

**Aus dem Zentrum für Neurologie  
Neurologische Universitätsklinik Tübingen  
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Gasser**

**Wann beginnt die Parkinson-Krankheit?  
Retrospektive Epidemiologische Studie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Irene Swid  
aus  
Tschimkent / Kasachstan  
2010**

**Dekan:**

Professor Dr. I. B. Autenrieth

**1. Berichterstatter:**

Frau Professor Dr. D. Berg

**2. Berichterstatter:**

Professor Dr. O. Rieß

## **Widmung**

Meiner Familie, ohne deren Vertrauen und moralische Unterstützung ich meinen beruflichen Weg nicht hätte verwirklichen können.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund</b>	<b>1</b>
1.1. Definition der Parkinson-Krankheit	1
1.2. Ätiopathogenese der Parkinson-Krankheit	3
1.2.1. Genetische Faktoren	4
1.2.2. Umweltfaktoren	5
1.2.3. Pathogenetische Mechanismen von PD	6
1.2.3.1. Fehlfaltung und Aggregation von $\alpha$ -Synuclein	6
1.2.3.2. Mitochondriale Dysfunktion	7
1.2.3.3. Oxidativer Stress	7
1.2.3.4. Störungen des Ubiquitin-Proteasomen-System	8
1.2.3.5. Weitere Pathomechanismen der PD	9
1.2.4. Persönliches Verhalten	9
1.2.4.1. Rauchen	10
1.2.4.2. Ernährung und körperliche Aktivität	10
1.2.5. Soziale Faktoren	12
1.3. Prädiagnostische Phase der PD	13
1.3.1. Zeichen der prädiagnostischen Phase der PD	14
<b>2. Fragestellung</b>	<b>21</b>
<b>3. Methodik</b>	<b>22</b>
3.1. Gesamte Stichprobe	22
3.2. Gruppe der PD-Patienten	22
3.3. Gruppe der Kontrollen	23
3.4. Studiendesign	23
3.5. Fragebogen	24
3.5.1. Demographische Daten und Sozialanamnese von Patienten und Kontrollen	24
3.5.2. Morbus Parkinson in der PD - Gruppe	25

3.5.3. Familienanamnese für neurologische Erkrankungen .....	26
3.5.4. Eigenanamnese von Patienten und Kontrollen .....	26
3.5.4.1. Körperliche Aktivitäten und Gewichtsveränderungen .....	26
3.5.4.2. Ernährungsgewohnheiten .....	27
3.5.4.3. Genussmittel .....	28
3.5.4.4. Gefahrenstoffe und Medikamente .....	29
3.5.4.5. Vorerkrankungen .....	30
3.5.5. Prädiagnostische Phase .....	30
3.5.5.1. Prämotorische Symptome .....	30
3.5.5.2. Frühmotorische Symptome .....	32
3.6. Statistische Analyse .....	32
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
4.1. Zusammensetzung der Stichprobe .....	35
4.2. Demographische Daten und Sozialanamnese .....	35
4.3. Beschreibung der Parkinson-Krankheit der PD-Gruppe .....	39
4.3.1. Dauer der Parkinson-Krankheit bei der PD-Patienten .....	40
4.4. Dominante Hand .....	40
4.5. Familienanamnese für neurologische Erkrankungen .....	41
4.6. Eigenanamnese .....	43
4.6.1. Körperliche Aktivitäten und Gewichtsveränderungen .....	43
4.6.2. Ernährung .....	44
4.6.2.1. Getränke .....	44
4.6.2.2. Rotes Fleisch .....	44
4.6.2.3. Obst und Gemüse .....	45
4.6.2.4. Schokolade und andere Süßigkeiten .....	45
4.6.3. Genussmittel .....	49
4.6.4. Gefahrenstoffe und Medikamente .....	50
4.6.5. Vorerkrankungen .....	52
4.7. Prädiagnostische Phase .....	54
4.7.1. Häufigkeit der Symptome .....	54
4.7.2. Anzahl der prädiagnostischen Symptome bezogen auf das Alter	

beim Auftreten der Symptome .....	57
4.7.3. Häufigkeit der prämotorischen Symptome .....	58
4.7.4. Häufigkeit der frühmotorischen Symptome .....	62
4.7.5. Mittleres Alter der PD-Patienten/Kontrollen beim Auftreten prädiagnostischer Symptome .....	64
4.7.6. Dauer der Symptome in der PD-Gruppe .....	69
4.7.7. Dauer der prämotorischen Symptome detailliert .....	70
4.7.8. Übersicht der Dauer prädiagnostischer Symptome .....	74
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>78</b>
5.1. Demographische Daten und Sozialanamnese .....	78
5.2. Dauer der Parkinson-Krankheit der PD-Gruppe .....	80
5.3. Handdominanz und Seitenbetonung der PD .....	80
5.4. Familienanamnese für neurologische Erkrankungen .....	81
5.5. Eigenanamnese .....	82
5.5.1. Körperliche Aktivitäten und Gewichtsveränderungen .....	82
5.5.2. Ernährung .....	83
5.5.2.1. Getränke .....	83
5.5.2.2. Rotes Fleisch .....	83
5.5.2.3. Obst und Gemüse .....	84
5.5.2.4. Schokolade und andere Süßigkeiten .....	84
5.5.3. Genussmittel .....	84
5.5.4. Gefahrenstoffe und Medikamente .....	85
5.5.5. Vorerkrankungen .....	86
5.6. Prädiagnostische Phase .....	87
5.6.1. Häufigkeit der prädiagnostischen Symptome .....	87
5.6.2. Häufigkeit der prämotorischen Symptome .....	88
5.6.3. Häufigkeit der frühmotorischen Symptome .....	91
5.6.4. Mittleres Alter der PD-Patienten/Kontrollen beim Auftreten prädiagnostischer Symptome .....	91
5.6.5. Dauer der prädiagnostischen Symptome in der PD-Gruppe .....	92
5.6.6. Reihenfolge des Auftretens prädiagnostischer Symptome im	

Vergleich zu dem Schema nach Braak.....	94
5.6.7. Schlussfolgerung.....	96
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>98</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>100</b>
7.1. Fragebogen „Epidemiologische Daten bei Morbus Parkinson“ .....	100
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>107</b>
<b>9. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>117</b>

# 1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

## 1.1. Definition der Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson, Parkinson's disease (PD)) ist eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, deren motorische Symptome durch eine Veränderung des extrapyramidal-motorischen Systems hervorgerufen werden. Ursache der motorischen Symptome ist die Degeneration von melaninhaltigen, dopaminproduzierenden Zellen in der Substantia nigra. Der Mangel an Dopamin führt letztlich zu der Verminderung der aktivierenden Wirkung der Basalganglien auf die Großhirnrinde. Die Krankheit ist durch die vier motorischen Kardinalsymptome: Bradykinesie, Rigor, Tremor und posturale Instabilität gekennzeichnet (Thümler, 2002). Es sind darüber hinaus aber noch weitere dopaminerge, noradrenerge und serotoninerge Gehirnregionen beeinträchtigt und die Symptomatik beschränkt sich nicht nur auf das motorische System (Hirsch et al., 2003; Jellinger, 1991).

Bei der Parkinsonerkrankung wurden charakteristische, aber nicht spezifische eosinophile Einschlusskörper, so genannte Lewy-Körperchen (LK), mit einem dichten Kern umgeben von filamentartigen Strukturen, im Zytoplasma der Neurone gefunden. Diese LK sind anomale Proteinaggregate (Hauptbestandteil -  $\alpha$ -Synuklein). Der genaue Zusammenhang mit der Neurodegeneration ist noch nicht bekannt. Es scheint so zu sein, dass nicht die Lewy-Körperchen selbst, sondern eher die bei deren Bildung in einer Vorstufe entstehenden Protofibrillen für einen toxischen Effekt verantwortlich sind, wodurch die Bildung des Neurotransmitters Dopamin verringert wird und es zum vorzeitigen Zelltod und somit zu den typischen Parkinson-Symptomen kommt (Gibb et al., 1988; Braak et al., 2000, 2000a). Die LK werden als neuropathologische Marker von Zytoskelettveränderungen angesehen. Es wird sowohl eine neurodegenerative als auch eine neuroprotektive Rolle der LK in der Pathogenese der PD diskutiert. Von Bedeutung ist, dass LK auch in anderen Bereichen des Nervensystems gefunden wurden (Beyer et al., 2009; Braak et al., 2002). Die Neurodegeneration und das Auftreten von LK zeigen nach der auf vielen post mortem Untersuchungen basierenden Hypothese von Braak et al. im Verlauf der Erkrankung (vor und wäh-

rend des Auftretens motorischer Symptome) eine charakteristische Progression und treten zunächst in der Medulla oblongata auf, breiten sich dann über den Hirnstamm, den Bulbus olfactorius und das Mittelhirn zunächst in mesokortikale Areale (Hippocampus) aus und greifen dann auf neokortikale Areale über (Braak et al., 2002, 2003, 2006).

„Die ganze Verlangsamung und eine maskenhaft erstarrte Mimik sind wie eine dicke Glasscheibe, die sich zwischen das Selbst und die Umwelt schiebt. Ich meinerseits muss sehr viel Kraft aufbringen, um die Isolation hinter Glas zu durchdringen, wenn ich mich der Welt bemerkbar machen will...“ Mit diesen Worten schildert ein anonymes Parkinson-Krankes in seiner Geschichte „Sonde im Kopf“ in der Zeitung DIE ZEIT seine Krankheit (Zeit, 2005).

