peaks ist bisher noch ungeklärt [12, 42, 43]. Die Untersuchung des Merkmals MPS zeigte in der statistischen Analyse einen Unterschied in der zentralen Tendenz zwischen den Gruppen an, in der VSEP Amplitude von N1-P2 der Probanden in der Ableitung C₄-F₄. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte ein hochsignifikantes Ergebnis ($p=0,005$). In der Ableitung F_z-F₄ war der Mann-Whitney-U-Test zu dieser Variable annähernd nicht mehr signifikant ($p=0,066$). Dieser Parameter der VSEP sollte bei zukünftigen Messungen weiter eruiert werden bzw. in den vorhandenen VSEP-Studien zu den neurodegenerativen Erkrankungen der Alzheimer-, Parkinson-Krankheit und der Encephalomyelitis disseminata nochmals betrachtet werden.

Weitere Erkenntnisse aus den Korrelationsanalysen betreffen vor allem die VSEP Variablen, die miteinander im Zusammenhang stehen. Weitere Ergebnisse zeigten, unabhängig von den VSEP, aber wichtig für die aktuelle Studienlage, folgendes. Das

Alter der Probanden korrelierte mit dem Sniffin'Sticks Score ($p < 0,001$). Je älter die Probanden waren, desto geringer war die Punktzahl, die sie in der Riechtestung erbrachten und umgekehrt. Dieser Zusammenhang, dass das Riechvermögen mit steigendem Alter vermindert ist, konnte in beiden Ableitungen gezeigt werden und reiht sich ein in die Erkenntnisse von Louis et al. (2008), wonach Hyposmie am ehesten auch einer physiologische Alterserscheinung zuzurechnen wäre [77]. Weiterhin konnte in der Korrelationsanalyse in beiden Ableitungen kein Zusammenhang gezeigt werden zwischen dem Alter der Probanden und dem MPS-Score. Die Annahme, MPS sei eine Alterserscheinung, wie es häufig in Studien beschrieben wurde, konnte dieses Ergebnis nicht bestärken [76, 77, 116]. Als letzte Erkenntnis aus den Korrelationsanalysen ließ sich in keiner Ableitung ein Zusammenhang zwischen dem MPS-Score und dem Sniffin'Sticks Score finden.

In anderen Untersuchungen dieser beiden Merkmale kamen Lerche et al. (2015) zu der Schlussfolgerung, dass die MPS-Diagnose bei Probanden häufig mit einer Hyposmie und/oder einer Hyperechogenität der Substantia nigra kombiniert waren [76]. Diese Annahme konnte durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden, wenn auch nur geringgradig. In der Untersuchung der Stichprobe konnte der Mehrzahl der Probanden mit MPS-Diagnose eine Hyposmie nachgewiesen werden (52,4%). Allerdings zeigten sich auch 47,6% der Probanden der Kontrollgruppe in der Sniffin'Sticks Testung hyposmisch. Dieses Ergebnis stützt allerdings die Aussage von Lerche et al. , dass die Erforschung der MPS in Hinblick auf Neurodegeneration anhand einer Kombination von Untersuchungskriterien erfolgen sollte. Die Rolle als Vorbote der Parkinson-Krankheit lässt sich für beide Merkmale MPS und Hyposmie nicht abschließend klären. Die MPS und auch mit einem $\text{MPS-Score} \geq 4$ zeigen über die VSEP mögliche degenerative Veränderungen im Hirnstamm an. Ob ein Erkrankten an der Parkinson-Krankheit dem folgt, könnte eine langjährige Beobachtung im Verlauf dieser Longitudinalstudie beantworten. Die Frage bleibt weiterhin bestehen, ob die MPS-Diagnose ein erhöhtes Risiko birgt an einer neurodegenerativen Erkrankung zu erkranken oder ob die MPS zu einem physiologischen Alterungsprozess gehören [104]. Die MPS werden häufig als Anzeichen eines physiologischen Alterungsprozesses beschrieben, da sie bei einem großen Anteil der älteren Bevölkerung zu beobachten sind, sowohl mit und als auch ohne neurologische Vorerkrankungen [98, 116-118].

Dieser Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Vorkommen von MPS konnte hier in den Ergebnissen nicht nachgewiesen werden. Buchman et al. (2011) und Mahoney et al. (2014) kommen in ihren Studien zu der Annahme, dass zerebrovaskuläre Ereignisse wie Makro- und Mikroinfarkte sowie zerebrale Arteriosklerose ursächlich für das Entstehen von MPS in der älteren Bevölkerung sein könnten [116, 117]. Bezugnehmend auf die MPS und die Parkinson-Krankheit fanden Buchman et al. (2012) in ihrer Studie folgendes. Bei Probanden mit MPS-Diagnose ($N=744$), die aber nicht an der Parkinson-Krankheit erkrankt waren, zeigte sich ein Zusammenhang der MPS und dem Verlust von Neuronen in der Substantia nigra ebenso wie einen Zusammenhang der MPS mit dem Alter der Probanden. In der postmortem Untersuchung der Hirngewebschnitte zeigte sich in 39% der Fälle Veränderungen in der Substantia nigra, davon 33,5% als Verlust von dopaminergen Neuronen. In 17% der Fälle wurde ein initialer Befall von Lewy Körperchen festgestellt. Buchman et al. (2012) sehen diesem Nervenzellverlust in der Substantia nigra als mögliche Ursache für die motorischen Einschränkungen im hohen Alter an, die sich auch in den MPS zeigen [104]. Auch Jellinger et al. (2015) bestätigten den Zusammenhang zwischen den MPS und dem Neuronenverlust in der Substantia nigra ($p<0,001$). Sie stellten auch fest, dass es keinen Zusammenhang zwischen den MPS und dem Vorkommen von alpha-Synuklein im Hirnstamm gab [118]. Mahoney et al. unterscheiden das Vorkommen an MPS und rechnen die transienten Fälle einem vaskulären Geschehen zu, während die Autoren die manifesten MPS auf eine Neurodegeneration zurückführen [116].

Lerche et al. (2015) hingegen konnten keinen Zusammenhang zwischen den MPS und vaskulären Erkrankungen feststellen und gehen daher am ehesten von einer neurodegenerativen Genese aus [76]. Die Fragestellung besteht weiterhin bei regem Forschungsinteresse. Impliziert die MPS-Diagnose ein erhöhtes Risiko an einer Neurodegeneration zu erkranken, auf deren Weg auch die Parkinson-Krankheit wartet? Lerche et al. (2015) wiesen im Zusammenhang mit den MPS das Vorkommen der Merkmale Hyposmie und Hyperechogenität der Substantia nigra nach, welche auf eine Ausdünnung der neuronalen Strukturen hindeutet, in dem Fall auf einen Neuronenverlust an dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra. Dies könnte als Vorstufe der Parkinson-Krankheit [103] gesehen werden, ist aber auch im Rahmen einer Neurodegeneration allgemein gültig [101]. In ihrer Langzeitbeobachtung der MPS-

Probanden verweisen Lerche et al. (2016) auf die Annahme eines progressiven, neurodegenerativen Prozesses, da die MPS-Probanden im Follow Up eine progrediente Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten und eine Zunahme der Plasmaspiegel an Amyloid-beta₁₋₄₂ aufwiesen [101]. Auch die Ergebnisse der VSEP-Methode zeigen folgendes. In der Studie von Polak et al. (2011) mit Parkinsonpatienten zeigte sich die manifestierte Erkrankung in der Verzögerung der VSEP Latenz aller drei Peaks, also P1, N1 und P2 [12]. In der vorliegenden Arbeit bei der Untersuchung der MPS war die Verzögerung der VSEP Latenz lediglich im Peak P1 nachweisbar. Dieses Ergebnis wurde in den Vorstudien zur VSEP-Methode ebenfalls erreicht in der Untersuchung der Encephalomyelitis disseminata in einem manifestiertem Krankheitsstadium [42]. Im Unterschied zur hiesigen Arbeit wurden dabei keine Auffälligkeiten bezüglich der Amplituden gefunden, die hier deutlich vorliegen. Schlussfolgernd bestätigt sich die Annahme, dass den MPS ein erhöhtes Risiko für eine Neurodegeneration zugrunde liegen, wenn auch noch nicht näher beschrieben werden kann, wie diese sich darstellt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass es sich bei den Probanden mit MPS-Diagnose um eine Risikopopulation handelte, die, mit Sicht auf neurodegenerative Veränderungen, auffälliger war als die gesunde Kontrollgruppe. Die neuronalen Potentiale der MPS-Gruppe weisen Veränderungen auf im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne MPS, die sich mit höhergradigem MPS-Score wahrscheinlich noch verstärken. Inwiefern diese neuronalen Veränderungen eine mögliche Erkrankung an der Parkinson-Krankheit nach sich ziehen, bleibt im Verlauf noch offen. Die MPS sind weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. Ihre Ätiologie und Bedeutung im Alterungsprozess sind bisher unklar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die VSEP zusammen mit anderen Prodromalmarkern für neurodegenerative Erkrankungen wie die Parkinson-Krankheit an einer Risikopopulation zu untersuchen. Die Probanden mit einer MPS-Diagnose wurden in der vorliegenden Arbeit erstmalig mit der Methode der VSEP untersucht. Die Ergebnisse zeigten hier, dass die Latenz der Peaks P1, N1 und P2 sowohl in den Untersuchungsgruppen als auch in der Kontrollgruppe in dem erwarteten Zeitintervall von 1 bis 6ms auftraten und demnach wie die akustisch evozierten Potentiale als Fernfeldpotentiale aus dem Hirnstamm stammen [39].

In den Untersuchungen der hiesigen Arbeit haben sich von den vier Merkmalen, nach denen die Stichproben gebildet wurden, die MPS und in der erweiterten Untersuchung die MPS mit einem Punktwert von ≥ 4 im MPS-Score hervorgetan. Beide Kriterien zeigten in den VSEP der Stichproben eine verzögerte Latenz von P1 in der Ableitung F_z-F_4 und unterschieden sich von den VSEP der Probanden in der Kontrollgruppe. Ebenso zeigten sich bei den Probanden in der Ableitung C_4-F_4 bei beiden Merkmalen Veränderung der Amplitude, die die VSEP dieser Probanden mit MPS von denen der Kontrollgruppe unterschieden. Diese Ergebnisse gliedern sich in die Reihe der Erkenntnisse aus den Vorstudien ein, die zum einen das Vorkommen an MPS mit einem höheren Risiko für neurodegenerative Erkrankungen verbinden [76, 101, 103]. Ebenso wurde in den Studien zur VSEP-Methode beschrieben, dass eine Verzögerung in der Latenz der VSEP auf eine Veränderung im Hirnstamm hindeutet, die sich bei neurodegenerativen Erkrankungen in einem fortgeschrittenen Stadium gezeigt hat [11, 12, 42, 44, 47]. Es ergibt sich aus diesen Studien bezüglich der Diskrimination der einzelnen Peaks je nach neurodegenerativer Erkrankung folgendes Bild: bei der Alzheimer-Krankheit zeigten sich die verzögerten Latenz in den Peaks N1 und P2, während sich bei einer vorhandenen MCI nur verzögerte Latenz im Peak P2 nachweisen ließen [11]. In der Arbeit von Hagen et al. (2015) zeigten sich ebenfalls verzögerte Latenz der VSEP im Peak P2 in der Ableitung F_z-F_4 bei Probanden mit einer subjektiven Gedächtniseinschränkung, die deshalb besorgt waren im Vergleich zu Probanden mit derselben Gedächtnisstörung, die sich keine Sorgen darüber machten [44]. Zuvor hatten Polak et al. (2013) bei Probanden, die von einer Encephalomyelitis disseminata betroffen waren, verzögerte Latenz der VSEP im Peak P1 festgestellt [42]. Probanden, die an der Parkinson-Krankheit erkrankt waren und bei denen eine MCI ausgeschlossen worden war, zeigten in den VSEP-Messungen Verzögerte Latenz in allen drei Peaks P1, N1 und P2 [12]. In den hiesigen Untersuchungen zeigte die Stichprobe mit MPS und jene mit einem MPS-Score ≥ 4 VSEP mit einer verzögerten Latenz im Peak P1 in der Ableitung F_z-F_4 . Die Aussage von Polak et al. (2009) bezüglich der äquivalenten Verwendbarkeit beider Ableitungen konnte hier nicht bestätigt werden [40]. Schon bei der Analyse der Auswertbarkeit der Daten kam es zu abweichenden Ergebnissen in den Ableitungen

C₄-F₄ und F_Z-F₄, wonach es Unterschiede gab bezüglich der Probanden, deren VSEP zur Datenanalyse zugelassen wurden. Die Daten aus den Ableitungen C₄-F₄ und F_Z-F₄ stammen daher nicht aus derselben einheitlichen Stichprobe, sondern aus zwei sich ähnelnden Untersuchungsgruppen mit zum Großteil identischer Probanden.

Neben der Latenz der VSEP führten auch die Amplituden dazu zwischen den Stichprobengruppen zu differenzieren. Es bleibt in dieser Arbeit noch offen, warum sich die VSEP der Stichprobe mit MPS-Diagnose nur in der Amplitude von N1-P2 von denen der Kontrollgruppe unterscheiden. Aus den Ergebnissen dieser vorliegenden Arbeit tritt ein neuer Parameter für die Auswertung der Messungen der VSEP hervor. Anders als die Latenz der VSEP, wurden bisher keine Unterschiede in den Amplituden beobachtet [12, 42, 43]. Auch in der Studie von Polak et al. (2014) zeigte sich in den Stichprobengruppen kein Unterschied hinsichtlich der Amplituden [43]. Die Diskrimination der einzelnen Peaks sollte in zukünftigen Untersuchungen weiterhin analysiert werden, um weitere Erkenntnisse über die VSEP-Methode zu erhalten. Es wäre eine interessante und erkenntnisreiche Möglichkeit nicht nur eine Neurodegeneration als solches nachzuweisen, sondern zwischen den Erkrankungen diskriminieren zu können.

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die VSEP-Methode in einer möglichen Risikopopulation, bei Probanden mit einer MPS-Diagnose, Veränderungen im Sinne einer Neurodegeneration anzeigt.

Die Prodromalphase, die den motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit und somit der Diagnosestellung, vorausgeht, beträgt Studien nach 4-5 Jahre [4-6]. Weiterführende Studien im Verlauf der longitudinalen TREND-Studie werden erst zu einem zukünftigen Zeitpunkt herausfinden, ob und wann die hier untersuchten Probanden von einer Neurodegeneration betroffen sind. Da das Auftreten von Hyposmie und/oder Obstipation als Prodromalmarker eine wichtige Rolle für die Früherkennung der Parkinson-Krankheit spielt, sollten auch die VSEP dahingehend weiter untersucht werden. In den bisherigen Studien zu den VSEP zeigten diese Auffälligkeiten bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer- und der Parkinson-Krankheit, MCI und bei Encephalomyelitis disseminata, die sich bereits in einem manifestierten Stadium befanden. Die Frage nach einer möglichen Früherkennung der Parkinson-Krankheit mithilfe der VSEP-Methode könnte in der

TREND-Studie weitere Antworten finden, da die Probanden mit und ohne MPS dort weiterhin beobachtet und auf Anzeichen von Neurodegeneration untersucht werden. In weiterführenden Messungen mit der VSEP-Methode sollte die Untersuchung der Amplituden in Verbindung mit neurodegenerativen Erkrankungen als Parameter eingehender betrachtet werden, um weitere Erkenntnisse über einen möglichen Zusammenhang zu erhalten.

4.2 Limitationen

4.2.1 Auswertbarkeit der Daten

Einem besonderen Interesse und auch der kritischen Betrachtung meinerseits gilt dem Umstand der Daten, die nicht der Datenanalyse zugeführt werden konnten. Die VSEP, die kein eindeutig abgrenzbares Potential mit den Peaks P1, N1 und P2 erzeugen konnten, wurden als ungenügende Qualität von der Auswertung ausgeschlossen. Im Fall der Ableitung C₄-F₄ wurden 36% der gemessenen VSEP nicht in die Analyse miteingeschlossen, ein Drittel der gesamten Daten. In der Ableitung F_z-F₄ waren es über 38% der VSEP, die nicht in die Datenanalyse gingen. Für die Gesamtstichprobe des FU2 bedeutet dies, dass die VSEP von 337 Probanden (37,7%) mit der Bewertung 3 als ungenügende Qualität eingestuft und ebenfalls nicht in die Analyse eingeschlossen wurden. Diese VSEP sind von dem Hintergrundrauschen kaum zu diskriminieren und gelten daher als qualitativ ungenügend. Bislang ist es noch nicht möglich diese Daten auswertbar und nutzbar zu machen. Es wird vermutet, dass degenerative Herde oder Durchblutungsstörungen im ZNS dem zugrunde liegen und ursächlich für eine neuronale Funktionsstörung sind, sodass die VSEP dieser Probanden als nicht eindeutige, kaum abgrenzbare Potentiale abgeleitet werden [11].

Anhand der Ergebnisse aus den anderen TREND-Aufgaben könnte eruiert werden, ob diese Probanden kognitive oder motorische Auffälligkeiten im Sinne eines neurodegenerativen Prozesses zeigten und diese weiter untersucht werden sollten. Denn es ist fraglich, wie es dazu kommt, dass die VSEP im Hirnstamm nicht als klar abgrenzbare Potentiale erzeugt werden können.