Ein Krankheitsbild mit Zittern der Hände, körperlicher Steifheit und Verlust der Beweglichkeit wurde bereits in alten ayurvedischen Schriften um 1000-1500 v. Chr. beschrieben (Thümler, 2002). In der Literatur darauffolgender Jahrhunderte finden sich wiederholt Beschreibungen der Symptome, insbesondere des Tremors, z.B. bei Hippokrates, Galen, de la Boë. Namensgeber für die Erkrankung war der Londoner Arzt, Apotheker und Paläontologe James Parkinson (1755 -1824). Er veröffentlichte im Jahre 1817 eine Abhandlung mit dem Titel: "An Essay on the Shaking Palsy", zu Deutsch: "Eine Untersuchung über die Schüttellähmung", in der er mit scharfer Beobachtungsgabe die wichtigsten Symptome der Krankheit als Erster treffend beschrieb. Der Name Parkinson-Erkrankung wurde erstmals von dem französischen Nervenarzt Jean Marie Charcot 1884 nach ihrem Erstbeschreiber benutzt (Thümler, 2002).

Die Parkinson-Krankheit kommt in unterschiedlichen Varianten vor. Sind keine klar definierbaren Ursachen für den Zelluntergang erkennbar und finden sich vor allem zu Beginn der Erkrankung nicht die Leit-Symptome, die über das extrapyramidal motorische System hinausgehen (atypische Parkinsonsyndrome), spricht man von einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) oder primären Morbus Parkinson, der am häufigsten (70 - 80 %) auftritt (Thümler, 2002). Diese Parkinson-Form wird in der vorliegenden Arbeit besprochen. Davon werden Parkinson-Syndrome abgegrenzt, bei denen die Ursache der Krankheitsentste-

hung bekannt ist. Man spricht hier von sekundärem oder symptomatischem Parkinson-Syndrom (Thümler, 2002).

Ein Überblick über die epidemiologischen Daten weltweit zeigt, dass die Parkinson-Krankheit in allen Ländern, in denen entsprechende Studien durchgeführt wurden, in allen ethnischen Gruppen zu finden ist und bei Männern und Frauen annähernd gleich häufig vorkommt (de Lau et al., 2004; De Rijk M, 1997), wobei Männer etwas häufiger betroffen sind (Wooten et al., 2004).

Die Prävalenz in der europäischen Gesamtbevölkerung, laut zahlreichen Studien mit verschiedenen Erhebungsmethoden, liegt zwischen 65,6 und 12.500 pro 100.000 Einwohner (Übersichtsarbeiten von Campenhausen et al., 2005). Der Vergleich der Prävalenz der Parkinson-Krankheit (PD) in verschiedenen europäischen Ländern ist schwierig, da die Erhebungsmethoden in den verschiedenen Studien und der Altersstruktur der Bevölkerung weitgehend unterschiedlich sind. In Deutschland sind etwa 250.000 von der Parkinson-Krankheit betroffen (Höglinger, 2008). Die Dunkelziffer ist allerdings sehr hoch, weil oft keine entsprechende Diagnose gestellt oder der Patient nicht erfasst wurde.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Morbus Parkinson liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Die Prävalenz für über 65-Jährige in Europa ist 1,8 pro 100 Einwohner. Danach nimmt die Prävalenz mit steigendem Alter (bis 2,6 pro 100 Einwohner für die 85 bis 89-Jährigen) zu (Rijk et al., 2000).

Durch die Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung ist in Zukunft mit einer weiter steigenden Zahl von Patienten zu rechnen (DGN, 2008; Hirtz et al., 2007). Die wachsende Zahl der von dieser chronischen Erkrankung Betroffenen stellt eine starke soziale, medizinische und gesellschaftliche Herausforderung für die Gesellschaft dar.

## **1.2. Ätiopathogenese der Parkinson-Krankheit**

Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung sind immer noch unvollständig aufgeklärt. Genetische, molekularbiologische und biochemische Untersuchunge-

gebnisse deuten auf multifaktorielle Ursachen für PD (Gorell et al., 1997; Gorrell et al., 1996).

Einflüsse von Alter, Genetik und Umwelt erhöhen das PD-Risiko, da sie pathogenetische Mechanismen aktivieren können, die zum progressiven Zelltod dopaminergener Neurone führen (Jenner, 1998; Bowling und Beal, 1995). Zu diesen molekularen Mechanismen gehören vor allem oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion, Proteinfehlfaltung- und aggregation und inflammatorische Prozesse (Betarbet et al, 2002; Gandhi und Wood, 2005). Die mit steigendem Alter exponentiell zunehmende Prävalenz der PD (s. Kap. 1.1) ist unumstritten und gibt Hinweise auf einen altersabhängigen Anstieg neuronaler Suszeptibilität gegenüber neurotoxischer Faktoren (Le Couteur et al., 2002).

Die verschiedenen ätiologischen Faktoren und pathogenetischen Mechanismen sind eng miteinander verbunden und können die Nervenzelle in einen Circulus vitiosus führen. Daher ist von großer Bedeutung, dass die degenerativen Veränderungen möglichst frühzeitig diagnostiziert werden, um dann mit krankheitsmodulierenden, wenn möglich sogar neuroprotektiven, Therapieansätze in den Krankheitsverlauf eingreifen zu können.

### **1.2.1. Genetische Faktoren**

Die Parkinson-Krankheit wurde lange Zeit als nicht genetische Erkrankung klassifiziert. Da mehrere epidemiologische Untersuchungen eine signifikante Häufung von sekundären Fällen in Familien von Patienten mit PD nachweisen konnten, ist eine Beteiligung genetischer Faktoren an der Ätiopathogenese auch des idiopathischen (d.h. nicht monogenetisch bedingten) Parkinson-Syndroms heute unumstritten (Vierregge, 1995; De Michele et al., 1996; Marder et al., 1996; Zorzon et al., 2002; Gasser, 2005).

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand wird davon ausgegangen, dass dem IPS eher eine polygenetische Determinierung zugrunde liegt, welche mit multifaktoriellen exogenen Risikofaktoren interagiert und zu einer erhöhten Empfänglichkeit gegenüber der Erkrankung führt (Barbeau A et al. 1984; Scott et al., 2001; Greenamyre et al., 2001).

Darüber hinaus existieren monogenetische Parkinsonerkrankungen, d.h. Erkrankungen, die mit Mutationen in einzelnen Genen assoziiert sind und in den betreffenden Familien kosegregieren. Es ist mittlerweile gelungen, 13 Genorte (PARK1-13) zu kartieren, sowie 6 Gene zu identifizieren: Parkin, LRRK2, DJ-1, PINK-1, Multiplikation oder Deletion von  $\alpha$ -Synuclein, UCLH-1, die eine kausale Rolle in der Pathogenese spielen (Gasser, 1998; Gasser, 2005). Bislang identifizierte Gene kodieren Proteine, die im Rahmen der Ubiquitin-vermittelten Proteindegradation oder intrazytoplasmatischen Proteinaggregation eine Rolle spielen ( $\alpha$ -Synuclein, Parkin, Ubiquitin C-terminale Hydrolase) (Schulz, 2005) bzw. eine wichtige Rolle im Metabolismus der Mitochondrien einnehmen (Palacino et al., 2004; Canet-Avilés et al., 2004; Valente et al., 2004).

### **1.2.2. Umweltfaktoren**

Nach der Entdeckung des Neurotoxin MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydro-Pyridin), welches als Nebenprodukt bei der Drogenherstellung entsteht und beim Menschen ein Parkinson-Syndrom auslösen kann (Langston et al., 1983; Gerlach et al., 1996; Thümler, 2002), wird nach verschiedenen Stoffgruppen gesucht, die aufgrund chemischer Eigenschaften Ähnlichkeit mit MPTP besitzen und das Risiko an PD zu erkranken beeinflussen. Zu solchen Stoffen gehören z.B. Pestizide, Herbizide und Schwermetalle.

Schwermetalle (Mangan, Blei, Quecksilber), Lösungsmittel, Pestizide, Industriechemikalien (Kohlenmonoxid, Schwefelkohlenstoff) können möglicherweise das Parkinson-Syndrom induzieren (Ben-Shlomo, 1997). Mehrere Studien belegen, dass eine langjährige Exposition des Schwermetalls Mangan (Bergarbeiter, Mitarbeiter von Batteriefabriken) das PD-Risiko erhöhen kann (Gorell et al., 1997; Gorrell et al., 1996; Huang et al., 2006; Powers et al., 2003). Es werden pro- und antioxidative Mangan-Eigenschaften diskutiert (HaMai and Bondy, 2004).

PD-Patienten berichten auch über wesentlich häufiger direkte berufliche Anwendung von Schädlingsbekämpfungsmitteln (Herbiziden und Insektiziden) als die Gesunden (Gorell et al., 1997; Gorrell et al., 1996). Die Exposition mit Lösungsmitteln, Pestiziden, Holzschutzmitteln, Abgasen und Kohlenmonoxid war bei PD-Patienten signifikant häufiger als bei Kontrollen (Seidler et al., 1996). Es gibt

aber auch andere Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Exposition von Pestiziden bzw. Herbiziden, landwirtschaftlichen Arbeiten und PD festgestellt haben (Taylor et al., 1999).