Es zeigte sich in dieser Arbeit, dass die Häufigkeit, mit der die VSEP mit der Bewertung ungenügender Qualität bewertet wurden im Vergleich der MPS-Gruppe und der Gesamtstichprobe des FU2 nahezu ausgeglichen war. Von den insgesamt 976

Probanden des TREND-Probandenkollektivs im Follow up 2, von denen die Daten der VSEP erhoben wurden, gab es 82 Probanden mit MPS. Die VSEP von 63 Probanden mit MPS wurden in der Ableitung C₄-F₄ mit der Bewertung 1 oder 2 benotet (75,9%) und wurden für die MPS-Gruppe ausgewählt. Die VSEP der verbleibenden 20 Probanden mit MPS (24,1%) wurden mit der Bewertung 3 als ungenügende Qualität von der Analyse in der Ableitung C₄-F₄ ausgeschlossen. Für die Ableitung F_z-F₄ ergaben sich 64 Probanden der 82 MPS-Probanden, deren VSEP mit der Kategorie 1 oder 2 (78%) bewertet wurden und in die Datenanalyse eingingen. Auf der Grundlage, dass die abgeleiteten Potentiale der VSEP in den Ableitungen C₄-F₄ und F_z-F₄ unterschiedliche Bewertungen haben konnten, auch mit Ausschluß in nur einer der Ableitungen, entstanden Untersuchungsgruppen mit nicht vollständig identischer Probandenzusammensetzung. Die beiden Ableitungen waren demnach von vornerein nicht äquivalent nutzbar und führten in den Ableitungen C₄-F₄ und F_z-F₄ zu unterschiedlichen Untersuchungsgruppen. Dies muss primär nicht nachteilig sein, aber es schafft Unklarheit, warum die Probanden in der Ableitungen C₄-F₄ mit einer Auffälligkeit in der Amplitude und die Probanden in der Ableitung F_z-F₄ mit einer Verzögerung der Latenz von P1 ihre Diskrimination zur gesunden Kontrollgruppe zeigen. Beide Eigenschaften haben sich in den Vorstudien in Verbindung mit einer Neurodegeneration dargestellt.

In Zusammenschau der Ergebnisse aus den Vorstudien zur VSEP-Methode, bei denen Patienten mit manifestierten neurodegenerativen Erkrankungen untersucht wurden, wäre es interessant in gewisser Weise abgrenzen zu können, welches Ausmaß an Neurodegeneration vorhanden sein muss um diese diagnostisch erkennen zu können. Diese Schwierigkeit besteht allerdings auch bei anderen diagnostischen Verfahren, insbesondere bei der Früherkennung der Parkinson-Krankheit.

4.2.2 VSEP-Methode

Zur VSEP-Methode selbst könnte man kritisch äußern, dass es in der Entwicklung, und vielleicht auch in der Weiterentwicklung, der Methode bisher nur möglich ist die Messungen einseitig anzuwenden. Obwohl die Stimulation und Ableitung der VSEP beidseitig durchgeführt wurde, konnten bisher nur stabile Ergebnisse der VSEP gemessen werden, die am Tragus der rechten Seite stimuliert wurden. Es ist nicht geklärt, weshalb die Messungen am Tragus der linken Seite nicht dieselbe Stabilität der

Ergebnisse erzeugen [11]. Fraglich ist allerdings, welche Bedeutung und Auswirkung das hätte. Hier werden wohl zukünftige Studien den Sachverhalt klären. Die Messmethode an sich birgt wenige Fehlerquellen, wenn sie von einem geschulten Untersucher durchgeführt wird. Mängel bei der Vorbereitung zeigen sich noch vor der Messung durch die Kontrolle der Widerstände auf der Kopfhaut bei der Inbetriebnahme der EEG-Messung. Die regelrechte Anbringung der Stimulationselektrode am rechten Tragus des Probanden wird durch die Probestimulation überprüft, bei der ein einzelner Stimulus abgegeben wird und der Proband ein „Zwicken“ als sensible Stimulation verspürt. Eine erhöhte Rate an Artefakten durch Muskelverspannungen im Kopf-Hals-Bereich werden von einem Filter für Artefakte, das sog. Artefaktkriterium 100, aus der Mittelung (Averaging) heraus gerechnet. Dadurch verlängert sich die Messzeit, bringt aber regelrechte Potentialkurven hervor. Die veranschlagte Untersuchungszeit von 25 Minuten pro Proband während der Untersuchungsrounden bei der TREND-Studie können von einem routinierten Untersucher der VSEP-Methode mit Aufklärung des Probanden, Vorbereitung, Messung und Nachbereitung der Messung problemlos eingehalten werden.

4.2.3 Sniffin` Sticks

In Bezug auf die anderen Messmethoden sollte bei der Verwendung der Sniffin`Sticks beachtet werden, dass die Duftstoffe bei beiden Geschlechtern nicht gleichermaßen als bekannt vorausgesetzt werden können und auch kulturelle Unterschiede Einfluss nehmen können [119].

4.3 Ausblick

In Anlehnung an die Braak-Stadien [7] hinsichtlich der Parkinson-Krankheit sollte man bedenken, dass der Nervus olfactorius anterior von der Ablagerung an aggregiertem alpha-Synuklein betroffen ist, bevor der Hirnnervenkern des Nervus vagus, der Nukleus dorsalis nervi vagi, folgt [7]. Im Verlauf der Prodromalphase müsste sich demnach die Riechstörung vor den Veränderungen im Hirnstamm vorhanden sein. In einer zukünftigen Studie könnten die VSEP von Probanden gemessen, bei denen, unter Berücksichtigung der Dauer der Prodromalphase, eine Riechstörung dauerhaft seit ungefähr 4 Jahren bestünde. Ein weiterer Aspekt, der in zukünftigen Studien weiterhin betrachtet werden sollte, ist die Bedeutung der MPS. Es ist weiterhin fraglich, ob die

MPS dem physiologischen Altern oder einer Neurodegeneration zu zuordnen sind. Für eine weiterführende Untersuchung der MPS sollten besonders die Probanden miteinbezogen werden, bei denen eine Anzahl von mindestens 4 MPS vorliegt. Bisher wurde bei der TREND-Studie der „Cut-off“-Wert für die Einschätzung der MPS-Diagnose nach der Empfehlung von Louis et al. (2005) gewählt [109]. Eine Schwierigkeit könnte hierbei eine reduzierte Größe der Stichproben darstellen. Die Schwierigkeit eine klare Einordnung der MPS zu finden, beschäftigt die Forschung seit Jahrzehnten. Stern et al. (1993) gehen davon aus, dass die MPS eher ein Anzeichen einer demenziellen Erkrankung sind anstatt ein Vorbote, der der Parkinson-Krankheit voraus geht [102]. In weiteren Folgestudien sollten die MPS und die VSEP-Methode noch einmal thematisiert werden. Hierbei sollten Probanden ausgewählt werden, die eine höhere Anzahl an MPS ($N \geq 4$) aufweisen. Dieser Umstand könnte wahrscheinlich eher auf eine Neurodegeneration als Ursache hinweisen als auf eine gewöhnliche Alterserscheinung. Die VSEP-Methode könnte Veränderungen im Rahmen einer Neurodegeneration anzeigen und zur Klärung dieses Sachverhalts beitragen. Sollte sich in Folgestudien bestätigen, dass die verzögerten Latenz der einzelnen Peaks P1, N1 und P2 auf unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen hinweisen, könnte dies auch weitere Erkenntnisse für die Einordnung der MPS mit sich bringen.

5 Zusammenfassung

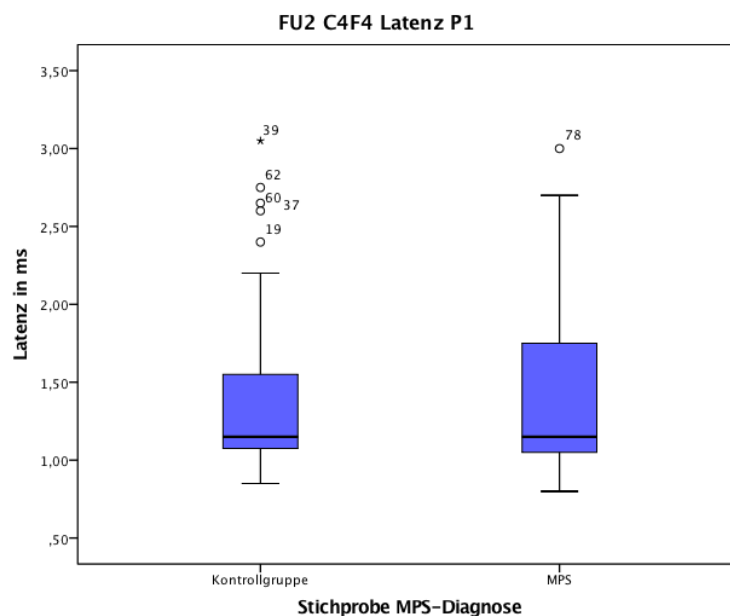
Die Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, die in der älteren Bevölkerung auftreten und die Betroffenen in die Pflegebedürftigkeit bringt. Studien haben gezeigt, dass dem Erkrankungsbeginn eine Prodromalphase von ungefähr 4 bis 5 Jahren vorausgeht, denen bereits neurodegenerative Prozesse unterliegen. Im Rahmen einer möglichen Frühdiagnostik für die Parkinson-Krankheit werden diverse Parameter, die Prodromalmarker, erforscht. Die VSEP-Methode wurde schon mehrfach im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen untersucht. Dabei werden die somatosensorisch evozierten Potentiale des Nervus vagus im Hirnstamm stimuliert und per EEG als Fernfeldpotentiale abgeleitet. Der Nervus vagus liegt mit seinen Hirnnervenkernen in der Medulla oblongata im Hirnstamm, dem Bereich des Zentralen Nervensystems, der laut den Braak-Stadien am frühesten von der Pathologie der Parkinson-Krankheit geschädigt wird. Diese Arbeit soll dies weiterführen und Erkenntnisse über eventuelle Auffälligkeiten im Vergleich mit anderen Prodromalmarkern bringen. Diesbezüglich wurde hier die Fragestellung untersucht, ob die vagalen somatosensorisch evozierten Potentiale (VSEP) eine verzögerte Latenz in den Peaks P1, N1 und P2 aufweisen, als Anzeichen einer vorhandenen Neurodegeneration im Hirnstamm, wenn sie in einer möglichen Risikogruppe bei Probanden mit Mild Parkinsonian Signs (MPS), Hyposmie oder chronischer Obstipation gemessen werden. Die MPS-Diagnose wurde als ein erhöhtes Risiko für Neurodegeneration eingestuft, im Rahmen einer idiopathischen Parkinsonerkrankung und mit dem Vorkommen der Prodromalmarker Hyposmie und Obstipation als autonome Dysfunktion untersucht. Für die Datenanalyse wurden die VSEP von 146 Probanden ausgewählt als Teil des TREND-Probandenkollektivs, die im Zeitraum Frühjahr und Herbst 2013 und Frühjahr 2014 gemessen wurden. Insgesamt wurden in dem genannten Untersuchungszeitraum die Messungen von 1201 Probanden mit der VSEP-Methode durchgeführt. Davon waren es 83 Probanden, die in den Voruntersuchungen der TREND-Studie eine Diagnose vorhandener Mild Parkinsonian Signs erhielten und zur Untersuchung möglicher Risikofaktoren als potentielle Risikokohorte im Rahmen einer Frühdiagnostik der Parkinson-Krankheit ausgewählt wurden. Die Kontrollgruppe bestand aus Probanden, die in den Merkmalen Alter, Geschlecht und Bildungsjahre an die MPS-Gruppe angepasst worden war. Die TREND-

Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neuro-Degeneration) ist eine prospektive Langzeitstudie mit 1201 gesunden Probanden, die in einem Zeitraum von mindestens 20 Jahren mithilfe vielfältiger Biomarker auf neurologische, psychiatrische und neuropsychologische Auffälligkeiten untersucht werden sollen. Der Schwerpunkt liegt in der Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen, der Alzheimer- und der Parkinson-Krankheit. In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe in der VSEP Latenz von P1 in der Ableitung F_z-F₄. Auch in einer erweiterten Stichprobe mit Probanden aus der MPS-Gruppe, die im MPS-Score mit mindestens einem Punktwert von vier bewertet wurden, zeigte sich eine Verzögerung der Latenz von P1 in der Ableitung F_z-F₄. In Bezug auf die Prodromalmarker Hyposmie und Obstipation zeigte sich keine Verzögerung der VSEP Latenz, weder in der MPS-Gruppe noch in der Kontrollgruppe. Aus den hiesigen Untersuchungen tritt ein neuer Aspekt zu den Amplituden der VSEP hervor, die in den Vorstudien im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen nicht signifikant waren. In der MPS-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied in der VSEP Amplitude von N1-P2 in der Ableitung C₄-F₄. In der Ableitung F_z-F₄ war dieses Ergebnis gerade nicht mehr signifikant (p=0,066). In den Abbildungen der VSEP im Vision Analyzer ist der Unterschied der VSEP Amplituden deutlich ersichtlich. Im Hinblick auf die Hyposmie und das Vorkommen von Obstipation als Prodromalmarker zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Auffällig war lediglich, dass ein Großteil der MPS-Probanden auch hyposmisch war. In den Korrelationsanalysen zeigte sich in beiden Ableitungen ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und dem Sniffin' Sticks Score. Weiterhin korrelierte der MPS-Score mit der VSEP Amplitude N1-P2 in der Ableitung C₄-F₄. Schlussfolgernd lässt sich die Annahme bestätigen, dass der MPS-Diagnose wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für eine Neurodegeneration zugrunde liegt. In den Vorstudien zur VSEP-Methode hatte sich eine Verzögerung der Latenz bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit, der Parkinson-Krankheit und der Encephalomyelitis disseminata gezeigt, die in einem manifestierten Krankheitsstadium untersucht wurden.

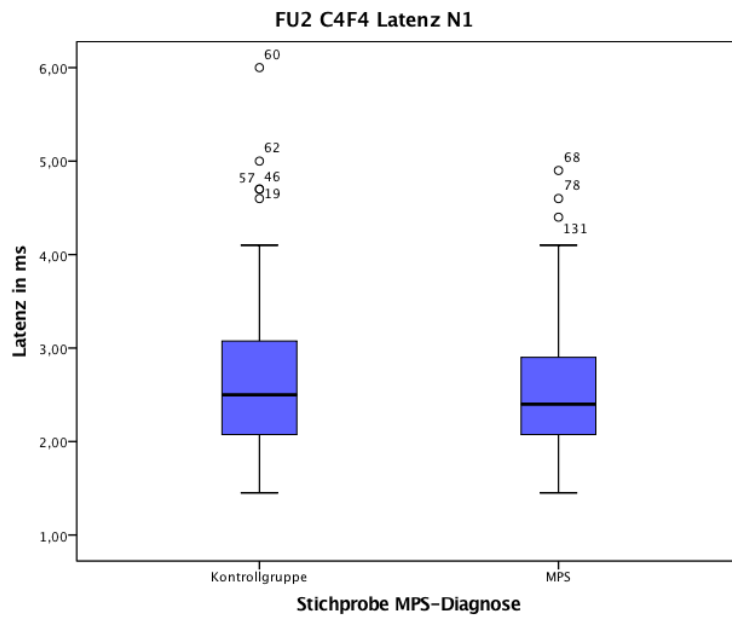
6 Anhang A

Die Ergebnisse aus der Ableitung C₄-F₄, die im Ergebnisteil nicht verwendet wurde. Es folgt eine Aufstellung der Boxplots der Variablen Latenz und Amplituden der VSEP in der Ableitung C₄-F₄, die im Ergebnisteil aufgrund fehlender Signifikanz nicht aufgeführt wurden. Die entsprechenden Kennzahlen der Daten sind in den zugehörigen Tabellen aufgeführt.

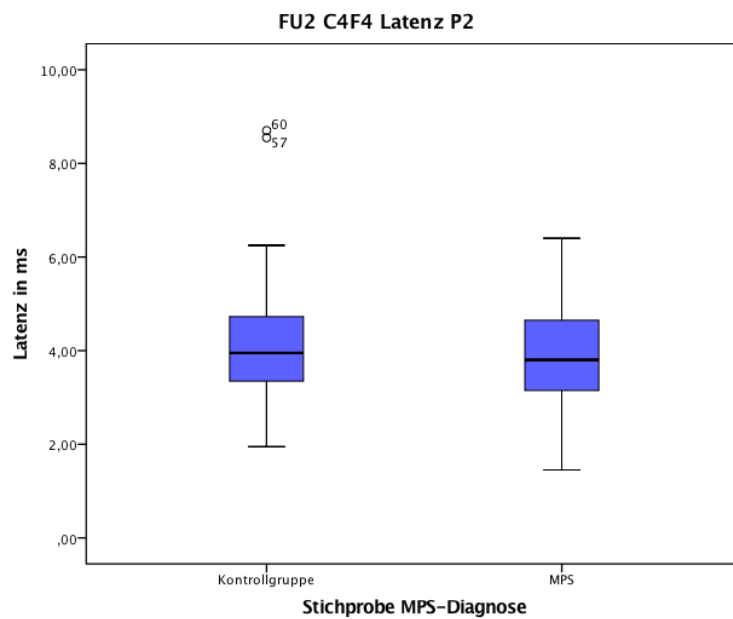
6.1 Boxplots für die Stichprobe mit MPS-Diagnose



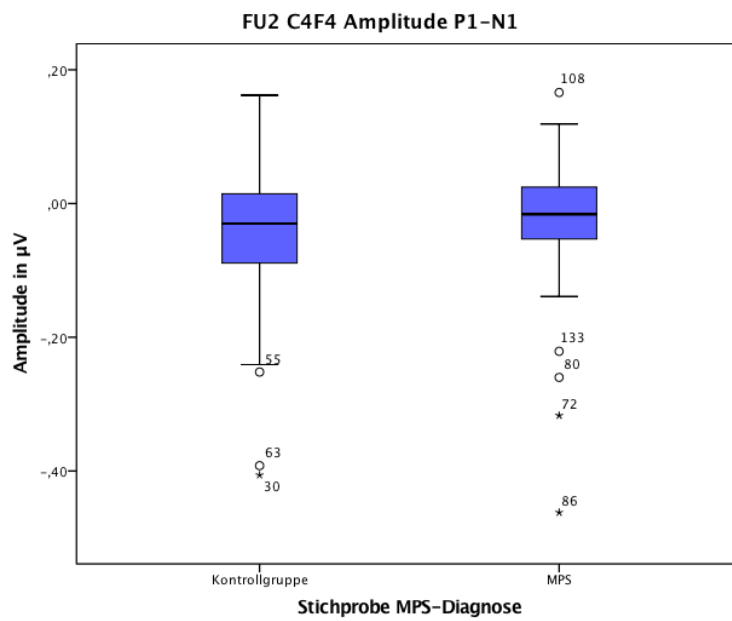
Latenz von P1 in [ms] in der Ableitung C ₄ -F ₄	Kontrollgruppe ohne MPS	MPS-Gruppe
Median	1,15	1,15
Minimum	0,85	0,80
Maximum	3,05	3,00
Mittelwert± Standardabweichung	1,39 ± 0,51	1,41 ± 0,50
25%-Quartil	1,08	1,05
75%-Quartil	1,55	1,75



Latenz von N1 in [ms] in der Ableitung C ₄ -F ₄	Kontrollgruppe ohne MPS	MPS-Gruppe
Median	2,5	2,4
Minimum	1,45	1,45
Maximum	6,0	4,9
Mittelwert± Standardabweichung	2,72 ± 0,92	2,6 ± 0,72
25%-Quartil	2,08	2,08
75%-Quartil	3,08	2,9



Latenz von P2 in [ms] in der Ableitung C₄-F₄	Kontrollgruppe ohne MPS	MPS-Gruppe
Median	3,95	3,8
Minimum	1,95	1,45
Maximum	8,7	6,4
Mittelwert± Standardabweichung	4,21 ± 1,23	3,96 ± 1,08
25%-Quartil	3,35	3,15
75%-Quartil	4,73	4,65

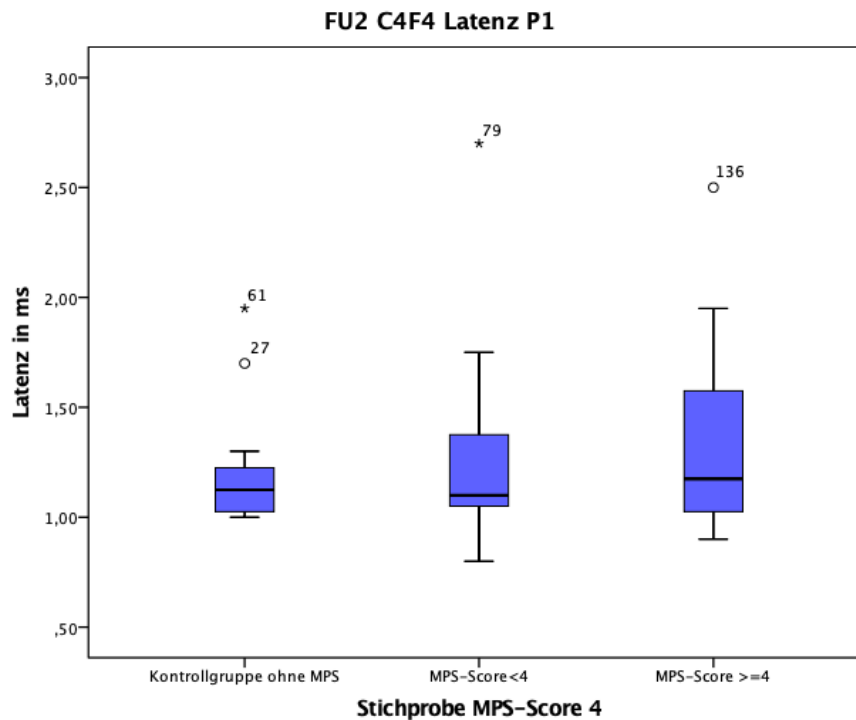


**Amplitude von | P1-N1 | Kontrollgruppe MPS-Gruppe
in [µV] in der Ableitung ohne MPS**

C₄-F₄

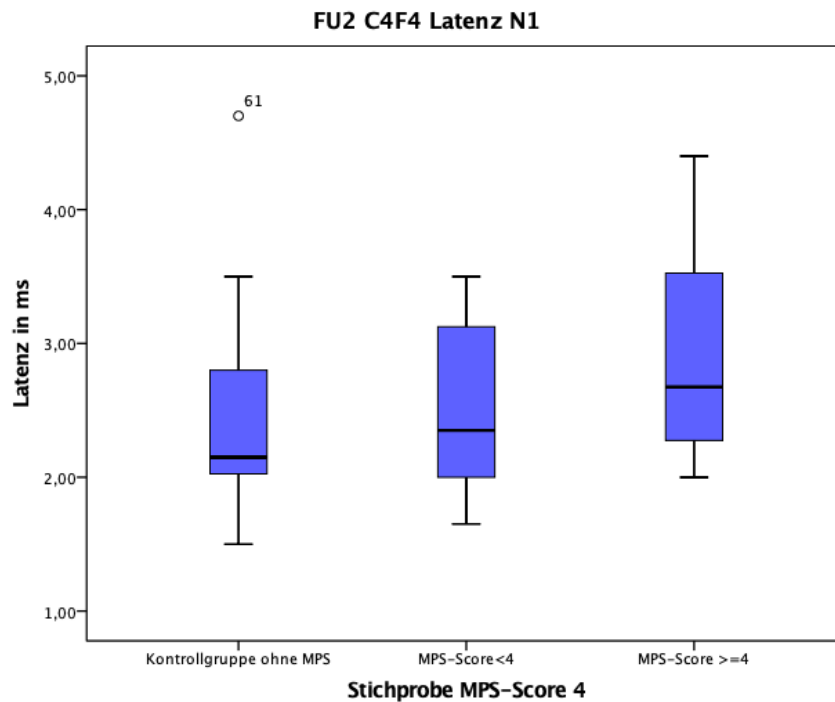
Median	-0,03	-0,016
Minimum	-0,41	-0,46
Maximum	0,16	0,17
Mittelwert±	-0,05 ± 0,11	-0,03 ± 0,09
Standardabweichung		
25%-Quartil	-0,09	-0,05
75%-Quartil	0,02	0,02

6.2 Boxplots für die Stichprobe mit einem MPS-Score <4 , ≥ 4 und Kontrollgruppe



Latenz von P1 in [ms] Kontrollgruppe MPS < 4 MPS \geq 4
in der Ableitung C₄-F₄

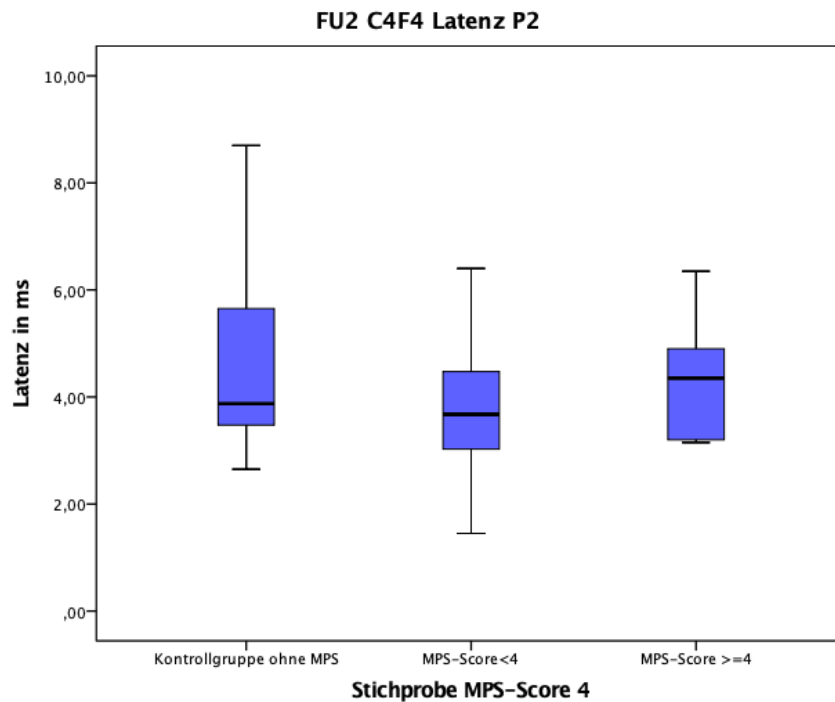
Median	1,13	1,10	1,17
Minimum	1,0	0,80	0,90
Maximum	1,95	2,70	2,50
Mittelwert \pm	1,22 \pm 0,30	1,29 \pm 0,51	1,36 \pm 0,48
Standardabweichung			
25%-Quartil	1,03	1,05	1,03
75%-Quartil	1,23	1,38	1,58



Latenz von N1 in [ms] in der Ableitung C₄-F₄

	Kontrollgruppe	MPS < 4	MPS ≥ 4
--	-----------------------	-------------------	----------------

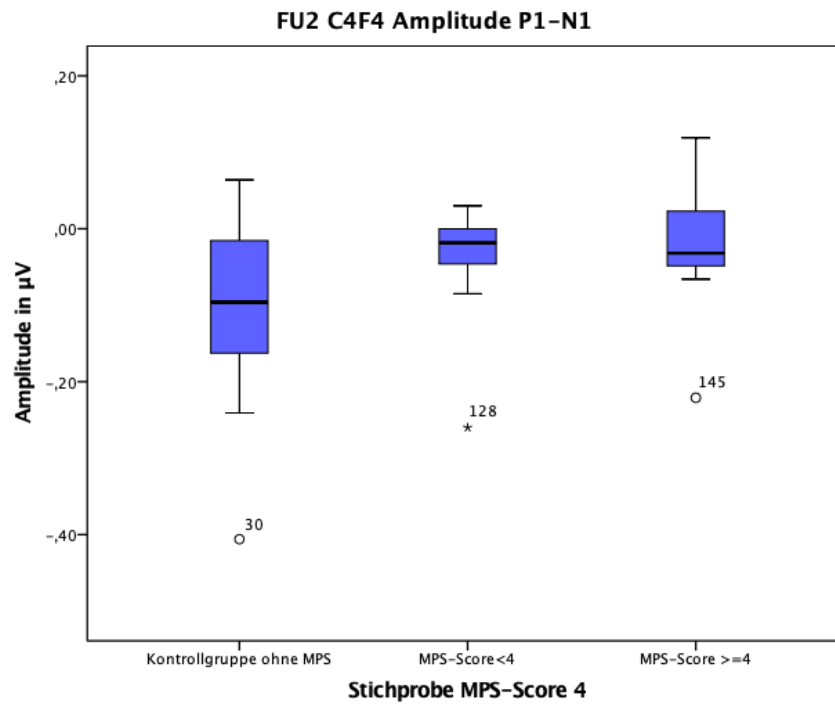
Median	2,15	2,35	2,68
Minimum	1,50	1,65	2,0
Maximum	4,70	3,50	4,40
Mittelwert± Standardabweichung	2,50± 0,87	2,52± 0,65	2,92± 0,81
25%-Quartil	2,03	2,00	2,28
75%-Quartil	2,80	3,13	3,53



Latenz von P2 in [ms] in der Ableitung C₄-F₄

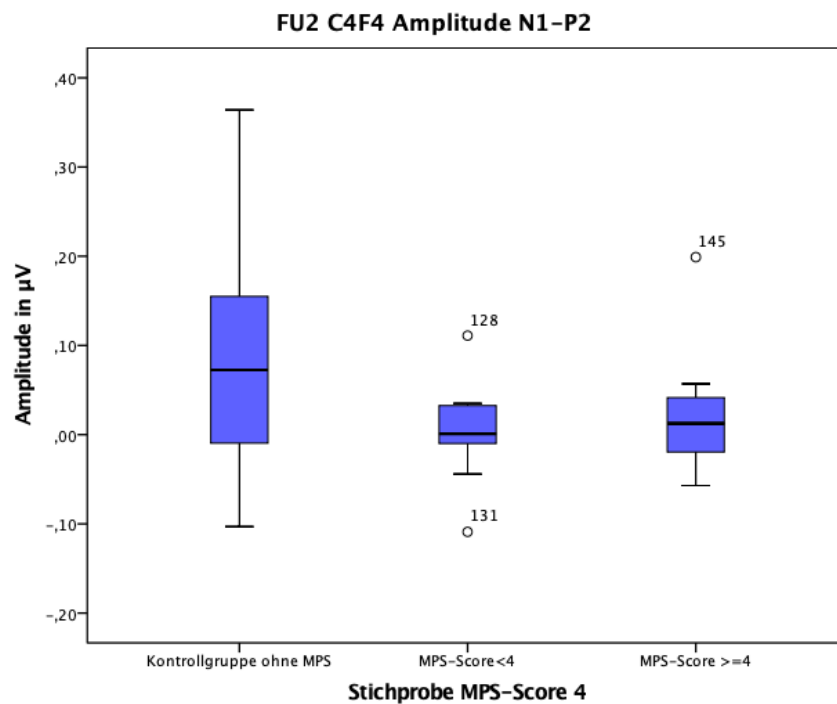
	Kontrollgruppe	MPS < 4	MPS ≥ 4
--	----------------	---------	---------

Median	3,88	3,68	4,35
Minimum	2,65	1,45	3,15
Maximum	8,70	6,40	6,35
Mittelwert± Standardabweichung	4,53± 1,68	3,83± 1,38	4,26± 1,03
25%-Quartil	3,48	3,03	3,20
75%-Quartil	5,65	4,48	4,90



Amplitude von | P1- Kontrollgruppe MPS < 4 MPS ≥ 4
N1| in [µV] in der
Ableitung C₄-F₄

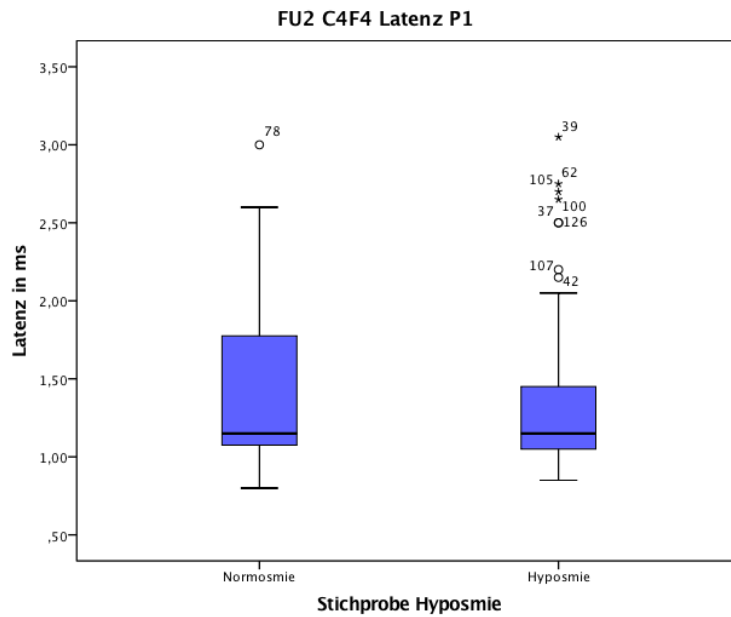
Median	-0,10	-0,02	-0,03
Minimum	-0,41	-0,26	-0,22
Maximum	0,06	0,03	0,12
Mittelwert± Standardabweichung	-0,11± 0,13	-0,04± 0,08	-0,26± 0,08
25%-Quartil	-0,16	-0,05	-0,05
75%-Quartil	-0,02	0,00	0,02



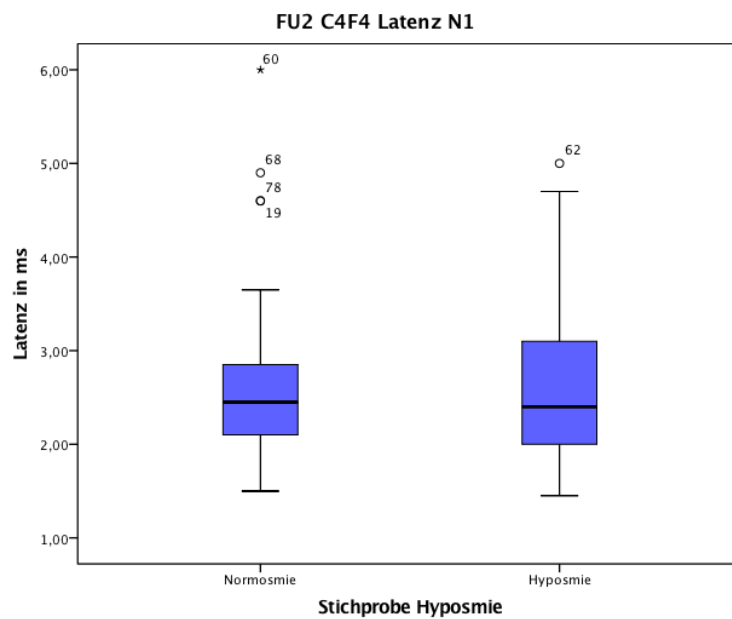
Amplitude von | N1- Kontrollgruppe MPS < 4 MPS ≥ 4
P2| in [µV] in der
Ableitung C₄-F₄

Median	0,07	0,001	0,01
Minimum	-0,10	-0,11	-0,06
Maximum	0,36	0,11	0,20
Mittelwert±	0,08± 0,13	0,005±0,05	0,02± 0,06
Standardabweichung			
25%-Quartil	-0,01	-0,01	-0,02
75%-Quartil	0,16	0,03	0,04