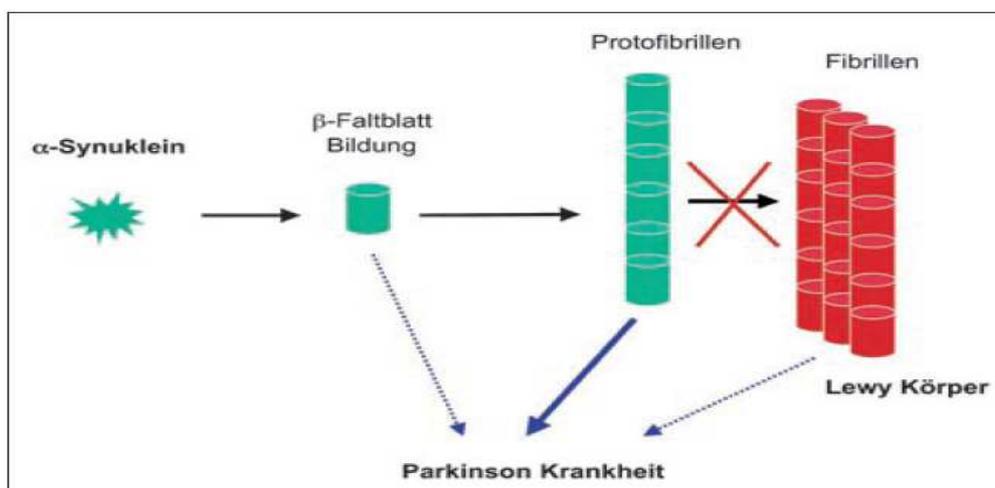
### 1.2.3. Pathogenetische Mechanismen von PD

#### 1.2.3.1. Fehlfaltung und Aggregation von $\alpha$ -Synuclein

Eines dieser oben genannten Gene ist  $\alpha$ -Synuclein (Genort Park 1), welches für das gleichnamige Protein kodiert.  $\alpha$ -Synuclein ist ein wesentlicher Bestandteil der für das PD typischen intrazellulären Proteinablagerungen, der Lewy-Körperchen, in der Substantia nigra (Spillantini et al., 1997; Sherer et al., 2001) und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der synaptischen Vesikelgröße und Dopaminspeicherung. Darüber hinaus beeinflusst es die Funktion des Dopamintransportes (Murphy et al., 2000).

Durch Genmutation, Umwelteinflüsse oder oxidativen Stress (s. Kap. 1.2.3.3) nimmt das nativ ungefaltete  $\alpha$ -Synuclein eine  $\beta$ -Faltblattstruktur an (s. Abbildung 1), bildet toxische Protofibrillen, die zu Fibrillen aggregieren und sich intrazellulär ablagern und so Lewy-Körper bilden (Conway et al., 1998, 2001; Be-tarbet et al., 2000).

**Abbildung 1:** Fehlfaltung und Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein (Schulz, 2005)



### **1.2.3.2. Mitochondriale Dysfunktion**

Es gibt Umweltneurotoxine, wie z.B. MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydro-Pyridin), die ein Enzym der mitochondrialen Atmungskette, das als Komplex I (NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase) bezeichnet wird, hemmen (oxidative Phosphorylierung) (Heikkilä et al., 1985). Eine Reduktion der Aktivität des Komplex I (ca. 30 %), der eine wichtige Rolle in der Energieversorgung der Zellen spielt, wurde wiederholt in der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten nachgewiesen (Schapira et al., 1990; Schulz und Beal, 1994). Die Inhibition des Komplexes I führt zu einer verminderten Synthese des energietragenden Adenosin-Triphosphat (ATP), welches für die Proteinfaltung und den proteasomalen Protein-Abbau benötigt wird und zu einer Schädigung des Zellmembranpotenzials. Diese Vorgänge scheinen bei der Ausbildung Lewy-Körperchen-ähnlicher intraneuraler Filamente und dem Untergang dopaminergener Neurone eine wichtige Rolle zu spielen (Betarbet et al., 2000; Fornai et al., 2005).

Biochemische und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass Mutationen in bestimmten Genen bei der Parkinson-Erkrankung (Parkin, PINK 1, DJ-1) in direktem Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der mitochondrialen Homöostase stehen (Palacino et al., 2004; Canet-Avilés et al., 2004; Valente et al., 2004).

### **1.2.3.3. Oxidativer Stress**

Als wichtiger Mechanismus in der Pathogenese des PD wird auch oxidativer Stress angesehen (Jenner, 1998; Sherer et al., 2001). Darunter wird die oxidative Schädigung von Nervenzellen bei PD durch hochreaktive instabile Sauerstoffverbindungen (ROS, reactive oxygen species) verstanden, die im physiologischen Stoffwechsel des Gehirns entstehen und rasch entgiftet werden (Halliwell, 2001).

Zu ROS zählen Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ), das u.a. bei der Dopaminmetabolisierung über die Monoaminoxidase (MAO) entsteht (Jenner, 1996) und sogenannte freie Radikale (Superoxid-Radikal, Hydroxyl-Radikal und Stickstoffmonoxid), die sich durch ein oder mehrere ungepaarte Elektronen auszeichnen und daher sehr reaktionsfreudig sind (Halliwell, 1992).

Die oben genannten Radikale können Proteine und Lipide in der Zellmembran oxidieren, Schäden an der Desoxyribonukleinsäure (DNA), mitochondriale Defekte sowie apoptotische Mechanismen auslösen (Bowling und Beal, 1995; Koutsilieri et al., 2002).

Der oxidative Stress erhöht einerseits die Fehlfaltung und Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein (Caughey und Lansbury, 2003) und blockiert andererseits die positive Wirkung von Parkin (Kahle et al., 2002), was zur intrazellulären Ablagerung unlöslicher Proteine führt.

Am Abbau von ROS sind die zelleigenen Antioxidantien (Glutathion, Superoxid-dismutase (SOD), Vitamin E, Vitamin C) beteiligt, die zum wichtigsten Zellschutzsystem gehören (Halliwell, 2001).

Es gibt Hinweise, dass bei Parkinson-Patienten die normalen Entgiftungsmechanismen des Körpers gestört sind und die schädlichen Stoffe nicht mehr in ausreichendem Maße abgebaut werden können (Jenner, 1998). Bei oxidativem Stress herrscht also ein Ungleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien zugunsten ersterer vor, was v.a. durch vermehrte Radikalbildung bedingt ist. (Halliwell, 2001).

Außer der Bildung von  $H_2O_2$  (s.o.) trägt der Dopaminstoffwechsel selbst auch zur Bildung weiterer toxischer ROS bei, z.B. zytotoxische Semichinone und Superoxid-Radikal (Spencer et al., 1998; Zoccarato et al., 2005).

#### **1.2.3.4. Störungen des Ubiquitin-Proteasomen-System**

Durch den Nachweis des Proteins  $\alpha$ -Synuclein und den Bestandteilen des Proteasom-Stoffwechsels (Ubiquitin) in den Lewy-Körperchen von PD-Patienten wurde ein Zusammenhang zwischen dem Ubiquitin-Proteasom-System und der Pathogenese der PD hergestellt (Kahle, 2004). Im physiologischen Zellstoffwechsel werden falsch gefaltete oder geschädigte Proteine durch eine Ubiquitin-abhängige Proteolyse zu Peptid-Fragmenten und Aminosäuren abgebaut (Takahashi et al., 2003). Die Mutationen im Parkin-Gen führen zu einer verminderten Ubiquitinierung und zu einem Funktionsverlust des Ubiquitin-Proteasom-Systems. Die proteasomale Aktivität ist in der Substantia nigra von PD-Patienten reduziert (McNaught et al., 2001).

Man nimmt an, dass durch die Anhäufung dieser falschgefalteten, zur Aggregation neigenden Proteine (z.B.  $\alpha$ -Synuclein) und/oder krankheitsbedingt durch Mutation des Parkin-Gens das Ubiquitin-Proteasomen-System überfordert ist und deshalb die Bildung von Lewy-Körperchen induziert wird (Shimura et al., 2000; Petrucelli et al., 2002).

#### **1.2.3.5. Weitere Pathomechanismen der PD**

Zur Degeneration der Nervenzelle können auch toxische Effekte, die mittels des Neurotransmitters Glutamat hervorgerufen werden, bei Übererregung eines postsynaptischen Neurons (**Exzitotoxizität**), führen. Die pathologische Rezeptoraktivierung durch Glutamat führt zum Kalzium-Einstrom in die Zelle und zur Verschiebung der intrazellulären Kalzium-Homöostase. Kalzium führt durch Induktion von Enzymen zu Proteinabbau, mitochondrialer Dysfunktion und Erzeugung von ROS (Hardingham und Bading, 2003).

In der Pathogenese der PD scheinen auch die **inflammatorischen Prozesse** eine Rolle zu spielen. Es wird aber angenommen, dass es sich eher um sekundäre Reaktion auf bereits stattfindende Neurodegeneration handelt, die schädliche Ereignisse in der Nervenzelle (z. B. oxidativer Stress, Apoptose und Nekrose) auslöst und zur Progression der Erkrankung führt (Hirsch und Hunot, 2009). Insgesamt scheinen die verschiedenen Pathomechanismen in Wechselbeziehung zu stehen: Verschiedene pathogenetische Mechanismen der PD können **apoptotische und nekrotische Prozesse** (Zelltod) im neuronalen Gewebe mit inflammatorischer Reaktion auslösen (Leist et al., 1999; Yakovlev und Faden., 2004).

#### **1.2.4. Persönliches Verhalten**

Neben der genetischen Prädisposition und verschiedenen Umweltfaktoren kann auch das persönliche Verhalten, wie Rauchen, Ernährungsgewohnheiten (Gaenslen et al., 2008), körperliche Aktivitäten, das Risiko an PD zu erkranken, beeinflussen.

#### 1.2.4.1. Rauchen

Offensichtlich kann ausgerechnet das Rauchen das Risiko der PD senken (Dick et al., 2007).