6.3 Boxplots für die Stichprobe mit Hyposmie



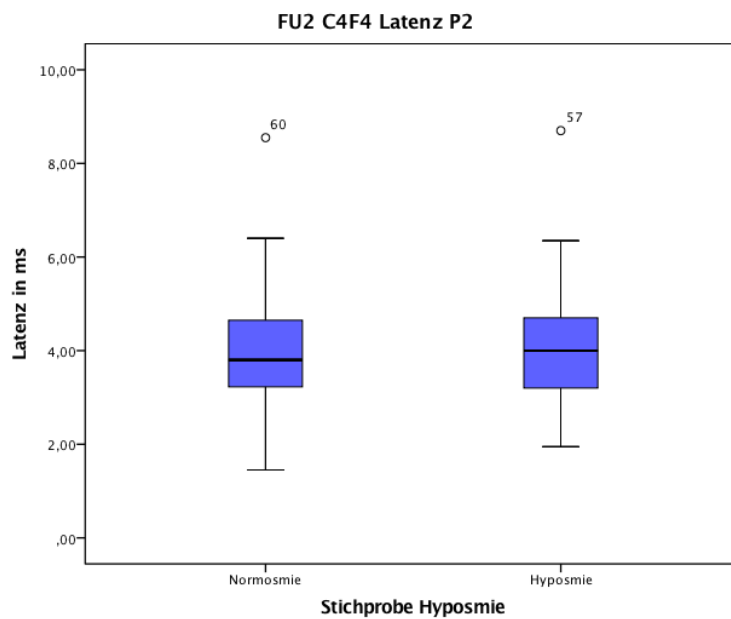
Latenz von P1 in [ms] in der Ableitung C ₄ -F ₄	Kontrollgruppe Normosmie	Hyposmie-Gruppe
Median	1,15	1,15
Minimum	0,8	0,85
Maximum	3,0	3,1
Mittelwert± Standardabweichung	1,42 ± 0,48	1,37 ± 0,53
25%-Quartil	1,08	1,05
75%-Quartil	1,78	1,45



**Latenz von N1 in [ms] in Kontrollgruppe
der Ableitung C₄-F₄ Normosmie**

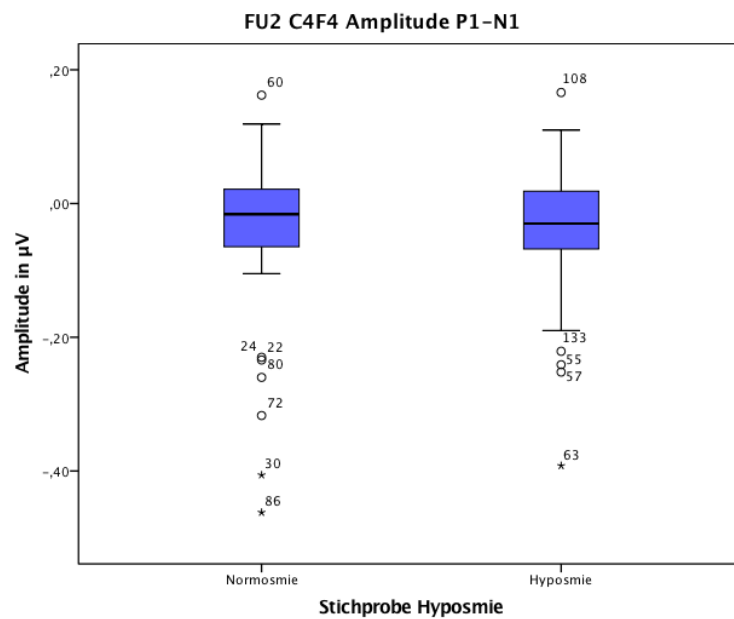
Hyposmie-Gruppe

Median	2,45	2,40
Minimum	1,5	1,45
Maximum	6,0	5,0
Mittelwert± Standardabweichung	2,65 ± 0,80	2,67 ± 0,85
25%-Quartil	2,1	2,0
75%-Quartil	2,85	3,1



Latenz von P2 in [ms] in der Ableitung C₄-F₄	Kontrollgruppe Normosmie	Hyposmie-Gruppe
---	-------------------------------------	------------------------

Median	3,8	4,0
Minimum	1,45	1,95
Maximum	8,55	8,7
Mittelwert± Standardabweichung	4,04 ± 1,14	4,13 ± 1,19
25%-Quartil	3,23	3,2
75%-Quartil	4,65	4,7

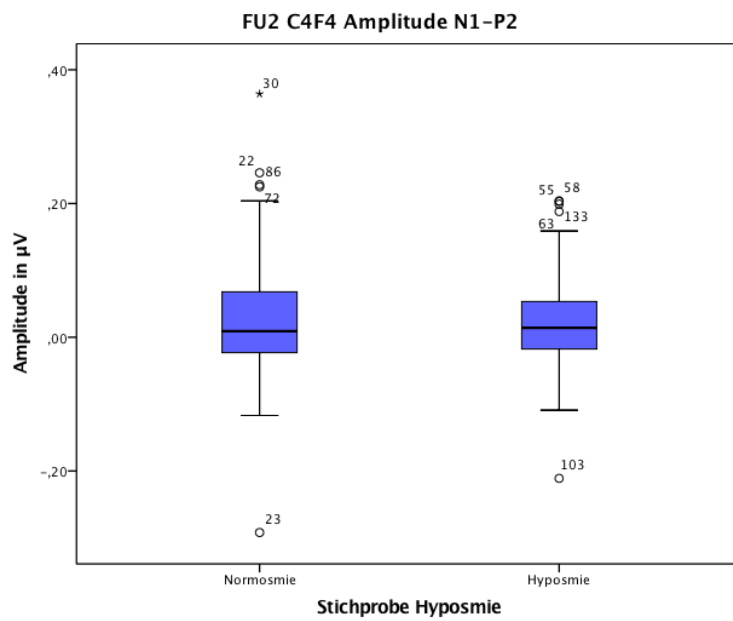


**Amplitude von | P1-N1 | Kontrollgruppe
in [µV] in der Ableitung Normosmie**

Hyposmie-Gruppe

C₄-F₄

Median	-0,02	-0,03
Minimum	-0,46	-0,36
Maximum	0,16	0,17
Mittelwert±	-0,04 ± 0,11	-0,04 ± 0,09
Standardabweichung		
25%-Quartil	-0,07	-0,07
75%-Quartil	0,02	0,02

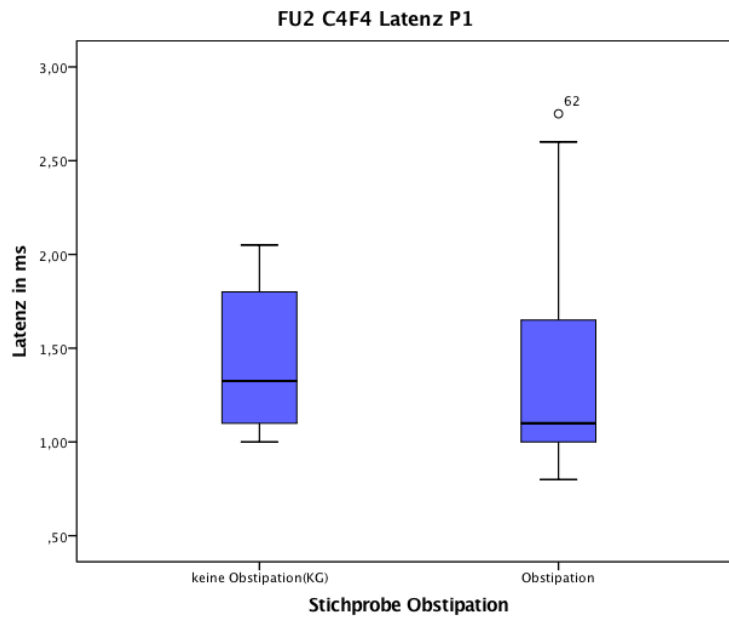


**Amplitude von | N1-P2 | Kontrollgruppe
in [µV] in der Ableitung Normosmie
C₄-F₄**

Hyposmie-Gruppe

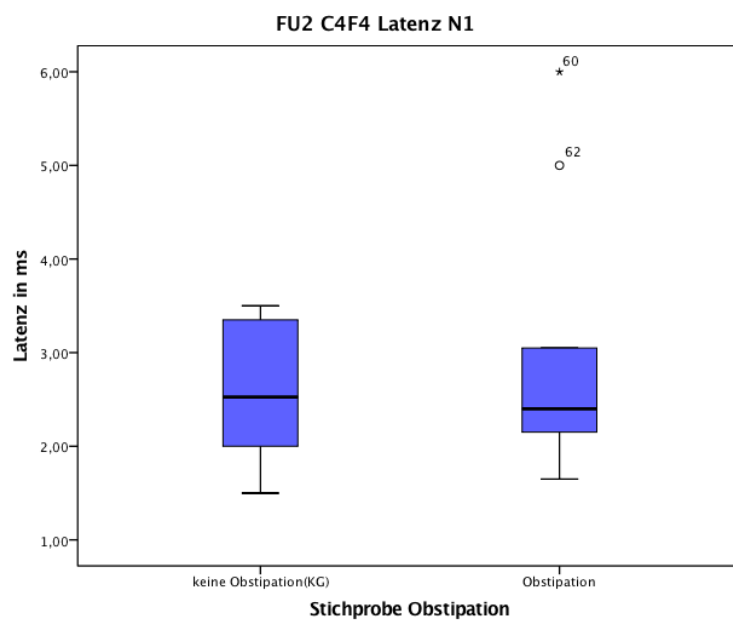
Median	0,01	0,01
Minimum	-0,29	-0,21
Maximum	0,36	0,20
Mittelwert± Standardabweichung	0,03 ± 0,10	0,02 ± 0,08
25%-Quartil	-0,02	-0,02
75%-Quartil	0,07	0,05

6.4 Boxplots für die Stichprobe mit Obstipation



Latenz von P1 in [ms] in Kontrollgruppe der Ableitung C ₄ -F ₄	Kontrollgruppe	Obstipationsgruppe
---	----------------	--------------------

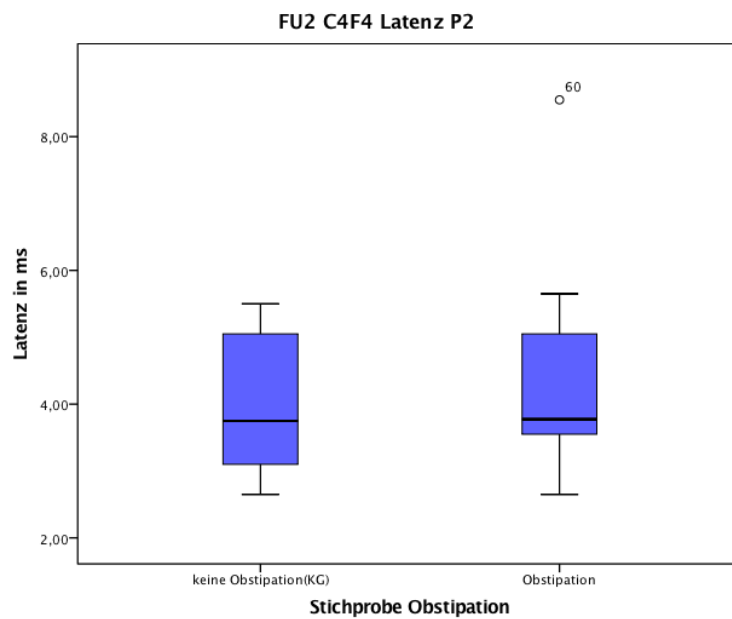
Median	1,33	1,10
Minimum	1,00	0,80
Maximum	2,05	2,75
Mittelwert± Standardabweichung	1,41 ± 0,38	1,42 ± 0,70
25%-Quartil	1,10	1,00
75%-Quartil	1,80	1,65



**Latenz von N1 in [ms] in Kontrollgruppe
der Ableitung C₄-F₄**

Obstipationsgruppe

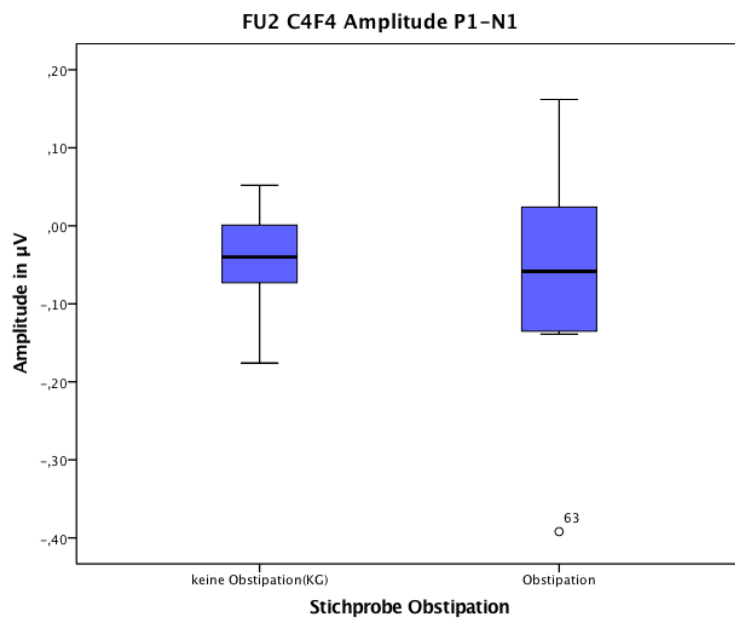
Median	2,53	2,40
Minimum	1,50	1,65
Maximum	3,50	6,00
Mittelwert± Standardabweichung	2,55 ± 0,71	2,99 ± 1,40
25%-Quartil	2,00	2,15
75%-Quartil	3,35	3,05



**Latenz von P2 in [ms] in Kontrollgruppe
der Ableitung C₄-F₄**

Obstipationsgruppe

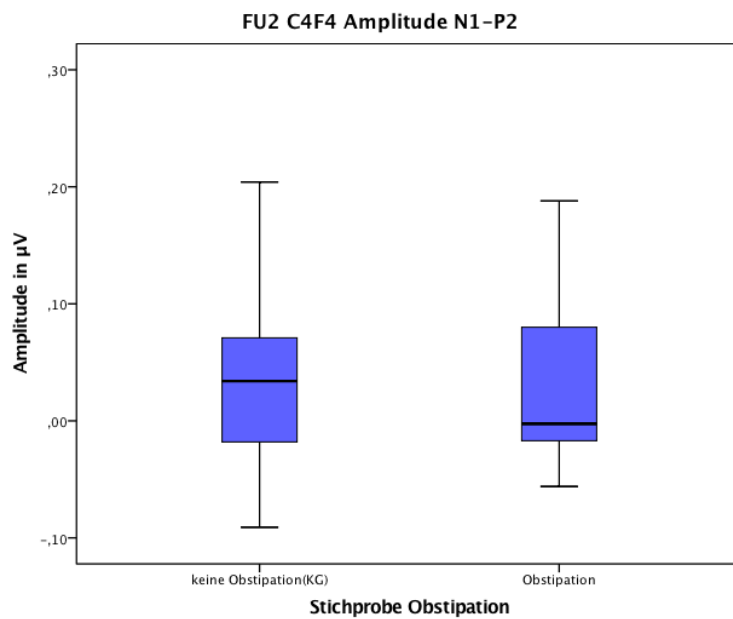
Median	3,75	3,78
Minimum	2,65	2,65
Maximum	5,50	8,55
Mittelwert± Standardabweichung	3,94 ± 0,98	4,45 ± 1,70
25%-Quartil	3,10	3,55
75%-Quartil	5,05	5,05



**Amplitude von | P1-N1 | Kontrollgruppe Obstipationsgruppe
in [µV] in der Ableitung**

C₄-F₄

Median	-0,04	-0,06
Minimum	-0,18	-0,39
Maximum	0,05	0,16
Mittelwert±	-0,04 ± 0,06	-0,06 ± 0,15
Standardabweichung		
25%-Quartil	-0,07	-0,14
75%-Quartil	0,01	0,02



**Amplitude von | N1-P2 | Kontrollgruppe Obstipationsgruppe
in [μV] in der Ableitung**

C₄-F₄

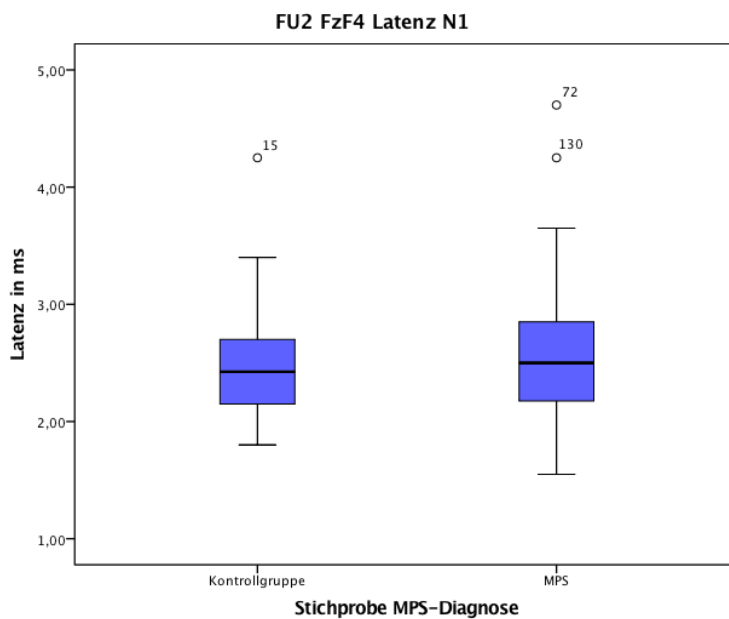
Median	0,03	-0,003
Minimum	-0,09	-0,06
Maximum	0,20	0,19
Mittelwert \pm	0,03 \pm 0,08	0,03 \pm 0,08
Standardabweichung		
25%-Quartil	-0,02	-0,02
75%-Quartil	0,07	0,08

7 Anhang B

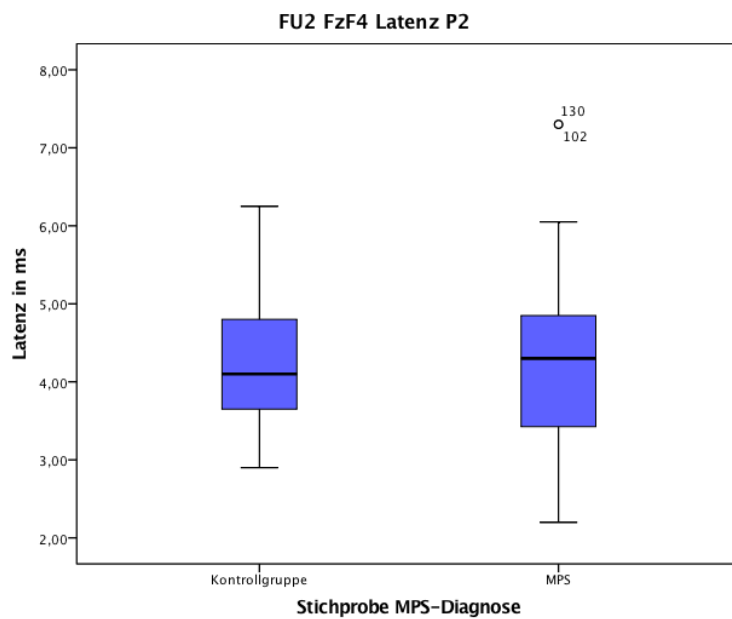
Die Ergebnisse aus der Ableitung F_z-F_4 , die im Ergebnisteil nicht verwendet wurde.