Es wurde festgestellt, dass Rauchen eine dosisabhängige „Schutzwirkung“ bei Morbus Parkinson hat (Tanner et al., 1989; Gorell et al., 1999). Zusätzlicher Alkoholkonsum hob die beschriebenen Vorteile umso mehr auf, je ausgeprägter er war (Gorell et al., 1999). Denkbar ist, dass in Zigaretten protektive Substanzen enthalten sind, die entweder die Zellen und ihre Prozesse direkt schützen oder (indirekt) den Effekt toxischer Stoffe abschwächen, vor allem durch Hemmung der Monoaminoxidase-B (MAO-B) (Castagnoli and Murugesan, 2004). Rauchen scheint aber das Fortschreiten der PD-Krankheit nicht zu beeinflussen, was darauf hindeutet, dass Rauchen keine wichtige neuroprotektive Wirkung bei Patienten mit bereits diagnostiziertem PD hat (Alves et al., 2004; Gorell et al., 1999).

#### 1.2.4.2. Ernährung und körperliche Aktivität

In der letzten Zeit wurde auch ein neuroprotektiver Einfluss von **Kaffee** berichtet. (Hancock et al., 2007; Ross et al., 2000a; Ross et al., 2000b). Daten aus einer großen prospektiven Studien zeigten, dass das PD-Risiko zwei- bis dreimal größer für Nicht-Kaffee-Trinker war, und, dass der Verbrauch von 1 bis 2 Tassen Kaffee pro Tag oder Koffein aus Nicht-Kaffee-Quellen das Risiko von PD reduziert (Ascherio et al., 2003; Ascherio et al., 2001; Tan et al., 2003).

Eine mögliche schützende Wirkung von Kaffee könnte im Zusammenhang mit der Tatsache gesehen werden, dass Koffein antagonistisch auf den Adenosin-Rezeptor wirkt und dopaminartige Effekte hat (Ross et al., 2000a). Eine retrospektive epidemiologische Studie zeigte, dass ein weiterer Inhaltsstoff des Kaffees - Niacin, die neuroprotektive Wirkung von Kaffee erklären könnte (Hellenbrand et al., 1996a; Hellenbrand et al., 1996b; Ueki and Otsuka, 2004).

Eine Studie in China zeigte eine dosisabhängige schützende Wirkung von **Tee** für die Parkinson-Krankheit (Tan et al., 2003). Ein Konsum von 3 Tassen Tee pro Tag über 10 Jahre würde das Risiko von PD um ca. 28 % reduzieren. Die

Forscher haben festgestellt, dass die Substanz Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in grünem Tee wahrscheinlich den Prozess der krankhaften Eiweißablagerungen bei Parkinson beeinflussen kann (Lewerin et al., 2003; Mandel et al., 2004). Die Substanz EGCG bindet sich direkt an die noch ungefalteten Eiweiße und verhindert damit, dass durch Fehlfaltung schädliche Ablagerungen entstehen (Weinreb et al., 2004).

Eine große Anzahl von epidemiologischen Studien und klinischen Berichten bietet Hinweise, dass der tägliche Konsum bestimmter **Lebensmittel** sich auf die Entstehung der Parkinson-Krankheit auswirken kann, auch wenn die Ergebnisse der zumeist retrospektiven Studien unterschiedlich sind (Gaenslen et al., 2008).

Nach einem langzeitigen Verbrauch von Produkten, die hohe Mengen an **Vitamin E** enthalten (z.B. Öl, Butter, Eier), wurde eine signifikante Senkung des Risikos für die PD festgestellt (Butterfield et al., 1993; Golbe et al., 1988; Golbe et al., 1990; Zhang et al., 2002), was durch die mögliche antioxidative Wirkung von Vitamin E erklärt werden kann.

Personen, die mit ihrer Nahrung eine größere Menge an **Eisen** zu sich nehmen, haben vermutlich ein höheres Risiko an PD zu erkranken, was ein potenzieller Risiko-Faktor für PD sein kann (Powers et al., 2003).

Viele retrospektive Studien beschreiben, dass PD-Patienten viele Jahre vor Beginn der Parkinson-Krankheit mehr **Süßigkeiten, Schokolade**, gesüßte Getränke, Desserts, Backwaren essen (Abbott et al., 2003; Hellenbrand et al., 1996b; Duan et al., 2003; Duan and Mattson, 1999; Holmer et al., 2005; Maswood et al., 2004; Mattson, 2003). Es ist jedoch nicht klar, ob es sich hierbei um einen relevanten Faktor in der Pathogenese handelt, oder aber der vermehrte Bedarf an Kohlenhydraten bereits Ausdruck des vorhandenen (klinisch noch nicht zu diagnostizierenden) Krankheitsgeschehens ist. Trotz der höheren Kalorienzufuhr verlieren die Patienten im Verlauf der Erkrankung an **Gewicht** (Chen et al., 2003). Die Ursache der fehlenden Gewichtszunahme, trotz der höheren Kalorienzufuhr, liegt möglicherweise an einem Defekt in der Energie-

Erzeugung, der möglicherweise zu einer Überlastung des antioxidativen Systems und zu der Progression der Neurodegeneration führen kann (Logroscino and Mayeux, 1997).

Ferner zeigen Studien, dass regelmäßige **körperliche Aktivität** (Sport, Krankengymnastik, Tanzen) das PD-Risiko verringert (Thacker et al., 2008).

### **1.2.5. Soziale Faktoren**

In der internationalen Literatur gibt es Hinweise, dass verschiedene soziale Faktoren wie Ausbildung, Beruf, Lebensort, Anzahl der Kinder, eine Rolle für die Entwicklung der Parkinson-Krankheit spielen können (Frigerio et al., 2005). Einschränkend muss gesagt werden, dass es sich zum Teil um widersprüchliche Ergebnisse handelt, dass zum Teil nur kleine Gruppen von Menschen untersucht wurden und dass die Erhebungen sehr unterschiedlich sind. Dennoch sollen hier exemplarisch einige Studienergebnisse erwähnt werden, um die multifaktorielle Genese der Parkinsonerkrankung zu unterstreichen und unterschiedliche Forschungsansätze aufzuzeigen.

Personen mit Hochschulbildung (> 9 Jahren Ausbildung) haben ein größeres PD-Risiko als Personen mit Berufsausbildung und schwerer körperlicher Tätigkeit (Frigerio et al., 2005).

Wissenschaftler einer Studie kamen auch zu dem Ergebnis, dass Personen (Krankenschwestern), die im Wechselschichtsystem mit regelmäßigen (ca. 15 Jahre und mehr) Nachtdiensten tätig sind, im Vergleich zu ihren Kolleginnen, die nur im Tagdienst arbeiten, ein um 50 Prozent niedrigeres Parkinson-Risiko aufweisen (Chen H et al 2006), was in gewissem Widerspruch zu der Tatsache steht, dass Schichtdienst eine Belastung für den ganzen Körper und somit auch für das Gehirn ist und zu einer Vielzahl von Erkrankungen führen kann.

Verschiedene Studien haben bestätigt, dass die Einwohner ländlicher Gebiete häufiger an Parkinson-Krankheit erkranken als Stadtbewohner (Ben-Shlomo, 1997; Butterfield et al., 1993; Tanner et al., 1989).

In zwei Studien wurde gesehen, dass männliche PD-Patienten signifikant mehr Kinder haben als gleichaltrige gesunde Personen (Frigerio et al., 2007; Paganini-Hill, 2001). Inwieweit hier Persönlichkeit, Lebensstil, etc. eine Rolle spielen ist noch nicht geklärt.

Insgesamt müssen einige dieser Assoziationen also mit Vorsicht interpretiert werden. Wichtig erscheint an dieser Stelle jedoch, dass die verschiedensten Aspekte des Lebens mit einer vermehrten Krankheitsentstehung in Zusammenhang gebracht werden.

### **1.3. Prädiagnostische Phase der PD**

Klinisch wird ein Parkinsonsyndrom manifest, wenn 50 - 60 % der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra untergegangen sind bzw. der striatale Dopamingehalt um 70 - 80 % vermindert ist (Fearnley and Lees, 1991; Schulz et al., 2004; Schulz, 2007 und 2008). Das Gehirn ist dadurch nicht mehr in der Lage, die Bewegungsfunktion in vollem Umfang zu steuern (Fearnley and Lees, 1991).

Auch im Rahmen natürlicher Alterungsvorgänge kommt es zum Verlust nigraler Neuronen und zur Reduktion des striatalen Dopamingehaltes in einem Ausmaß von etwa 4 - 7 % pro Lebensdekade, jedoch ohne dass die für das Auftreten eines Parkinsonsyndroms kritische Schwelle erreicht wird (Fearnley and Lees, 1991; Übersicht bei Pahwa R., 1995; Schulz et al 2004). Diese Beobachtung führte zu der Hypothese, dass es sich bei der Parkinson-Krankheit um einen über das Maß physiologischer Alterungsvorgänge hinausgehenden, möglicherweise mehrere Dekaden dauernden, Degenerationsprozess handelt (Koller, 1992).

Die von Braak und seinen Kollegen vorgeschlagene Theorie aufsteigender Ausbreitung der Neurodegeneration zeigt, dass der Großteil der Neurodegeneration schon in einer prädiagnostischen Phase stattfindet (Braak, Del Tredici et al. 2003; Przuntek, Muller et al. 2004) und erklärt auch das zusätzliche Auftreten olfaktorischer, autonomer, kognitiver und psychischer Störungen. Diese Phase zwischen dem Beginn der Neurodegeneration und der Manifestation der

motorischen Krankheits-Symptome wird auch prämotorischer Zeitraum oder prädiagnostische Phase der Parkinson-Krankheit genannt (Horstink and Morrish, 1999; Koller, 1992; Koller et al., 1991).