Im Weiteren werden die Boxplots der Latenz und Amplituden der VSEP in der Ableitung F_z-F_4 dargestellt, die im Ergebnisteil wegen fehlender Signifikanz nicht aufgeführt wurden. Die zugehörigen Tabellen enthalten die Übersicht der entsprechenden Kennzahlen der Daten.

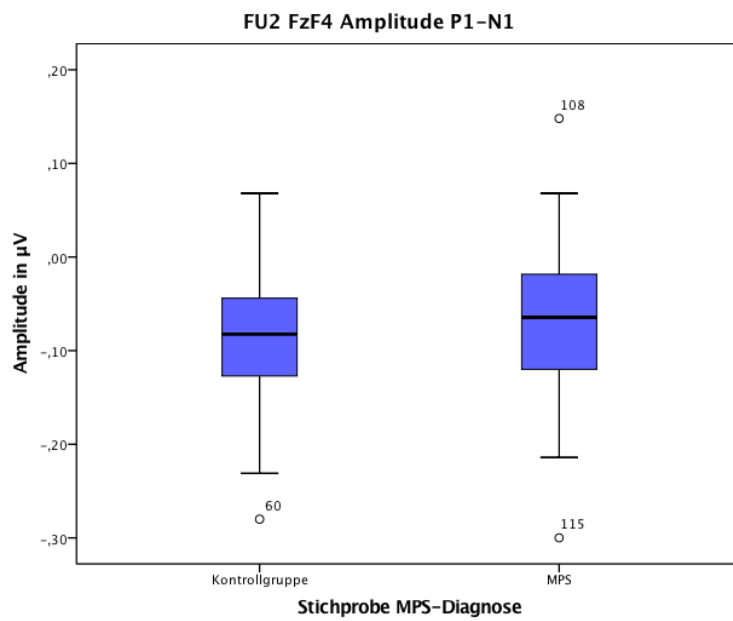
7.1 Boxplots für die Stichprobe mit MPS-Diagnose



Latenz von N1 in [ms] in der Ableitung F_z-F_4	Kontrollgruppe ohne MPS	MPS-Gruppe
Median	2,43	2,50
Minimum	1,80	1,55
Maximum	4,25	4,70
Mittelwert \pm Standardabweichung	$2,51 \pm 0,47$	$2,56 \pm 0,59$
25%-Quartil	2,15	2,18
75%-Quartil	2,70	2,85



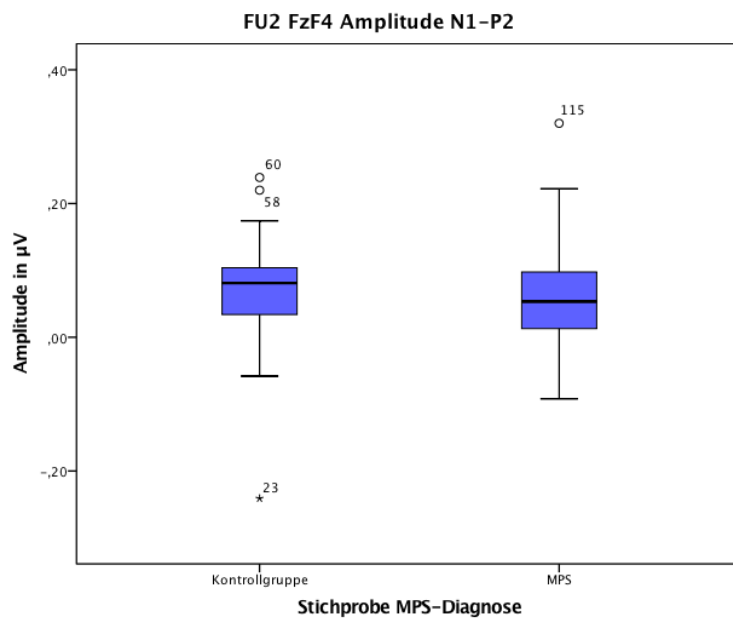
Latenz von P2 in [ms] in der Ableitung F_z-F₄	Kontrollgruppe ohne MPS	MPS-Gruppe
Median	4,10	4,30
Minimum	2,90	2,20
Maximum	6,25	7,30
Mittelwert± Standardabweichung	4,27 ± 0,83	4,27 ± 1,06
25%-Quartil	3,65	3,43
75%-Quartil	4,80	4,85



Amplitude von | P1-N1 | Kontrollgruppe MPS-Gruppe
in [µV] in der Ableitung ohne MPS

F_z-F₄

Median	-0,08	-0,06
Minimum	-0,28	-0,30
Maximum	0,07	0,15
Mittelwert±	-0,08 ± 0,07	-0,07 ± 0,08
Standardabweichung		
25%-Quartil	-0,13	-0,12
75%-Quartil	-0,04	-0,02

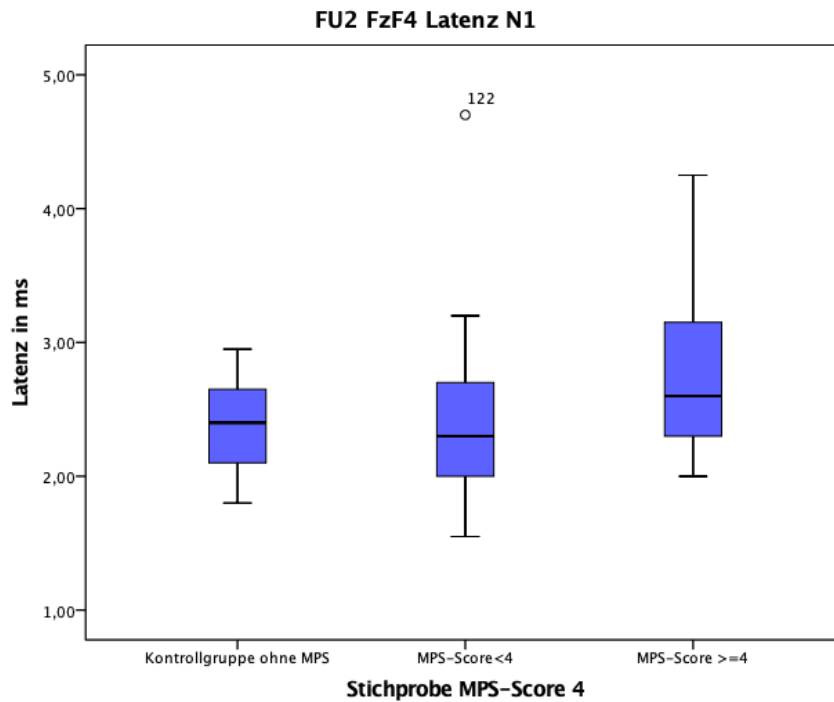


Amplitude von | N1-P2 | Kontrollgruppe MPS-Gruppe
in [µV] in der Ableitung ohne MPS

F_z-F₄

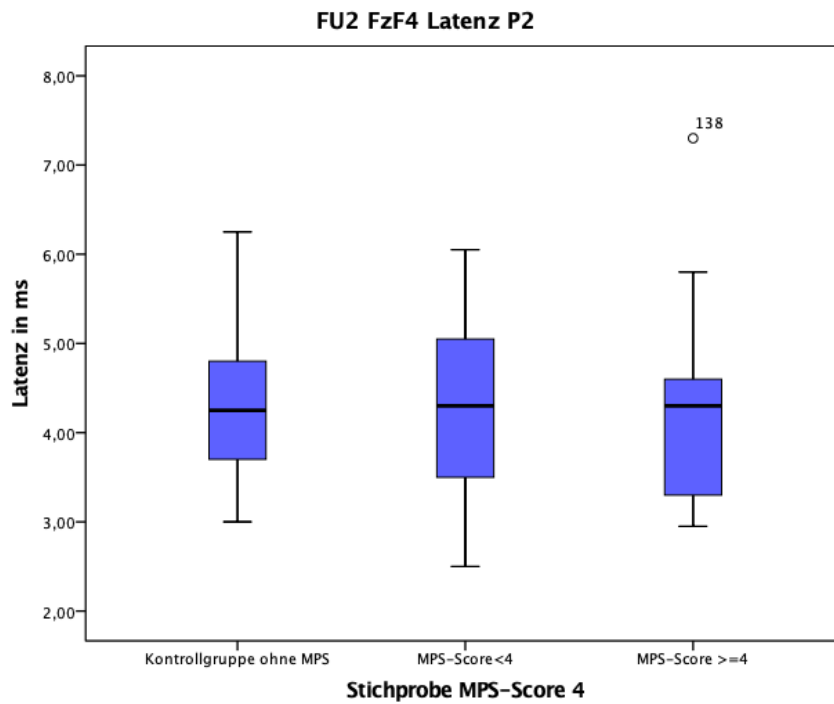
Median	0,08	0,05
Minimum	-0,24	-0,09
Maximum	0,24	0,32
Mittelwert±	0,07 ± 0,08	0,06 ± 0,07
Standardabweichung		
25%-Quartil	0,03	0,01
75%-Quartil	0,10	0,10

7.2 Boxplots für die Stichprobe mit einem MPS-Score <4 , ≥ 4 und Kontrollgruppe



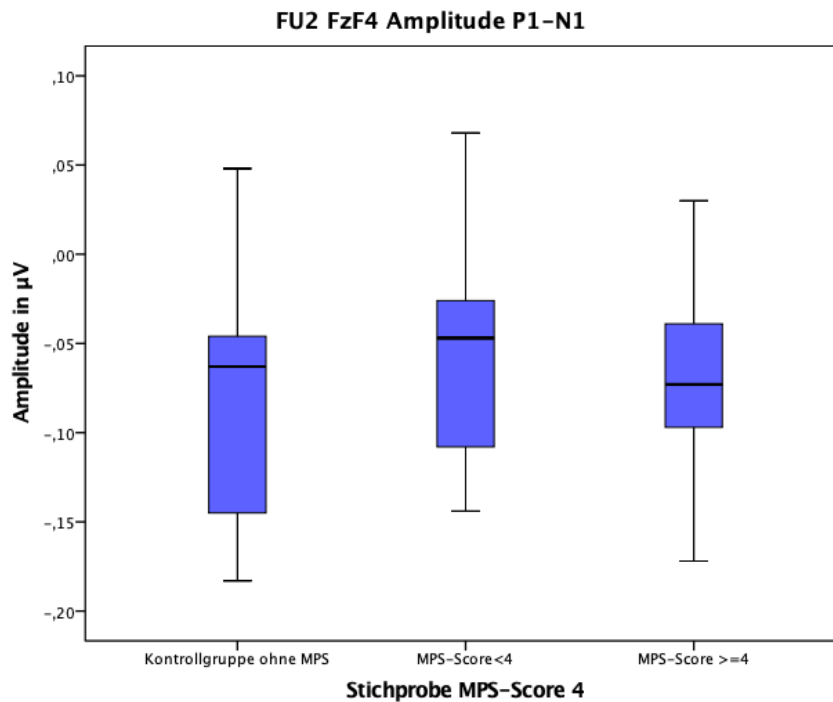
Latenz von N1 in [ms] Kontrollgruppe MPS < 4 MPS ≥ 4 in der Ableitung F_z-F₄

Median	2,40	2,30	2,60
Minimum	1,80	1,55	2,0
Maximum	2,95	4,70	4,25
Mittelwert \pm Standardabweichung	2,37 \pm 0,36	2,50 \pm 0,78	2,80 \pm 0,67
25%-Quartil	2,10	2,00	2,30
75%-Quartil	2,65	2,70	3,15



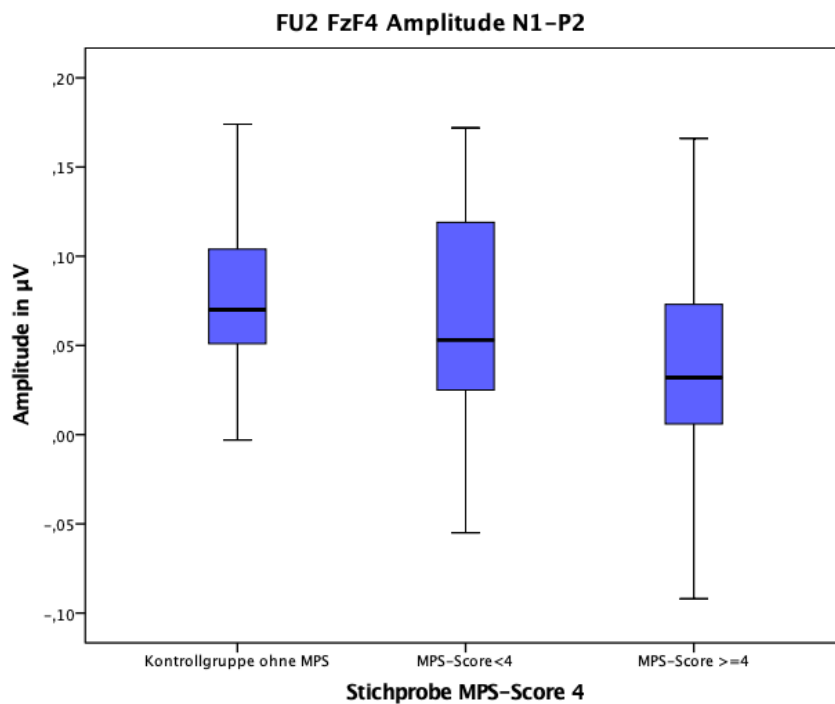
Latenz von P2 in [ms] Kontrollgruppe MPS < 4 MPS ≥ 4
in der Ableitung F_z-F₄

	Kontrollgruppe	MPS < 4	MPS ≥ 4
Median	4,25	4,30	4,30
Minimum	3,00	2,50	2,95
Maximum	6,25	6,05	7,30
Mittelwert± Standardabweichung	4,31± 0,94	4,27± 1,06	4,30± 1,22
25%-Quartil	3,70	3,50	3,30
75%-Quartil	4,80	5,05	4,60



Amplitude von | P1- Kontrollgruppe MPS < 4 MPS ≥ 4
N1| in [µV] in der
Ableitung F_z-F₄

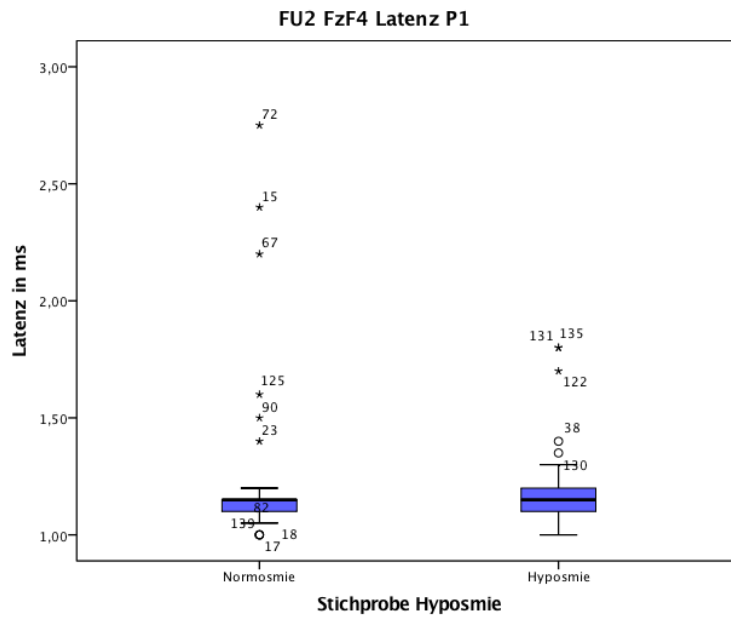
Median	-0,06	-0,05	-0,07
Minimum	-0,18	-0,14	-0,17
Maximum	0,05	0,07	0,03
Mittelwert±	-0,08± 0,07	-0,06± 0,07	-0,07± 0,06
Standardabweichung			
25%-Quartil	-0,15	-0,11	-0,10
75%-Quartil	-0,05	-0,03	-0,04



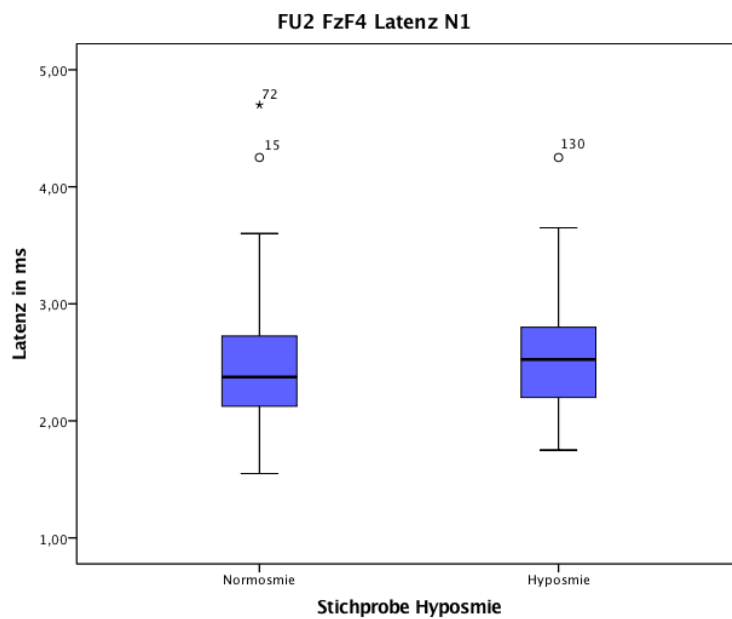
**Amplitude von |N1- Kontrollgruppe MPS < 4 MPS ≥ 4
P2| in [µV] in der
Ableitung F_z-F₄**

Median	0,07	0,05	0,03
Minimum	0,00	-0,06	-0,09
Maximum	0,17	0,17	0,17
Mittelwert± Standardabweichung	0,08± 0,05	0,07± 0,06	0,04± 0,07
25%-Quartil	0,05	0,03	0,01
75%-Quartil	0,10	0,12	0,07

7.3 Boxplots für die Stichprobe mit Hyposmie



Latenz von P1 in [ms] in der Ableitung F _z -F ₄	Kontrollgruppe Normosmie	Hyposmie-Gruppe
Median	1,15	1,15
Minimum	1,00	1,00
Maximum	2,75	1,80
Mittelwert± Standardabweichung	1,23 ± 0,34	1,18 ± 0,16
25%-Quartil	1,10	1,10
75%-Quartil	1,15	1,20

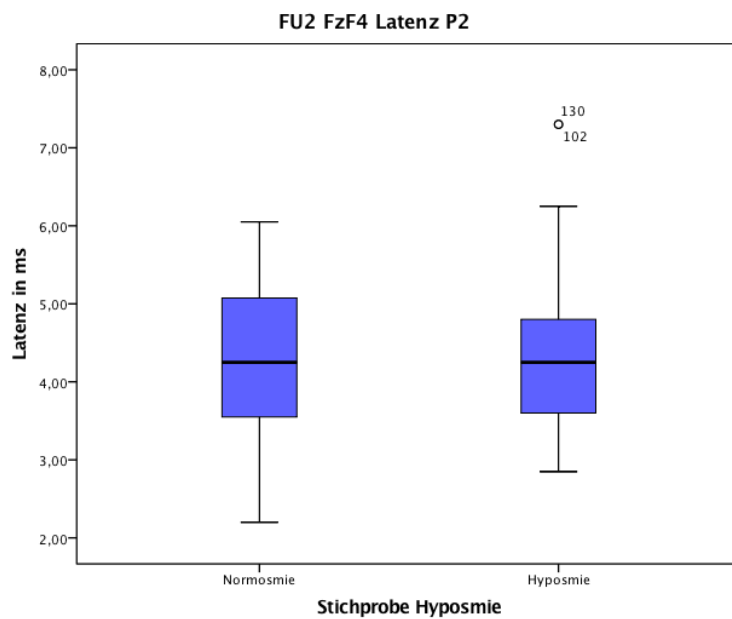


**Latenz von N1 in [ms] in Kontrollgruppe
der Ableitung F_z-F₄**

Normosmie

Hyposmie-Gruppe

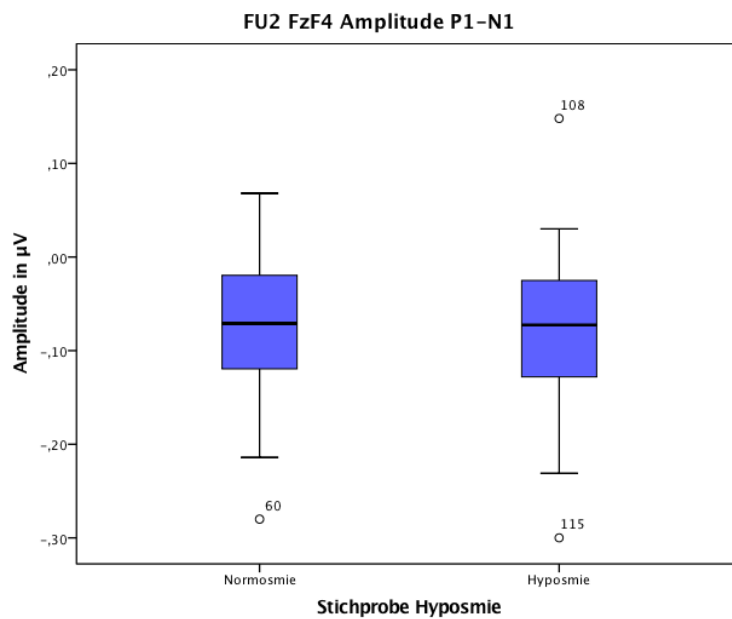
Median	2,38	2,53
Minimum	1,55	1,75
Maximum	4,70	4,25
Mittelwert± Standardabweichung	2,50 ± 0,63	2,57 ± 0,47
25%-Quartil	2,13	2,20
75%-Quartil	2,73	2,80



**Latenz von P2 in [ms] in Kontrollgruppe
der Ableitung F_z-F₄**

Hyposmie-Gruppe

	Normosmie	
Median	4,25	4,25
Minimum	2,20	2,85
Maximum	6,05	7,30
Mittelwert± Standardabweichung	4,23 ± 0,97	4,30 ± 0,98
25%-Quartil	3,55	3,60
75%-Quartil	5,08	4,80

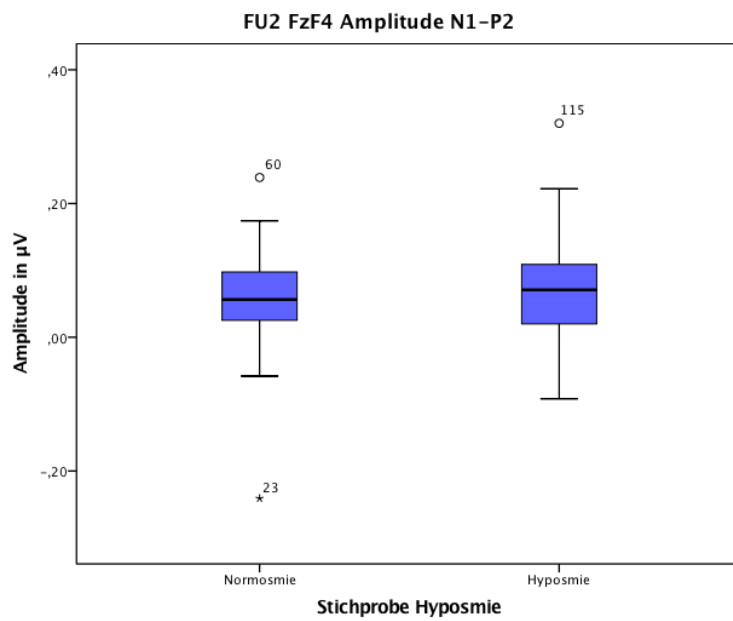


**Amplitude von | P1-N1 | Kontrollgruppe
in [µV] in der Ableitung Normosmie**

Hyposmie-Gruppe

F_z-F₄

Median	-0,07	-0,07
Minimum	-0,28	-0,30
Maximum	0,07	0,15
Mittelwert±	-0,07 ± 0,07	-0,08 ± 0,07
Standardabweichung		
25%-Quartil	-0,12	-0,13
75%-Quartil	-0,02	-0,03

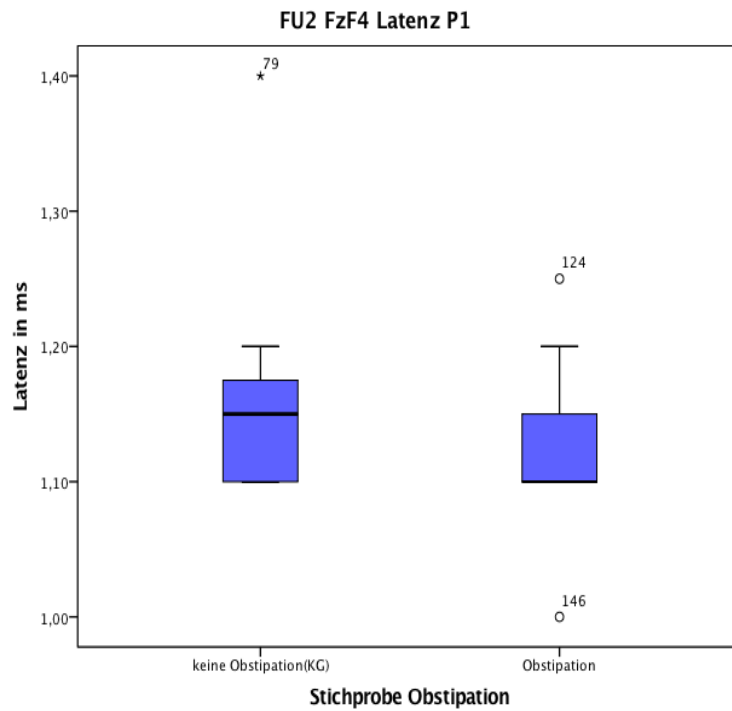


Amplitude von | N1-P2 | Kontrollgruppe Hyposmie-Gruppe
in [µV] in der Ableitung Normosmie

F_z-F₄

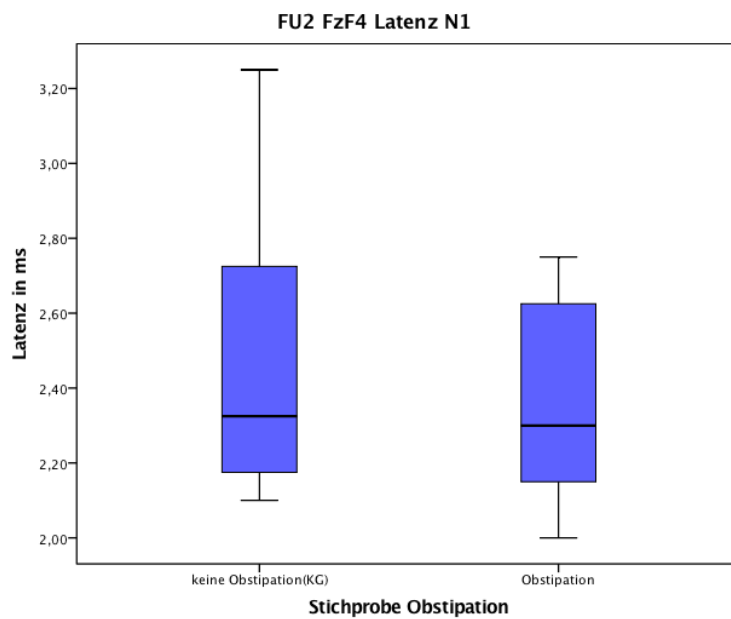
Median	0,06	0,07
Minimum	-0,24	-0,09
Maximum	0,24	0,32
Mittelwert±	0,06 ± 0,07	0,07 ± 0,07
Standardabweichung		
25%-Quartil	0,03	0,02
75%-Quartil	0,10	0,11

7.4 Boxplots für die Stichprobe mit Obstipation



Latenz von P1 in [ms] in Kontrollgruppe Obstipationsgruppe der Ableitung F_z-F₄

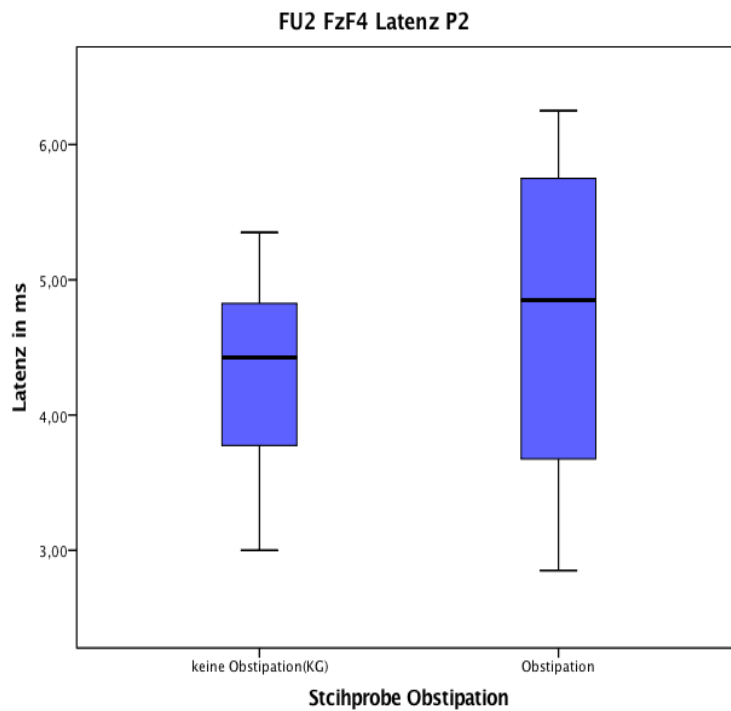
Median	1,15	1,10
Minimum	1,10	1,00
Maximum	1,40	1,25
Mittelwert±	1,16 ± 0,08	1,13 ± 0,06
Standardabweichung		
25%-Quartil	1,10	1,10
75%-Quartil	1,18	1,15



**Latenz von N1 in [ms] in Kontrollgruppe
der Ableitung F_z-F₄**

Obstipationsgruppe

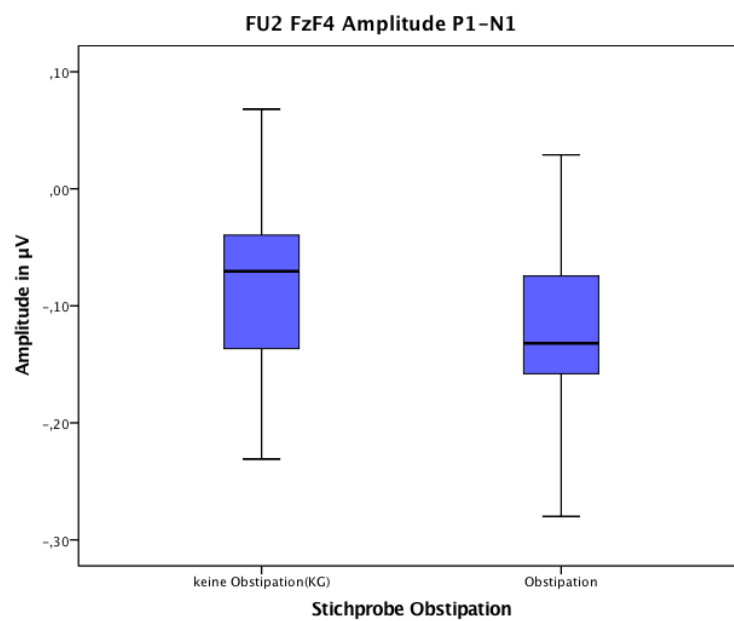
Median	2,33	2,30
Minimum	2,00	2,00
Maximum	3,25	2,75
Mittelwert± Standardabweichung	2,43 ± 0,38	2,37 ± 0,26
25%-Quartil	2,13	2,15
75%-Quartil	2,73	2,63



**Latenz von P2 in [ms] in Kontrollgruppe
der Ableitung F_z-F₄**

Obstipationsgruppe

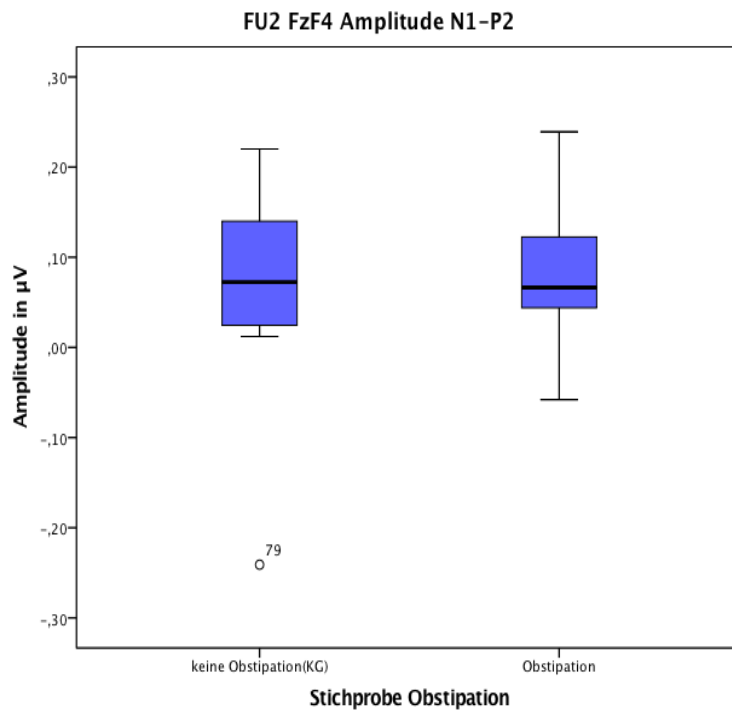
Median	4,43	4,85
Minimum	3,00	2,85
Maximum	5,35	6,25
Mittelwert± Standardabweichung	4,36 ± 0,72	4,70 ± 1,17
25%-Quartil	3,78	3,68
75%-Quartil	4,83	5,75



**Amplitude von | P1-N1 | Kontrollgruppe Obstipationsgruppe
in [μV] in der Ableitung**

F_z-F₄

Median	-0,06	-0,13
Minimum	-0,23	-0,28
Maximum	0,07	0,03
Mittelwert \pm	-0,07 \pm 0,08	-0,12 \pm 0,08
Standardabweichung		
25%-Quartil	-0,14	-0,16
75%-Quartil	-0,02	-0,08



Amplitude von | N1-P2 | Kontrollgruppe Obstipationsgruppe
in [μV] in der Ableitung
F_z-F₄

Median	0,07	0,07
Minimum	-0,24	-0,06
Maximum	0,22	0,24
Mittelwert \pm	0,06 \pm 0,11	0,08 \pm 0,08
Standardabweichung		
25%-Quartil	0,02	0,04
75%-Quartil	0,14	0,12

8 Anhang C

TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID:

Datum der Untersuchung: ____ . ____ . ____

Sniffin´Sticks / Testung des Riechvermögens			
Schicht: __	Uhrzeit: ____ : ____	Position: __	
Untersucher (Kürzel): ____		Unterschrift: _____	

Kurze Riechanamnese

- aktuelle Erkältung JA NEIN
- aktuelle Heuschnupfenproblematik JA NEIN
- aktuelle Sinusitis JA NEIN

Wenn eine der der o.g. Fragen mit JA beantwortet wird, Untersuchung NICHT durchführen!