Die Dauer dieser prädiagnostischen Neurodegenerationsphase wird von verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich lang (4 bis > 30 Jahre vor der Diagnose) geschätzt (Fearnley and Lees, 1991; Gonera et al., 1997; Lees, 1992; Scherman et al., 1989). Einige Studien zeigen eine lange Latenz-Pathogenese der Neurodegeneration bei der PD von ca. 40 - 50 Jahren (Vingerhoets et al., 1994). Mittels der funktionellen Bildgebung ((<sup>18</sup>F-DOPA) Positronen-Emissions-Tomographie (PET)) hat man ausgerechnet, dass die prädiagnostische Phase möglicherweise 2,8 - 6,5 Jahre dauert (Morrish et al., 1998).

Nachfolgend werden in dieser Arbeit drei Phasen der sehr frühen PD unterschieden:

- eine **prädiagnostische Phase** - ein Zeitraum vom Auftreten der ersten unspezifischen Symptome von PD bis zur Diagnosestellung;
- eine **prämotorische Phase** - ein Zeitraum vom Auftreten der ersten unspezifischen Symptome von PD bis zu ersten leichten motorischen Zeichen;
- eine **frühmotorische Phase** - ein Zeitraum vom Auftreten der ersten leichten motorischen Symptome von PD bis zur Diagnose.

### **1.3.1. Zeichen der prädiagnostischen Phase der PD**

Da die Parkinson-Krankheit schleichend beginnt und die ersten motorischen Symptome erst nach Jahren des degenerativen Prozesses manifest werden, wurde in den letzten Jahren vermehrt nach Merkmalen gesucht, die schon im symptomfreien Stadium auf die bevorstehende Erkrankung hinweisen können. In der internationalen Literatur wird eine Reihe von Zeichen oder so genannten Biomarkern diskutiert, die ein erhöhtes Risiko für PD-Erkrankung darstellen sollen (Übersichtsarbeiten (Berg, 2008). Einige von ihnen treten viele Jahre vor der Krankheit auf.

Dazu gehören die folgenden Symptome, die nachfolgend noch ausführlicher erläutert werden, z.B.:

- olfaktorische Dysfunktion (Riechstörungen)
- autonome Dysfunktion: Obstipation, Schluckstörungen (Dysphagie) und vermehrter Speichelfluss (Hypersalivation), orthostatische Hypotonie, vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose), vermehrte Talgproduktion (Seborrhoe), Blasenentleerungsstörungen, erektile Dysfunktion usw.
- allgemeine Schlafstörungen: Ein-/Durchschlafstörungen
- Zeichen der REM-Schlafstörungen (REM = Rapid Eye Movement): Sprechen und Schreien im Schlaf, unwillkürliche Bewegungen im Schlaf, Alpträume oder lebhaftere Träume
- psychische Störungen: depressive Verstimmung, Angststörungen, Antriebsminderung
- Sehstörungen: Farbsehschwäche, visuelle Wahrnehmungsstörungen
- kognitive Störungen: Wortfindungsstörungen, Vergesslichkeit, Denkverlangsamung, räumliche Wahrnehmungsstörungen.

Das Auftreten von dieser Zeichen, vor dem Auftreten einer klinisch manifesten motorischen Dysfunktion bei PD-Patienten, scheint in Einklang mit der von Braak und Kollegen vorgeschlagenen Hypothese, dass der pathologische Prozess bei der Parkinson-Krankheit extranigral im unteren Hirnstamm, der u.a. den dorsalen motorischen Kern des N. glossopharyngeus sowie N.vagus beinhaltet und dem Bulbus olfactorius beginnt und dann allmählich bis zum Mittelhirn (Substantia nigra) aufsteigt (Braak et al., 2003). Die genannten Symptome sind daher Zeichen einer schon beginnenden Neurodegeneration, die aber noch nicht den Ausmaß erreicht hat, dass für die Manifestation der typischen motorischen Symptome nötig ist (Berg, 2008; Poewe, 2008).

Ein Großteil (mehr als 50 %) der PD-Patienten haben noch vor der Diagnosestellung in der prämotorischen Phase eine **olfaktorische Dysfunktion** (Henderson et al., 2003; Kranick and Duda, 2008). Mehrere Studien beschreiben,

dass bei vielen Neuerkrankten die Geruchsfunktion bereits erheblich beeinträchtigt ist (Tissingh et al., 2001), oder dass die Riechstörungen innerhalb eines Jahres nach der Diagnose der Parkinson-Krankheit diagnostiziert werden (Henderson et al. 2003). Wissenschaftler haben in einer großen prospektiven Studie in Japan, die 2.267 ältere Männer umfasste, festgestellt, dass Männer mit Riechstörungen ein erhöhtes Risiko für eine Parkinson-Krankheit innerhalb von vier Jahren haben (Ross et al., 2008).

Weitere prädiagnostische Marker des Morbus Parkinson sind **autonome Symptome**.

Studien deuten darauf hin, dass eine **Obstipation** etwa 10 - 20 Jahre vor den motorischen Symptomen als Frühzeichen der sich entwickelnden Parkinson-Erkrankung auftreten kann (Ueki und Otsuka, 2004; Abbott et al., 2007; Berg, 2008; Poewe, 2008). Eine große prospektive Studie an 6.790 motorisch symptomfreien Männern im Alter zwischen 51 und 75 Jahren hat die Assoziation zwischen der Stuhlgangshäufigkeit und künftigem Risiko der PD geprüft. Es wurde festgestellt, dass das PD-Risiko bei Männern mit < 1 x Stuhlgang pro Tag auf das 4,1-fache erhöht war, im Vergleich zu Männern mit 2 x Stuhlgang pro Tag und auf das 4,5-fache im Vergleich zu Männern mit > 2 x Stuhlgang pro Tag (Abbott et al., 2001; Abbott et al., 2007).

Eine weitere autonome Dysfunktion, die als Frühzeichen der sich entwickelnden Parkinson-Krankheit in der Literatur gilt, ist die **Hypersalivation** (vermehrter Speichelfluss) (Tison et al, 2005; Wüllner et al, 2007; Poewe, 2008). Die Ursache für die sogenannte Pseudohypersalivation bei Parkinson-Patienten ist nicht die vermehrte Speichelproduktion, sondern die **Dysphagie** (Schluckstörungen). Es wurde nachgewiesen, dass die Speichelproduktion bei Parkinson-Patienten normal oder eher vermindert ist (Thümler, 2002). Aufgrund einer Verminderung des unwillkürlichen Schluckens schlucken die Patienten die Speichelflüssigkeit seltener, sodass der Eindruck einer vermehrten Speichelmenge entsteht.

Durch die Ausdehnung des neurodegenerativen Prozesses auf den Hypothalamus, die Hypophyse und v.a. die sympathischen Ganglien können bei PD-Patienten Kreislaufstörungen und Wärmeregulationsstörungen auftreten. Es ist

bereits bekannt, dass die PD-Patienten häufig schon prämotorisch an einer **orthostatischen Hypotension** leiden (Goldstein et al., 2002). Knapp 50 – 64 % der PD-Patienten leiden an **Hyperhidrosis** (vermehrtes Schwitzen), was als Zeichen der Wärmeregulationsstörung ebenfalls im Frühstadium der Erkrankung auftreten kann (Fischer et al., 2001; Swinn et al., 2003).

Ein anderes, häufiges prämotorisches Zeichen der PD ist eine **Seborrhoe** (vermehrte Talgproduktion) (Gemende und Fischer 2000). Als Ursache dafür wird in der Literatur eine erhöhte Melanotropin (MSH)-Freisetzung angenommen, die physiologisch durch Dopamin gehemmt wird (Thümler 2002). Bevorzugte Stellen sind das Gesicht, sodass von einem Salbengesicht (fettglänzende Gesichtshaut) gesprochen wird, und der Nacken.

Im Rahmen des Morbus Parkinson treten sehr häufig (je nach Quelle 70 - 98 % aller Patienten) **Schlafstörungen** auf (Hogl et al., 2001; Partinen, 1997), die vermutlich zu den am wenigsten untersuchten Aspekten der Parkinson-Krankheit gehören, weil erstaunlicherweise nur die Hälfte der Kranken dieses Problem spontan anspricht (Partinen, 1997). Die Schlafstörungen verschlechtern sich allmählich mit dem Fortschreiten der Krankheit (Partinen, 1997). Die Ursachen der Schlafstörungen bei der Parkinson-Erkrankung sind vielfältig und werden in erster Linie auf den Dopaminmangel selbst, die nächtliche Akinese, die krankhafte Veränderungen der Mikro- und Makrostruktur des Non-REM (engl. Rapid Eye Movement; auch paradoxer Schlaf oder desynchronisierter Schlaf) und REM-Schlafes, die nächtliche Atemregulationsstörungen (das Schlafapnoe-Syndrom), die Parkinson-Medikamente sowie Begleitfaktoren wie Alter und Depression zurückgeführt.

Parkinson-Patienten zeigen häufiger **REM-Schlafstörungen** als altersgleiche Personen (Postuma et al., 2006; Stiasny-Kolster et al., 2005). Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (REM-Parasomnie) ist durch Verlust von Muskelatonie während des REM-Schlafes, der sich in motorischer Aktivität (grobe Bewegungen, Reden oder Schreien) während der Träume zeigt, gekennzeichnet. Diese REM-Parasomnien können der Parkinson-Erkrankung vorausgehen. Etwa ein Drittel bis die Hälfte (je nach Quelle 15 – 60 %) gesunder Personen mit REM-Parasomnie entwickeln im Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten schließlich eine

Parkinson-Krankheit (Postuma et al., 2006; Schenck et al., 1996; Stiasny-Kolster et al., 2005). Diese Schlafstörung stellt daher einen sehr wichtigen prädiagnostischen Marker für die PD dar (Stiasny-Kolster et al., 2005; Gagnon et al., 2006; Fantini et al., 2006).