- Tätigkeit mit Lösungsmitteln JA NEIN
- **Präzisierungen zu Anamnesefragen**
 - Wenn **Geruchsverlust/-verschlechterung** angegeben:
 - Erfolgte die Verschlechterung nach einer Virusinfektion/Sinusitis?
 JA NEIN
 - Wenn **OPs** angegeben:
 - NNH Polyposis nasi (Kindes- und Jugendalter)
 - Wenn **Schädelfraktur** angegeben:
 - Lokalisation der Schädelfraktur

Bemerkungen:

Sniffin'Sticks 16er-Identifikation

Die Riechstifte sollen dem Probanden nacheinander für ca. 3 Sekunden bei geschlossenen Augen mit ca. 2 cm Abstand unter die Nase gehalten werden. Der Proband soll dann spontan entscheiden, welche der vier ihm genannten Auswahlmöglichkeiten jeweils zutrifft. Weiß der Proband die richtige Antwort nicht, so muss er raten.

Bitte die Antwort des Probanden auf dem Bogen einkringeln!

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas	
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras	
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt	
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel	
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche	
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit	
7	Lakritz	Gummibär	Kaugummi	Kekse	
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin	
9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren	
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch	
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel	
12	Gewürznelke	Pfeffer	Zimt	Senf	
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas	
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche	
15	Anis	Rum	Honig	Fichte	
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken	

Summe korrekter Antworten: _____ / 16

TREND-Studie 2013/14

Probanden-ID: **Angaben zu aktuellen Beschwerden (UMSARS)**

Bitte kreuzen Sie das Kästchen mit der Aussage an, die Ihrem Zustand **während der letzten 2 Monate VOR dem TREND-Termin** am ehesten entspricht.

Kreislaufbeschwerden

Bewerten Sie bitte, in wie weit Sie *in den letzten zwei Monaten* Kreislaufprobleme (z.B. Schwindel) hatten, wenn Sie standen bzw. vom Sitzen in den Stand gewechselt sind.

- Ich hatte keine Kreislaufprobleme.
- Meine Probleme treten unregelmäßig auf, ich habe aber keine Einschränkungen bei den Aktivitäten des Alltags.
- Ich habe mindestens 1x pro Woche Probleme und leichte Einschränkungen im Alltag.
- Ich habe die meiste Zeit über Probleme, bin aber in der Lage, länger als 1 Minute zu stehen. Die meisten Aktivitäten des Alltags sind nur beschränkt möglich.
- Ich habe durchgehend Probleme. Zumeist bin ich in der Lage, über 1 Minute lang stehen. Ich habe oft Ohnmachtsanfälle beim Versuch zu stehen.

Beschwerden beim Wasserlassen

- Ich habe keine Beschwerden.
- Ich habe verstärkten Harndrang und/oder gehäuften Harndrang, benötige aber keine Medikamente.
- Ich habe verstärkten Harndrang und/oder gehäuften Harndrang und benötige Medikamente zur Behandlung.
- Ich kann bei voller Blase den Urin nicht halten und/oder kann die Blase nicht vollständig entleeren, so dass die Notwendigkeit der Katheterisierung besteht.
- Ich bin inkontinent und benötige dauerhaft einen Katheter.

Die nächsten Fragen beziehen sich auf Ihre Sexualfunktion. Bitte beachten Sie, dass sich die Fragen **nur auf Ihre körperliche Verfassung beziehen** und es in diesem Fall unerheblich ist, ob Sie einen Bettpartner haben oder dieser nicht sexuell aktiv sein kann/möchte.

- keine Probleme
- gering eingeschränkt im Vergleich zu früher
- mittelmäßig eingeschränkt im Vergleich zu früher
- stark eingeschränkt im Vergleich zu früher
- Es ist körperlich nicht möglich, sexuell aktiv zu sein.
- Aus anderen Gründen kann ich nicht sexuell aktiv sein (z.B. kein Partner).

Verdauungsprobleme

Ich habe ca. _____ x **Stuhlgang/ Woche**

- Ich bemerke keine Änderung beim Stuhlgang-Verhalten im Vergleich zu früher.
- Ich leide manchmal unter Verstopfung, benötige aber keine Medikamente zum Abführen.
- Ich leide regelmäßig unter Verstopfung und benötige dann Medikamente zum Abführen.
- Ich leide unter anhaltender Verstopfung und benötige ständig Medikamente zum Abführen.
- Selbstständiges Abführen, auch mit Medikamenten, ist gar nicht möglich.

9 Literaturverzeichnis

1. [Hrsg.], W.H., *Neurologie*. 2016, Berlin, Heidelberg: Springer.
2. Postuma RB, M.J., *Predicting Parkinson's disease - why, when, and how?* Parkinsonism Relat Disord, 2009, Dec. **15**(3): p. 105-9.
3. Anquetot A, L.P., Neau JP, Ingrand P, Gil R, *Depression and Parkinson's Disease: study of a series of 135 Parkinson's patients*. Can J Neurol Sci., 2002, May. **29**(2): p. 139-46.
4. Fearnley JM, L.A., *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity*. Brain, 1991 Oct. **114**(PT 5): p. 2283-301.
5. Edwards L, Q.E., Hofman R, Pfeiffer RF, *Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease: 18-month follow-up study*. Mov Disord., 1993. **8**(1): p. 83-6.
6. Haehner, A., et al., *Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease*. Mov Disord, 2007. **22**(6): p. 839-42.
7. Braak H, D.T.K., Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E, *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease* Neurobiol Aging, 2003 Mar-Apr. **24**(2): p. 197-211.
8. Braak, H., et al., *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. Cell Tissue Res, 2004. **318**(1): p. 121-34.
9. Parvizi J, V.H.G., Damasio A, *The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease*. Ann Neurol., 2001 January. **49**(1): p. 53-66.
10. Polak, T., et al., *Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias?* J Neural Transm (Vienna), 2007. **114**(5): p. 613-9.
11. Metzger, F.G., et al., *Vagus somatosensory evoked potentials--a possibility for diagnostic improvement in patients with mild cognitive impairment?* Dement Geriatr Cogn Disord, 2012. **33**(5): p. 289-96.
12. Polak, T., et al., *Vagus nerve somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease*. J Neurol, 2011. **258**(12): p. 2276-7.
13. A.Hufschmidt, C.H.L., S. Rauer [Hrsg.], *Neurologie compact -Für Klinik und Praxis*. 2009, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
14. Driver JA, L.G., Gaziano JM, Kurth T, *Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson's disease in advanced age*. Neurology, 2009, Feb. **72**(5): p. 432-8.
15. Mhyre, T.R., et al., *Parkinson's disease*. Subcell Biochem, 2012. **65**: p. 389-455.
16. Disease., M.D.S.T.F.o.R.S.f.P.s., *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) : status and recommendations*. Mov Disord, 2003 Jul. **18**(7): p. 738-50.
17. Verbaan D, M.J., Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ, *Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease*. Neurology, 2007 Jul 24. **69**(4): p. 333-41.
18. Low, V., et al., *Measuring the burden and mortality of hospitalisation in Parkinson's disease: A cross-sectional analysis of the English Hospital Episodes Statistics database 2009-2013*. Parkinsonism Relat Disord, 2015. **21**(5): p. 449-54.
19. Statistisches Bundesamt (Destatis), K.S.B., Wiesbaden, 2017.

20. Berg, D., et al., *Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2014. **29**(4): p. 454-62.
21. Berg, D., et al., *MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(12): p. 1600-11.
22. Mahlknecht, P., et al., *Prodromal Parkinson's disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community*. *Mov Disord*, 2016. **31**(9): p. 1405-8.
23. A, S., *Molecular and cellular biology of synucleins*. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2008. **270**: p. 225-317.
24. Wakabayashi K, M.K., Takayama K, Yoshimoto M, Takahashi H, *NACP, a presynaptic protein, immunoreactivity in Lewy Bodies in Parkinson's disease*. *Neurosci Lett*, 1997, Dec 12. **239**(1): p. 45-8.
25. Fujiwara, H., et al., *alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions*. *Nat Cell Biol*, 2002. **4**(2): p. 160-4.
26. Hasegawa, M., et al., *Phosphorylated alpha-synuclein is ubiquitinated in alpha-synucleinopathy lesions*. *J Biol Chem*, 2002. **277**(50): p. 49071-6.
27. Scharltl M, G.M., Eckardstein von A. [Hrsg.], *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen*. 2009, München: Urban&Fischer.
28. Power, J.H., O.L. Barnes, and F. Chegini, *Lewy bodies and the mechanisms of neuronal cell death in parkinson's disease and dementia with lewy bodies*. *Brain Pathol*, 2015.
29. Sugeno, N., et al., *Serine 129 phosphorylation of alpha-synuclein induces unfolded protein response-mediated cell death*. *J Biol Chem*, 2008. **283**(34): p. 23179-88.
30. Yamada T, M.P., McGeer EG, *Lewy bodies in Parkinson's disease are recognized by antibodies to complement proteins*. *Acta Neuropathol*, 1992. **84**(1): p. 100-4.
31. Bennett, M.C., *The role of alpha-synuclein in neurodegenerative diseases*. *Pharmacol Ther*, 2005. **105**(3): p. 311-31.
32. Gai, W.P., et al., *In situ and in vitro study of colocalization and segregation of alpha-synuclein, ubiquitin, and lipids in Lewy bodies*. *Exp Neurol*, 2000. **166**(2): p. 324-33.
33. Chu, Y. and J.H. Kordower, *Age-associated increases of alpha-synuclein in monkeys and humans are associated with nigrostriatal dopamine depletion: Is this the target for Parkinson's disease?* *Neurobiol Dis*, 2007. **25**(1): p. 134-49.
34. Collier, T.J., et al., *Is Alpha-Synuclein Loss-of-Function a Contributor to Parkinsonian Pathology? Evidence from Non-human Primates*. *Front Neurosci*, 2016. **10**: p. 12.
35. Braak, H., et al., *Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen*. *J Neural Transm*, 2003. **110**(5): p. 517-36.
36. Heiko Braak, K.D.T., Udo Rüb, Rob A.I. de Vos, Ernst N.H. Jansen Steur, Eva Braak, *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. *Neurobiology of Aging* 2003: p. 197-211.

37. Michael Schünke, E.S., Udo Schumacher, Markus Voll, Karl Wesker, *Prometheus LernAtlas der Anatomie Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2009, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
38. Michael Schünke, E.S., Udo Schumacher, Markus Voll, Karl Wesker, *Prometheus LernAtlas der Anatomie, Innere Organe*. 2009, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
39. Fallgatter, A.J., et al., *Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation*. J Neural Transm, 2003. **110**(12): p. 1437-43.
40. Polak, T., et al., *Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters*. J Neural Transm, 2009. **116**(10): p. 1237-42.
41. H, J., *Report of committee on methods of clinical exam in EEG*. Elektroencephalogr Clin Neurophysiol, 1958. **10**: p. 370-375.
42. Polak, T., et al., *Vagus somatosensory-evoked potentials are prolonged in patients with multiple sclerosis with brainstem involvement*. Neuroreport, 2013. **24**(5): p. 251-3.
43. Polak, T., et al., *Vagus somatosensory evoked potentials are delayed in Alzheimer's disease, but not in major depression*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2014. **264**(3): p. 263-7.
44. Hagen, K., et al., *The relation of SMI and the VSEP in a risk sample for neurodegenerative disorders*. J Neural Transm, 2015. **122**(8): p. 1167-74.
45. EC, V., *Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept*. Childs Nerv Syst., 2000 Feb. **16**(2): p. 101-2.
46. Fallgatter, A.J., et al., *Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation*. Int J Psychophysiol, 2005. **56**(1): p. 37-43.
47. Polak, T., et al., *Auricular vagus somatosensory evoked potentials in vascular dementia*. J Neural Transm, 2009. **116**(4): p. 473-7.
48. Polak T, H.M., Müller LD, Zeller JBM, Katzorke A, Fischer M, Spielmann F, Weinmann E, Hommers L, Lauer M, Fallgatter AJ, Deckert J., *Near-infrared spectroscopy (NIRS) and vagus somatosensory evoked potentials (VSEP) in the early diagnosis of Alzheimer's disease : rationale, design, methods, and first baseline data of the Vogel study*. J Neural Transm (Vienna), 2017 November. **124**(11): p. 1473-1488.
49. Morrish PK, R.J., Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ, *Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's Disease with [18]F dopa PET*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998, March. **64**(3): p. 314-9.
50. Gaig, C. and E. Tolosa, *When does Parkinson's disease begin?* Mov Disord, 2009. **24 Suppl 2**: p. S656-64.
51. Hawkes, C.H., K. Del Tredici, and H. Braak, *A timeline for Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2010. **16**(2): p. 79-84.
52. Siderowf, A. and M.B. Stern, *Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment*. Ann Neurol, 2008. **64 Suppl 2**: p. S139-47.

53. Pfeiffer, R.F., *Non-motor symptoms in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2015.
54. Krishnan S, S.G., Sarma S, Kishore A, *Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging?* Mov Disord, 2011 Sept. **26**(11): p. 2110-3.
55. Weintraub D, M.P., Duda JE, Katz IR, Stern MB, *Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease*. J Am Geriatr Soc., 2004 May. **52**(5): p. 784-8.
56. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results*. Mov Disord, 2008. **23**(15): p. 2129-70.
57. Khoo TK, Y.A., Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ, *The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease*. Neurology, 2013 Jan 15. **80**(3): p. 276-81.
58. Siderowf, A. and A.E. Lang, *Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions*. Mov Disord, 2012. **27**(5): p. 608-16.
59. Sauerbier, A., et al., *Non motor subtypes and Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2015.
60. Siderowf, A., et al., *Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study*. Mov Disord, 2012. **27**(3): p. 406-12.
61. Ross, G.W., et al., *Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience*. Parkinsonism & Related Disorders, 2012. **18**: p. S199-S202.
62. Antje Haehner, T.H., Heinz Reichmann, *Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for parkinson's disease*. Expert Reviews Ltd, 2009: p. 1773-1779.
63. Silveira-Moriyama, L., et al., *Regional differences in the severity of Lewy body pathology across the olfactory cortex*. Neurosci Lett, 2009. **453**(2): p. 77-80.
64. Harding AJ, S.E., Henderson JM, Halliday GM, *Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease*. Brain, 2002 Nov. **125**(Pt 11): p. 2431-45.
65. Hummel, T., et al., *Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2010. **289**(1-2): p. 119-22.
66. Haehner, A., et al., *Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15**(7): p. 490-4.
67. Gjerde KV, M.B., Skeie GO, Assmus J, Alves G, Tysnes OB, *Hyposmia in a simple smell test is associated with accelerated cognitive decline in early Parkinson's disease*. Acta Neurol. Scand., 2018 July 30.
68. WeintraubD, C.L., Hawkins KA, Siderowf A, Eberly S, Oakes D, Seibyl J, Stern MB, Marek K, Jennings D, PARS Investigators, *Cognition and the course of prodromal Parkinson's disease*. Mov Disord, 2017 November. **32**(11): p. 1640-1645.
69. Doty RL, S.P., Kimmelman CP, Dann MS, *University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic*. Laryngoscope, 1984 Feb. **94**(2 Pt 1): p. 176-8.
70. Hummel T, S.B., Wolf SR, Pauli E, Kobal G *"Sniffin sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor*

- discrimination and olfactory threshold*. Chem senses, 1997, Feb. **22**(1): p. 39-52.
71. Deeb, J., et al., *A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease*. QJM, 2010. **103**(12): p. 941-52.
 72. Berg, D., *Is pre-motor diagnosis possible? – The European experience*. Parkinsonism & Related Disorders, 2012. **18**: p. S195-S198.
 73. Bohnen, N.I., et al., *Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study*. Eur J Neurol, 2008. **15**(7): p. 685-91.
 74. Haehner, A., T. Hummel, and H. Reichmann, *Olfactory loss in Parkinson's disease*. Parkinsons Dis, 2011. **2011**: p. 450939.
 75. Mahlke, P., et al., *Predictors for mild parkinsonian signs: a prospective population-based study*. Parkinsonism Relat Disord, 2015. **21**(3): p. 321-4.
 76. Lerche, S., et al., *Reasons for mild parkinsonian signs - which constellation may indicate neurodegeneration?* Parkinsonism Relat Disord, 2015. **21**(2): p. 126-30.
 77. Louis, E.D., et al., *Mild Parkinsonian signs are associated with lower olfactory test scores in the community-dwelling elderly*. Mov Disord, 2008. **23**(4): p. 524-30.
 78. Ponsen, M.M., et al., *Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2004. **56**(2): p. 173-81.
 79. Hoyle, K. and J.C. Sharma, *Olfactory loss as a supporting feature in the diagnosis of Parkinson's disease: a pragmatic approach*. J Neurol, 2013. **260**(12): p. 2951-8.
 80. Cersosimo, M.G. and E.E. Benarroch, *Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease*. Neurobiol Dis, 2012. **46**(3): p. 559-64.
 81. Abbott, R.D., et al., *Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies*. Mov Disord, 2007. **22**(11): p. 1581-6.
 82. Petrovitch, H., et al., *Bowel movement frequency in late-life and substantia nigra neuron density at death*. Mov Disord, 2009. **24**(3): p. 371-6.
 83. Lebouvier, T., et al., *Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms*. PLoS One, 2010. **5**(9): p. e12728.
 84. Shannon, K.M., et al., *Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease*. Mov Disord, 2012. **27**(6): p. 709-15.
 85. Shannon, K.M., et al., *Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases*. Mov Disord, 2012. **27**(6): p. 716-9.
 86. Schemann M, N.M., *The human enteric nervous system*. Neurogastroenterol Motil., April 2004. **16**: p. 1:55-9.
 87. Anlauf, M., et al., *Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes*. J Comp Neurol, 2003. **459**(1): p. 90-111.