Die meisten der Patienten mit REM-Schlafstörungen haben zudem Riechstörungen, was auf das kombinierte Auftreten prämotorischer Marker im Rahmen des begonnenen neurodegenerativen Prozesses hindeuten kann (Stiasny-Kolster et al., 2005). Wenn die Personen mit REM-Schlafstörungen auch Riechstörungen haben, erhöht dies das Risiko in den folgenden Jahren einen Morbus Parkinson zu entwickeln (Stiasny-Kolster et al., 2005).

Es wurde bereits nachgewiesen, dass die PD-Patienten vor allem mit REM-Schlafstörungen besonders häufig an Alpträumen und lebhaften Träumen leiden (Boeve et al., 2007; Borek et al., 2007).

Es muss jedoch bedacht werden, dass sowohl gesunde Menschen als auch Parkinson-Patienten oft uncharakteristische **Ein-/Durchschlafstörungen** haben, die sekundär auftreten und durch die anderen psychischen oder autonomen Störungen verursacht sind.

Ein weiteres bedeutendes Zeichen der prädiagnostischen Phase der PD ist **Depression**, die schon Jahre vor der PD-Diagnose bestehen kann (Shiba et al., 2000). Die Personen, die an einer Depression leiden, haben ein dreifach erhöhtes PD-Risiko (Schuurman et al., 2002). Auch **Angststörungen** können, als häufige Begleiter der Depression, der PD-Diagnose vorausgehen (Shiba et al., 2000).

In der Netzhaut, wo das Dopamin ein wesentlicher Neurotransmitter ist, findet man beim IPS auch eine verminderte Dopaminkonzentration. Deswegen können bei Patienten schon in der prädiagnostischen Phase **Sehstörungen**, wie Farbsehschwäche, Störungen der Sehschärfe und des Kontrastsehens auftreten (Diederich et al. 2002; Buttner et al. 1995, 1996; Postuma et al., 2006; Vesela et al. 2001). Im frühen Stadium der PD treten oft **räumliche und visuelle Wahrnehmungsstörungen**, z.B. Schwierigkeiten beim Einparken, größere Fehlerquote beim Autofahren (Uc et al., 2007) auf. Es wurden aber auch Wahr-

nehmungsstörungen aufgrund der Aufmerksamkeitsstörungen (Deijen et al., 2006) nachgewiesen.

Ein in den letzten Jahren stark erforschter Bereich sind die **kognitiven Störungen** (z.B. Wortfindungsstörungen, Vergesslichkeit, Denkverlangsamung, räumliche Wahrnehmungsstörungen, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen), die im Rahmen der Erkrankung schon sehr früh bei bis zu 18,9 % der PD-Patienten auftreten und in sehr leicht ausgeprägter Form der Erkrankung vorgehen können (Aarsland et al., 2008). Über 30 % der neu diagnostizierten Parkinson-Patienten haben leichte kognitive Einschränkungen (Kandiah et al., 2009). Bei Personen, bei denen man davon ausgeht, dass sie ein erhöhtes Risiko für eine Parkinson-Erkrankung haben, z.B. Personen älter als 50 Jahre mit hyperechogener Substantia nigra in der transkraniellen Sonographie, das als Zeichen der Vulnerabilität der dopaminergen System gilt (Berg, 2007), finden sich häufiger Defizite in logischem Denken als bei gleichaltrigen Kontrollen mit unauffälliger Substantia nigra (Liepelt et al., 2008).

In der Literatur gibt es Hinweise dafür, dass Parkinson-Patienten schon vor Manifestation der motorischen Störungen bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, sogenannte **prämorbid Persönlichkeit**, aufweisen: Introvertiertheit, Zwanghaftigkeit, Zurückhaltung, Anspannung, depressive Verstimmung usw. werden diskutiert (Übersicht Ishihara and Brayne, 2006; Liepelt et al 2008). Der Begriff "prämorbid" ist schwer zu definieren, u.a. aufgrund der unbekanntenen Latenzzeit vor Beginn der PD.

Es wird ferner diskutiert, dass die Funktionsstörungen in dem nigrostriatalen Dopamin-System zur motorischen Lateralisation beim Menschen führen und für den Mechanismus der Handdominanz (rechts, links oder beidseitig) eine Rolle spielen (de la Fuente-Fernandez et al, 2000; Uitti et al., 2005). Aus eigener Beobachtung im klinischen Alltag fiel auf, dass die PD-Patienten, häufiger als Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen, berichteten, dass sie geborene Linkshänder waren und auf Rechtshändigkeit umgeschult wurden. Es liegen aber noch keine Untersuchungen vor, dass eine bestimmte Handdominanz als erhöhtes PD-Risiko gilt.

Die Identifizierung unspezifischer prämotorischer Symptome und die Untersuchung der zeitlichen Abfolge des Auftretens sowie ihres prädiktiven Wertes spielen für die Frühdiagnose der Parkinson-Krankheit eine sehr große und wichtige Rolle.

## 2. Fragestellung

Basierend auf epidemiologischen Studien, war es Ziel der vorliegenden Arbeit, mögliche Risikofaktoren für PD, Anzahl und Zeitpunkt des Auftretens prädiagnostischer Marker bei Parkinson-Patienten retrospektiv zu ermitteln. Durch den Vergleich mit einer altersangepassten Kontrollgruppe sollte die Prävalenz der verschiedenen Symptome als Frühzeichen einer PD-Erkrankung im Vergleich zu Gesunden erfasst werden. Ferner sollte die Dauer der Symptome vor Diagnosezeitpunkt eruiert werden, mit der Frage, ob die von den Patienten wahrgenommenen Symptome in einer dem histologisch-pathophysiologischen Modell von Braak entsprechenden Reihenfolge auftreten (Braak, Del Tredici et al. 2003; Przuntek, Muller et al. 2004). Anhand dieser Befunde sollten Schätzungen über die Dauer der prämotorischen aber bereits klinischen Phase erfolgen. Da die Ursache der PD multifaktoriell ist und die ersten Zeichen der Neurodegeneration unspezifisch sind, wurden alle mehrfach in der Literatur diskutierten Risikofaktoren sowie die oben genannten Zeichen der prädiagnostischen Phase in die Befragung eingeschlossen.

Im Rahmen der hier präsentierten retrospektiven epidemiologischen Fall-Kontrollstudie wurden daher folgende Fragen gestellt:

1. Was sind die ersten Symptome der Parkinson-Krankheit aus Sicht des Patienten?
2. Wie spezifisch sind diese Symptome im Vergleich zu einer altersangepassten Kontrollgruppe?
3. Wann treten die ersten Symptome der Krankheit in Bezug zur Diagnosestellung auf?
4. Existiert die prämotorische Phase der PD?
  - Wenn Ja, wie lange dauert die prämotorische aber bereits klinisch fassbare Phase von PD?

### **3. Methodik**

#### **3.1. Gesamte Stichprobe**

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von insgesamt 140 Personen erhoben und statistisch ausgewertet, um die Frühsymptome der Parkinson-Krankheit zu ermitteln. An der Studie nahmen 90 Parkinson-Patienten (im weiteren Gruppe der PD-Patienten genannt) und 50 gesunde Kontroll-Probanden (im weiteren Gruppe der Kontrollen genannt) teil. Die beiden Gruppen waren alters- und geschlechtsangepasst. Die in der Studie aufgenommenen Patienten und Probanden wurden über die Ziele und den Zweck der Studie informiert (s. Kap. 3.4.) und willigten in die Teilnahme an der von der Ethikkommission genehmigten Studie ein.

#### **3.2. Gruppe der PD-Patienten**

Die 90 PD-Patienten, die an der Studie teilnahmen, waren in der Parkinson-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum von 01.2005 bis 12.2007 in Behandlung.

##### Einschlusskriterien für die PD-Patienten:

- Klinisch gesichertes, idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), entsprechend den Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes, Daniel et al. 1992)
- Stadium der PD: bis einschließlich Stadium 3,0 nach Hoehn und Yahr (1967). Im fortgeschrittenen Stadium wäre die Befragung durch eine mit höherer Wahrscheinlichkeit bestehende kognitive Störung oder sogar Demenz erschwert bzw. nicht möglich gewesen. Auch verblissen bei langer Krankheitsdauer die Erinnerungen an die prämotorische Phase.

##### Ausschlusskriterien für die PD-Patienten:

- Demenz
- Andere Parkinson-Syndrome (atypische, sekundäre).

### **3.3. Gruppe der Kontrollen**

Für die Studie wurden 50 Kontroll-Probanden aus zwei verschiedenen Kohorten rekrutiert:

- 20 Probanden aus der ländlichen Allgemeinarztpraxis Dr. med. Meinhof in Sonnenbühl/Undingen. Die Probanden sind in der Praxis wegen arterieller Hypertonie, Koronarer Herzerkrankung, degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Migräne dauerhaft in Behandlung.
- 30 Probanden aus einer gesunden Kontroll-Kohorte der Parkinson-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen.

#### Einschlusskriterien für die Kontrollen:

- Probanden ohne die klinische Diagnose einer Parkinson-Krankheit.