88. Kirchgessner AL, G.M., *Identification of vagal efferent fibers and putative target neurons in the enteric nervous system of the rat.* J Comp Neurol, July 1989. **285**(1): p. 38-53.
89. Burnstock G, C.M., *Inhibitory innervation of the gut.* Gastroenterology, Jan 1973. **64**(1): p. 141-4.
90. Wakabayashi K, T.H., Takeda S, Ohama E, Ikuta F, *Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner plexuses.* Acta Neuropathol., 1988. **76**(3): p. 217-221.
91. Wakabayashi K, T.H., Ohama E, Ikuta F, *Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system.* Acta Neuropathol., 1990. **79**(6): p. 581-3.
92. Braak, H., et al., *Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology.* Neurosci Lett, 2006. **396**(1): p. 67-72.
93. Phillips, R.J., et al., *Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease?* Neuroscience, 2008. **153**(3): p. 733-50.
94. Goetze, O. and D. Voitalla, *The role of MPTP in Parkinson's disease: connecting brain and gut?* Exp Neurol, 2008. **210**(2): p. 281-5.
95. Kelly, L.P., et al., *Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease.* Mov Disord, 2014. **29**(8): p. 999-1009.
96. Barrenschee, M., et al., *Distinct pattern of enteric phospho-alpha-synuclein aggregates and gene expression profiles in patients with Parkinson's disease.* Acta Neuropathol Commun, 2017. **5**(1): p. 1.
97. Louis, E.D. and D.A. Bennett, *Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept.* Mov Disord, 2007. **22**(12): p. 1681-8.
98. Louis ED, L.J., Tang MX, Mayeux R, *Parkinsonian signs in older people: prevalence and associations with smoking and coffee.* Neurology, 2003, July. **61**(1): p. 24-8.
99. Wilson RS, S.J., Bienias JL, Evans DA, Bennett DA, *Parkinsonianlike signs and risk of incident Alzheimer disease in older people.* Arch Neurol, 2003 Apr. **60**(4): p. 539-44.
100. Louis ED, T.M., Mayeux R, *Parkinsonian signs in older people an a community-based study: risk of incident dementia.* Arch Neurol, 2004 Aug. **61**(4): p. 1273-6.
101. Lerche, S., et al., *Prospective longitudinal course of cognition in older subjects with mild parkinsonian signs.* Alzheimers Res Ther, 2016. **8**(1): p. 42.
102. Richards M, S.Y., Mayeux R., *Subtle extrapyramidal signs can predict the development of dementia in elderly individuals.* Neurology, 1993, November. **43**(11): p. 2184-8.
103. Lerche, S., et al., *Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crosssectional findings in 992 individuals.* PLoS One, 2014. **9**(3): p. e92878.
104. Buchman, A.S., et al., *Nigral pathology and parkinsonian signs in elders without Parkinson disease.* Ann Neurol, 2012. **71**(2): p. 258-66.

105. Ross, G.W., et al., *Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD*. Ann Neurol, 2004. **56**(4): p. 532-9.
106. Postuma, R.B., et al., *Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2012. **27**(5): p. 617-26.
107. Gaenslen, A., et al., *Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study*. Eur J Neurol, 2014. **21**(5): p. 766-72.
108. Taupitz, J., *Die Neufassung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vom Oktober 2000*. MedR-Medizinrecht 2001. **19**(6): p. 277-286.
109. Louis ED, S.N., Manly J, Marder K, Tang MX, Mayeux R, *Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community*. Neurology, 2005 Apr 12. **64**(7): p. 1157-61.
110. Hummel T, K.C., Rosenheim K, Kobal G, *Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2001, Oct. **110**(10): p. 976-81.
111. Berendse, H.W. and M.M. Ponsen, *Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15 Suppl 3**: p. S26-30.
112. Pfeiffer, R.F., *Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2011. **17**(1): p. 10-5.
113. Giancola, F., et al., *Downregulation of neuronal vasoactive intestinal polypeptide in Parkinson's disease and chronic constipation*. Neurogastroenterol Motil, 2017. **29**(5).
114. Chung, S.J., et al., *Alpha-synuclein in gastric and colonic mucosa in Parkinson's disease: Limited role as a biomarker*. Mov Disord, 2016. **31**(2): p. 241-9.
115. De Pablo-Fernandez E, T.C., Revesz T, Lees AJ, Holton JL, Warner TT, *Association of Autonomic Dysfunction With Disease Progression and Survival in Parkinson Disease*. JAMA Neurol., 2017, Jun 26.
116. Mahoney, J.R., et al., *The evolution of mild parkinsonian signs in aging*. J Neurol, 2014. **261**(10): p. 1922-8.
117. Buchman, A.S., et al., *Cerebrovascular disease pathology and parkinsonian signs in old age*. Stroke, 2011. **42**(11): p. 3183-9.
118. Jellinger, K.A., *Pathogenesis of mild parkinsonian signs in aging*. J Neurol, 2015. **262**(1): p. 213.
119. Shu CH, Y.B., Lin SH, Lin CZ, *Cross-cultural application of the "Sniffin 'Sticks" odor identification test*. Am J Rhinol., 2007 Sep-Oct. **21**(5): p. 570-3.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.3-1 T-Test für unabhängige Stichprobe für Alter und Ausbildungsjahre mit Mittelwerten \pm Standardabweichung	53
Tabelle 3.1-1 Verteilung der Häufigkeiten der VSEP Kategorien im Trendkollektiv des FU2 mit N=976 Probanden in den Ableitungen C4-F4 und Fz-F4	59
Tabelle 3.1-2 Verteilung der Häufigkeiten der VSEP Kategorien in der Stichprobe mit N=126 Probanden in der Ableitung C4-F4.....	60
Tabelle 3.1-3 Verteilung der Häufigkeiten der VSEP Kategorien in der Stichprobe mit N=106 Probanden in der Ableitung Fz-F4	60
Tabelle 3.1-4 Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) des Sniffin' Sticks Score für die MPS- und Kontrollgruppe mit Minimum und Maximum in der Ableitung C4-F4	62
Tabelle 3.1-5 Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) des Sniffin' Sticks Score für die MPS- und Kontrollgruppe mit Minimum und Maximum in der Ableitung Fz-F4.....	63
Tabelle 3.1-6 Verteilung der Häufigkeiten einer Hyposmie in der Stichprobe mit N=126 Probanden in der Ableitung C4-F4.....	64
Tabelle 3.1-7 Verteilung der Häufigkeiten einer Hyposmie in der Stichprobe mit N=106 Probanden in der Ableitung Fz-F4	64
Tabelle 3.1-8 Verteilung der Häufigkeiten einer Hyposmie in der Stichprobe mit N=24 Probanden in der Ableitung C4-F4.....	65
Tabelle 3.1-9 Verteilung der Häufigkeiten einer Hyposmie in der Stichprobe mit N=26 Probanden in der Ableitung Fz-F4	65
Tabelle 3.1-10 Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) des Sniffin' Sticks Score für die Gruppen mit $MPS < 4$ und ≥ 4 mit Minimum und Maximum in der Ableitung Fz-F4.....	66
Tabelle 3.1-11 Verteilung der Häufigkeiten einer Obstipation als mögliches Prodrom in der Stichprobe mit N=126 Probanden	66
Tabelle 3.1-12 Verteilung der Häufigkeiten einer Obstipation als mögliches Prodrom in der Stichprobe mit N=106 Probanden	67
Tabelle 3.1-13 Verteilung der Häufigkeiten einer Obstipation in der Stichprobe mit N=24 Probanden in der Ableitung C4-F4.....	67
Tabelle 3.1-14 Verteilung der Häufigkeiten einer Obstipation in der Stichprobe mit N=26 Probanden in der Ableitung Fz-F4	68
Tabelle 3.2-1 Mann-Whitney-U-Test aller VSEP Variablen der MPS- bzw. Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4.....	70
Tabelle 3.2-2 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der MPS- bzw. Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung	72
Tabelle 3.2-3 Amplituden P1-N1 und N1-P2 in [μ V] in der MPS- bzw. Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung	72
Tabelle 3.2-4 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit MPS- und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4.....	73
Tabelle 3.2-5 Kruskal-Wallis-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 ($MPS \geq 4$), MPS-Score < 4 ($MPS < 4$) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4.....	74

Tabelle 3.2-6 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4.....	75
Tabelle 3.2-7 Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in [μ V] in der Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4	75
Tabelle 3.2-8 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4	76
Tabelle 3.2-9 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4	77
Tabelle 3.2-10 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung	78
Tabelle 3.2-11 Amplituden P1-N1 und N1-P2 in [μ V] in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung	78
Tabelle 3.2-12 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit Hyposmie (HYP)- und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4.....	79
Tabelle 3.2-13 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4	80
Tabelle 3.2-14 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung	81
Tabelle 3.2-15 Amplituden P1-N1 und N1-P2 in [μ V] in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung	81
Tabelle 3.2-16 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit Obstipations- (OP) und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung C4-F4.....	81
Tabelle 3.2-17 Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho in der Ableitung C4-F4	83
Tabelle 3.3-1 Mann-Whitney-U-Test mit allen VSEP Variablen der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4	87
Tabelle 3.3-2 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der MPS- (MPS) bzw. Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung	89
Tabelle 3.3-3 Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in [μ V] in der MPS- (MPS) bzw. Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung.....	89
Tabelle 3.3-4 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit MPS- (MPS) und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4	89
Tabelle 3.3-5 Kruskal-Wallis-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Strichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4	90
Tabelle 3.3-6 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung	93

Tabelle 3.3-7 Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in [μ V] mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung.....	93
Tabelle 3.3-8 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4.....	94
Tabelle 3.3-9 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz P1 in der Posthoc-Analyse der Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4.....	95
Tabelle 3.3-10 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4.....	96
Tabelle 3.3-11 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung.....	96
Tabelle 3.3-12 Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in [μ V] in der Stichprobe mit Hyposmie (Hyp) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung.....	97
Tabelle 3.3-13 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit Hyposmie (HYP) und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4.....	97
Tabelle 3.3-14 Mann-Whitney-U-Test der VSEP Latenz und Amplituden in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4.....	98
Tabelle 3.3-15 Latenz der Peaks P1, N1 und P2 in [ms] in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung.....	98
Tabelle 3.3-16 Amplituden von P1-N1 und N1-P2 in [μ V] in der Stichprobe mit Obstipation (OP) und der Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4 mit Mittelwerten \pm Standardabweichung.....	99
Tabelle 3.3-17 Konfidenzintervalle mit M-Schätzer in der Stichprobe mit Obstipations (OP) und Kontrollgruppe (KG) in der Ableitung Fz-F4.....	99
Tabelle 3.3-18 Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho in der Ableitung Fz-F4.....	100
Tabelle 3.4-1 VSEP Latenz P1, N1 und P2 in [ms] mit Mittelwerten und Standardabweichung der Untersuchungsgruppen MPS, Hyposmie und Obstipation in der Ableitung C4-F4.....	102
Tabelle 3.4-2 VSEP Latenz P1, N1 und P2 in [ms] mit Mittelwerten und Standardabweichung der Untersuchungsgruppen MPS, Hyposmie und Obstipation in der Ableitung Fz-F4.....	104

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.2-1 VSEP aus Fallgatter et al., Journal of Neural Transmission, 2003	47
Abbildung 2.3-1 Geschlechterverteilung in der Stichprobe	54
Abbildung 2.3-2 Altersverteilung nach Geschlecht in der Stichprobe	54
Abbildung 2.3-3 Altersverteilung der Frauen in der Stichprobe	55
Abbildung 2.3-4 Altersverteilung der Männer in der Stichprobe	55
Abbildung 2.3-5 Jahre in Bildungsinstitutionen nach Altersgruppen	56
Abbildung 3.1-1 MPS Score in der MPS-Gruppe (N=63) in C4F4	60
Abbildung 3.1-2 MPS Score in der MPS-Gruppe (N=64) in FzF4	61
Abbildung 3.1-3 Sniffin' Sticks-Score in der Stichprobe (N=126) in C4F4	62
Abbildung 3.1-4 Sniffin' Sticks-Score in der Stichprobe (N=126) in FzF4	63
Abbildung 3.2-1 Histogramm der Latenz von P2 mit Verteilungslinie	69
Abbildung 3.2-2 Boxplot der Amplitude von N1-P2 in C4F4	71
Abbildung 3.3-1 Histogramm der Latenz von N1 in FzF4	86
Abbildung 3.3-2 Boxplot der Latenz von P1 in FzF4 von Stichprobe mit MPS	88
Abbildung 3.3-3 Boxplot der Latenz von P1 in FzF4 von Stichprobe mit MPS-Score ≥ 4 (MPS ≥ 4), MPS-Score < 4 (MPS < 4) und der Kontrollgruppe (KG) ...	91
Abbildung 3.4-1 Mittelwerte von P1 in C4F4 nach Gruppen	103
Abbildung 3.4-2 Mittelwerte von N1 in C4F4 nach Gruppen	103
Abbildung 3.4-3 Mittelwerte von P2 in C4F4 nach Gruppen	104
Abbildung 3.4-4 Mittelwerte von P1 in FzF4 nach Gruppen	105
Abbildung 3.4-5 Mittelwerte von N1 in FzF4 nach Gruppen	105
Abbildung 3.4-6 Mittelwerte von P2 in FzF4 nach Gruppen	106
Abbildung 3.5-1 VSEP Vision Analyzer MPS-Gruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in C4F4	107
Abbildung 3.5-2 VSEP Vision Analyzer MPS-Gruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in FzF4	108
Abbildung 3.5-3 VSEP Vision Analyzer Hyposmie-Gruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in C4F4	109
Abbildung 3.5-4 VSEP Vision Analyzer Hyposmie-Gruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in FzF4	110
Abbildung 3.5-5 VSEP Vision Analyzer Obstipationsgruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in C4F4	111
Abbildung 3.5-6 VSEP Vision Analyzer Obstipationsgruppe (rot) und Kontrollgruppe (schwarz) in FzF4	112

12 Erklärung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter durchgeführt. Herr Prof. Dr. med. Fallgatter hat die Methode der VSEP entwickelt und das Thema der Arbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Fallgatter. Die praktische Einarbeitung in die Durchführung der VSEP Methode erfolgte durch die Diplom-Psychologin Frau Katja Hagen und Frau Ramona Täglich. Die Versuchsdurchführungen zur Datenerhebung der VSEP der 1201 Probanden im Zeitraum Frühjahr 2013 bis Frühjahr 2014 erfolgten zu gleichen Anteilen von den Untersuchern Frau Angela Maier und Frau Franziska Harke. Ein geringer Anteil der Datenerhebung der VSEP-Messung wurde in Vertretungsfällen von Frau Katja Hagen, Frau Ramona Täglich und Frau Agnes Kroczeck durchgeführt. Die Eingabe der Daten und die Bewertung der VSEP wurde gemeinsam von Frau Angela Maier und Frau Franziska Harke durchgeführt, nachdem eine Unterweisung durch Frau Katja Hagen stattgefunden hatte. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte eigenständig, nachdem eine Anleitung durch Frau Agnes Kroczeck vorausgegangen war. Die sechs Diagramme der VSEP wurden für den Ergebnisteil von Frau Agnes Kroczeck mit dem Programm Vision Analyzer erstellt und zur Verfügung gestellt. Die Betreuung der Arbeit erfolgte durch Frau Agnes Kroczeck, Frau Katja Hagen und Herrn Dr. med. Florian Metzger. Frau Agnes Kroczeck und Herr Dr. med. Florian Metzger korrigierten das Manuskript und trugen beratend zum Gelingen dieser Arbeit bei. Die Studienkoordination, Rekrutierung und Einbestellung der Probanden erfolgte durch das TREND-Team, insbesondere durch Frau Ulrike Sünkel, Maren Albers und Dr. Bettina Faust. Die umfangreiche Datenerhebung mit den Schwerpunkten zur Erhebung von Risikofaktoren von Neurodegeneration wurde gemeinsam mit den Freunden und Kollegen aus dem TREND-Team durchgeführt und zur Bearbeitung der Fragestellungen zur Verfügung gestellt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten zur Hyposmie, den Mild Parkinsonian Signs und zum Vorliegen von Obstipation untersucht, die von den Kollegen des TREND-Teams hierfür freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurden. „Ich habe die Arbeit selbstständig verfasst, keine als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorgelegten Druckexemplare und die vorgelegte digitale Version sind identisch.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit ergreifen, mich bei den Personen zu bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter, der diese Promotion an seinem Lehrstuhl erst möglich machte und das Thema zur Verfügung stellte. Darüber hinaus war Prof. Fallgatter für jegliche Anliegen immer ansprechbar. Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Katja Hagen und Frau Agnes Kroczeck für die sehr gute Betreuung und für die Korrektur des Manuskripts. Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Florian Metzger für die sehr gute Betreuung, den im hohen Maße wertvollen und konstruktiven Diskurs während der Arbeit am Manuskript und dessen Korrektur. Darüber hinaus möchte ich Frau Ramona Täglich danken für die Betreuung bei der Einarbeitung an der Vagus-Methode, den Studienorganisatoren der TREND-Studie und den Kollegen von TREND für die Zusammenarbeit. Ein besonderer Dank gilt auch meinen Freundinnen und Kolleginnen bei TREND Angela Maier und Anike Binder, durch die auch die Arbeit der Messungen während der Datenerhebung in schöner Erinnerung bleibt.

Für die große Unterstützung in meinem persönlichen Umfeld während der Arbeit an der Promotion danke ich von Herzen meinen Eltern und meinen Freunden. Ein besonderer Dank gilt meinem Lebenspartner, Hendrik Sporys, für die liebevolle Unterstützung und Geduld.