#### Ausschlusskriterien für Kontrollen:

- Schlaganfall
- Schädel-Hirn-Trauma
- Raumfordernde Prozesse im Gehirn
- Demenz.

### **3.4. Studiendesign**

Bei der Datenerhebung wurden Arztbriefe/Entlassungsberichte der behandelten Ärzte sowie die Krankenakten der Parkinson-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen und Krankenakten der Probanden der Allgemeinarztpraxis Dr. med. Meinhof in Sonnenbühl/Undingen berücksichtigt.

Nach der Einwilligung der Ethikkommission der UKT, wurden die Probanden schriftlich informiert und zu einer telefonischen Befragung eingeladen. Nach einer Bedenkzeit von ca. 3 Tagen wurden die Personen telefonisch nach der Einwilligung gefragt. Bei der Einwilligung der Patienten/Kontrollen wurde ein Termin für die telefonische Befragung vereinbart.

Die Befragung basierte auf einem standardisierten Fragebogen, der 36 Fragen über demographische Daten und Sozialanamnese (Lebensalter, Geschlecht,

Geburtsort, Lebensweise (auf dem Land/ in der Stadt), Familienstand, Anteil der Personen mit und ohne Kinder, Anzahl der Kinder, Schulausbildung), PD-Diagnose, Familienanamnese für neurologische Erkrankungen, Eigenanamnese enthält. Die gesamte Version des Fragebogens liegt als Anlage bei (s. Seite 100). Er wird im Folgenden zusätzlich wiedergegeben, damit die Art der standardisierten Befragung deutlich wird.

Die Befragung wurde durch die gleiche Person (Promovendin) telefonisch nach kurzer persönlicher Vorstellung standardisiert durchgeführt und dauerte ca. 30 - 45 Minuten.

Die Befragung der PD-Patienten erfolgte im Zeitraum von 11.2006 bis 11.2007. Die Befragung der Kontrollen erfolgte im Zeitraum von 11.2008 bis 02.2009.

### **3.5. Fragebogen**

#### **3.5.1. Demographische Daten und Sozialanamnese von Patienten und Kontrollen**

Um das Vertrauen der Patienten/Kontrollen beim telefonischen Gespräch zu erhöhen und den Einstieg ins Gespräch zu erleichtern, wurden die persönlichen Daten (Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum) aus den Unterlagen der Patienten/Kontrollen übernommen und von den Befragten nur noch bestätigt.

Es wurden standardisiert Fragen bezüglich folgender Themen gestellt:

- Name, Vorname und Geschlecht:

Herr/Frau X, Ihr Vorname heißt X?

- Geburtsdatum:

Sind Sie am X.X.X.X geboren?

- Geburtsort:

Sind Sie in Deutschland geboren? Mögliche Antwort war: Ja/Nein. Wenn Patienten/Kontrollen nicht in Deutschland geboren worden waren, wurden zusätzliche Fragen gestellt: Wo Sind Sie geboren? Seit wie vielen Jahren leben Sie in Deutschland?

- Familienstand:

Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen ledig, verheiratet, geschieden, verwitwet waren. Die Fragen wurden mit Ja/Nein beantwortet.

- Kinder:

Es wurde gefragt, ob die betreffende Person selbst Kinder hat.

Die Fragen wurden mit Ja/Nein beantwortet. Wenn Ja, wurde zusätzlich die Frage bezüglich der Anzahl der Kinder gestellt.

- Schulabschluss:

Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen einen Schulabschluss haben. Wenn Ja, welchen Schulabschluss (Volks/Hauptschule, Realschule, Handelsschule, FH-Schule) sie gemacht haben, ob sie Abitur, studiert oder promoviert haben.

- Beruf:

Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen einen Beruf haben, ob sie Akademiker, Beamte oder Ausgebildete sind bzw. waren. Wenn die Frage mit Ja beantwortet wurde, wurde nach Art des Berufes gefragt, ob er/sie im Beruf gearbeitet hat, wenn Ja: wie viele Jahre.

- Lebensort:

Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen die meiste Zeit des Lebens (über die Hälfte des Lebens) auf dem Land oder in der Stadt gelebt haben.

### **3.5.2. Morbus Parkinson in der PD-Gruppe**

Fragen bezüglich der Parkinson-Krankheit wurden nur den PD-Patienten gestellt.

- Erstmanifestation der Erkrankung:

Wann haben Sie die Symptome der Krankheit zum ersten Mal bemerkt? bzw. wann traten die ersten Beschwerden auf? (Antwort: Jahr)

- Diagnosestellung:

Wann wurde die Diagnose der Parkinson-Krankheit gestellt? (Antwort : Jahr)

**Die Aussagen über die Zeitpunkte der Erstmanifestation und Erstdiagnose wurden als Grundlage für alle weiteren Berechnungen verwendet.**

- Stadium der PD bei der Befragung:

Das Stadium der Erkrankung bei der Befragung wurde aus der ärztlichen Dokumentation der Parkinson-Ambulanz des Universitätsklinikum Tübingen übernommen.

- Seitenbetonung:

Es wurde gefragt, welche/r Körperteil/e bei der Diagnosestellung betroffen war/en, ob die Beschwerden einseitig oder beidseitig waren, welche Seite betroffen war, falls eine Einseitigkeit bestand.

- Tremor:

Es wurde gefragt, ob der/die Patient/in bei der Diagnosestellung Tremor bei Tätigkeiten wie beim Essen/Trinken oder in Ruhe (z.B. beim Fernsehen) hatten. Die Frage wurde mit Ja/Nein beantwortet.

- Handdominanz:

Die Frage bezüglich der Handdominanz wurde beiden Gruppen gestellt, um herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen Handdominanz und PD-Risiko gibt. Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen Links-/Rechtshänder sind oder beide Hände gleich benutzt werden.

### **3.5.3. Familienanamnese für neurologische Erkrankungen**

Es wurde gefragt, ob in der Familie (bei den Eltern, Geschwistern) eine Parkinson-Krankheit, Demenz, Restless-Legs-Syndrom (RLS), Depression, Zittern bekannt ist, ob jemand in der Familie unruhige Beine oder Zittern gehabt hat.

### **3.5.4. Eigenanamnese von Patienten und Kontrollen**

#### **3.5.4.1 Körperliche Aktivitäten und Gewichtsveränderungen**

Es wurde gefragt, ob die Patienten vor der Diagnosestellung/Kontrollen vor der Befragung regelmäßig sportlich aktiv waren. Wenn Ja, wurde zusätzlich gefragt, ob es mehr oder weniger als zwei Stunden pro Woche waren.

Weiter wurde gefragt, ob die Patienten vor der Diagnosestellung/Kontrollen vor der Befragung regelmäßig Krankengymnastik gemacht haben. Die Frage wurde mit Ja/Nein beantwortet.

Bezüglich der Gewichtsveränderungen wurde gefragt, ob das Gewicht der Patienten vor der Diagnosestellung/Kontrollen vor der Befragung konstant war, oder er /sie zugenommen bzw. abgenommen haben.

#### **3.5.4.2. Ernährungsgewohnheiten**

Um mögliche, in der Literatur erwähnte (Gaenslen et al. 2008), Zusammenhänge zwischen der Ernährung und dem PD-Risiko, herauszufinden, wurden die Ernährungsgewohnheiten in den beiden Gruppen analysiert. Es wurde bezüglich des Konsums von verschiedenen Lebensmitteln und Getränken in der PD-Gruppe vor der Diagnosestellung und bei den Kontrollen vor der Befragung gefragt.

##### **- Brunnenwasser:**

Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen regelmäßig Brunnenwasser getrunken haben. Die Frage wurde mit Ja/Nein beantwortet. Wenn Ja, wurde noch zusätzlich nach der Menge pro Tag und dem Zeitraum in Jahren, in dem das Brunnenwasser getrunken wurde, gefragt.

##### **- Tee:**

Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen regelmäßig Tee getrunken haben. Die Frage wurde mit Ja/Nein beantwortet. Wenn Ja, wurde zusätzlich nach der Art von Tee (grüner oder schwarzer Tee), der bevorzugt wurde, gefragt. Außerdem wurde nach der Menge des Tees pro Tag gefragt. Dabei hatten die Patienten/Kontrollen zwei Antworten zur Auswahl: weniger als 3 Tassen pro Tag, mehr als 3 Tassen pro Tag.

- Kaffee:

Es wurde gefragt, ob Patienten/Kontrollen regelmäßig Kaffee getrunken haben. Die Frage wurde mit Ja/Nein beantwortet. Wenn Ja, wurde zusätzlich nach der Menge des Kaffees pro Tag gefragt. Dabei hatten die Patienten/Kontrollen zwei Antworten zur Auswahl: weniger als 3 Tassen pro Tag, mehr als 3 Tassen pro Tag.

- Milch:

Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen regelmäßig Milch getrunken haben. Die Frage wurde mit Ja/Nein beantwortet. Wenn Ja, wurde zusätzlich nach der Menge der getrunkenen Milch gefragt. Dabei hatten die Patienten/Kontrollen vier Antworten zur Auswahl: nur im Kaffee, 0,5 - 1 Liter pro Woche, 1 - 2 Liter pro Woche, über 2 Liter pro Woche. Außerdem wurde gefragt, in welchem Zeitraum in Jahren die Milch getrunken wurde und ob das bis zum 18. Lebensjahr oder nach dem 18. Lebensjahr war.

- Verzehr von anderen Lebensmitteln:

Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen regelmäßig rotes Fleisch verzehrt haben. Es gab vier Antworten zur Auswahl: weniger als 1 x pro Woche, 1 - 3 x pro Woche, täglich oder nie.

Dann wurde bezüglich des Verzehrs von Gemüse, Obst, Milkschokolade, Bitterschokolade, Süßigkeiten gefragt. Die Patienten/Kontrollen hatten drei Antworten zur Auswahl: weniger als 1 x pro Tag, 1 - 5 x pro Tag, mehr als 5 x pro Tag.

### **3.5.4.3. Genussmittel**

- Alkoholkonsum:

Es wurde gefragt, ob die Patienten vor der Diagnosestellung/die Kontrollen vor der Befragung regelmäßig Alkohol konsumiert haben. Die Frage wurde mit Ja, Nein oder Nie beantwortet. Wenn Ja, wurde zusätzlich nach der Menge des konsumierten Alkohols gefragt. Es gab drei Antworten zur Auswahl: weniger als 2 Gläser Wein/ Flaschen Bier, 2 Gläser Wein/ Flaschen Bier, mehr als 2 Gläser Wein/ Flaschen Bier.

Weiter wurde gefragt, ob Rotwein getrunken wurde. Die Frage wurde mit Ja, Nein oder Nie beantwortet. Wenn Ja, wurde zusätzlich gefragt, wie oft Rotwein getrunken wurde. Die Patienten/Kontrollen hatten drei Antworten zur Auswahl: täglich, wöchentlich oder gelegentlich.

- Nikotinkonsum:

Die Patienten/Kontrollen wurden gefragt, ob sie Aktiv-Raucher oder Ex-Raucher sind. Beide Fragen wurden mit Ja/Nein beantwortet. Wenn eine der Fragen mit Ja beantwortet wurde, wurde zusätzlich nach der Häufigkeit (täglich/ wöchentlich oder gelegentlich), durchschnittlicher Konsummenge (Zigarettenzahl/Tag) und Raucherzeit in Jahren gefragt.

- Drogenkonsum:

Die Patienten/Kontrollen wurden gefragt, ob sie vor der Diagnosestellung/ Befragung regelmäßig Drogen eingenommen haben. Die Frage wurde mit Ja/Nein beantwortet. Wenn mit Ja beantwortet wurde, wurde zusätzlich nach der Drogenart und dem Zeitraum in Jahren, in dem Drogen eingenommen wurden, gefragt.

#### **3.5.4.4. Gefahrenstoffe und Medikamente**

- Kontakt mit Gefahrenstoffen:

Die Patienten/Kontrollen wurden gefragt, ob sie vor der Diagnosestellung/Befragung regelmäßigen (mehrmals pro Woche über mehrere Monate) Kontakt mit Gefahrenstoffen hatten. Die Frage wurde mit Ja/Nein beantwortet. Wenn Ja, wurde differenziert nach der Art des Gefahrenstoffes: Pflanzenschutzmittel, organische Lösungsmittel, Kohlenmonoxid, Blei, Mangan, Mineralöle, Schwefelkohlenstoff, Lacken und Klebemittel usw., gefragt.

- Medikamenteneinnahme:

Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen vor der Diagnosestellung/Befragung folgende Medikamente regelmäßig eingenommen haben: Neuroleptika, Antidepressiva, Schilddrüsenhormone, Antihypertonika, Vitamine, Magnesium, Eisen. Die Fragen wurden mit Ja/Nein beantwortet. Wenn eine

Frage mit Ja beantwortet wurde, wurde zusätzlich nach dem Namen und der Menge des Medikamentes sowie nach der Zeitspanne in Jahren zwischen der Einnahme und der Diagnosestellung der PD/Befragung gefragt.

#### **3.5.4.5. Vorerkrankungen**

Es wurde gefragt, ob die Patienten/Kontrollen vor der Diagnosestellung/Befragung Vorerkrankungen (Schilddrüsenerkrankung, Schädel-Hirn-Trauma, KHK/Herzinfarkt, Schlaganfall, Depression, Angststörungen) hatten. Die Fragen wurden mit Ja/Nein beantwortet. Wenn eine Frage mit Ja beantwortet wurde, wurde zusätzlich nach der Zeitspanne in Jahren zwischen der Diagnosestellung der Vorerkrankung und der Diagnosestellung der PD/Befragung gefragt. Die Fragen über Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma entfielen bei den Kontroll-Personen, weil dies ein Ausschlusskriterium für die Rekrutierung der Kontroll-Personen war.

#### **3.5.5. Prädiagnostische Phase**

Die PD-Patienten und die Kontrollen wurden bezüglich der verschiedenen prädiagnostischen (prämotorischen s. Kap. 3.5.5.1 und frühmotorischen s. Kap. 3.5.5.2) Symptome befragt.

##### **3.5.5.1. Prämotorische Symptome**

Die Patienten/Kontrollen wurden gefragt, ob sie vor der Diagnosestellung/Befragung folgende prämotorische Symptome hatten:

###### 1) Olfaktorische Dysfunktion:

- Riechstörungen bzw. verminderter Geschmack, da die Geschmacksempfindung durch den Geruch mitbestimmt wird

###### 2) Autonome Dysfunktionen:

- Verstopfung im Alltag (ohne Stuhlfrequenzangabe)
- vermehrter Speichelfluss, sodass der Speichel nachts oder sogar tagsüber tropfenweise aus dem Mund austritt
- vermehrtes Schwitzen oder wiederholt Schweißausbrüche

- fettige Haut im Gesicht (Salbengesicht) bzw. Nacken
- Schwindel oder Schwarzwerden vor Augen beim Aufstehen oder nach längerem Stehen

### 3) Schlafstörungen und Zeichen der REM-Schlafstörungen:

#### allgemeine Schlafstörungen:

- Einschlafprobleme, verlängerte Einschlafzeiten
- Durchschlafprobleme, häufiges Aufwachen, längere Wachphasen  
(falls die Frage mit Ja beantwortet wurde, wurde zusätzlich nach der möglichen Ursache des häufigen Aufwachens (z.B. Harndrang, Schweißausbrüche, unruhige Beine (Restless-Legs-Syndrom), Schmerzen) gefragt, um die sekundären Ursachen von Durchschlafstörungen auszuschließen)

#### Zeichen der REM-Schlafstörungen:

- Schreien/Reden im Schlaf
- unruhiger Schlaf mit schlagartigen Arm- und/oder Beinbewegungen (sich im Schlaf übermäßig bewegen, um sich schlagen)
- lebhafte Träume
- Alpträume

### 4) Psychische Störungen:

- gedrückte Stimmung bzw. Verlust von Interesse und Freude, Stimmungsschwankungen
- Antriebsschwäche /Lustlosigkeit

### 5) Sehstörungen:

- Farbsehstörungen bzw. Blau-Grün-Schwäche
- Schwierigkeiten beim Einparken, häufige Autounfälle (visuelle Wahrnehmungsstörungen). Bei positiver Antwort bei der Frage bezüglich der Autounfälle wurde zusätzlich genauer nach der Anzahl der Unfälle und der Unfallursache gefragt, um andere mögliche Unfallursachen auszuschließen.

#### 6) Kognitive Störungen:

- Wortfindungsstörungen
- Vergesslichkeit
- Denkverlangsamung
- Wahrnehmungsstörungen bzw. Störung der Raumorientierung.

Die Fragen wurden mit Ja/Nein beantwortet. Wenn eine Frage mit Ja beantwortet wurde, wurde zusätzlich nach der Zeitspanne in Jahren zwischen dem Auftreten des Symptoms und der Diagnosestellung bzw. der Befragung gefragt.

#### **3.5.5.2. Frühmotorische Symptome**

Die Patienten/Kontrollen wurden gefragt, ob sie vor der Diagnosestellung/Befragung folgende frühmotorische Symptome hatten:

- eine allgemeine Verlangsamung (Motorik)
- Schwierigkeiten beim Umdrehen im Bett, beim Aufstehen und Gehen
- Feinmotorikstörungen (z.B. Schwierigkeiten bei den alltäglichen Verrichtungen: Ankleiden, Knöpfen, Schnürsenkel binden, Rasieren, Zähneputzen)
- ein vermindertes Mitschwingen des Armes/der Arme beim Gehen, oder ob evtl. Angehörige bei ihnen diese Symptome bemerkten
- Symptome wie eine leise Stimme, undeutliche Sprache, oder ob evtl. Angehörige bei ihnen diese Symptome bemerkten.

Die Fragen konnten mit Ja/Nein und evtl. mit rechts/links beantwortet werden. Falls positiv geantwortet wurde, wurde zusätzlich nach der Zeitspanne in Jahren zwischen dem Auftreten der Symptome und der Diagnosestellung der PD bzw. Befragung gefragt.

#### **3.6. Statistische Analyse**

In Rahmen der retrospektiven Analyse wurden die Daten von insgesamt 140 Personen erhoben und statistisch ausgewertet. Die statistischen Berechnungen wurden mit der Auswertesoftware SPSS für Windows (Version 16,0) durchgeführt. Es wurden zwei Gruppen gebildet, in denen jeweils die oben genannten Faktoren miteinander verglichen wurden: die Gruppe der PD-Patienten und die

Gruppe der Kontrollen. Um die Unterschiede zwischen den PD-Patienten und den Kontrollen statistisch zu beschreiben, wurden verschiedene Tests angewendet.

Für die nominalen Daten (Geschlecht, Geburtsort, Handdominanz, Familienstand, Kinder (Ja/Nein), Schulabschluss, Familienanamnese, Lebensweise, sportliche Aktivitäten, Krankengymnastik, Gewichtsveränderung, Konsum von Brunnenwasser, Ernährung, Alkoholkonsum, Nikotinabusus, Kontakt mit Gefahrenstoffen, Medikamenteneinnahme, Krankheitsanamnese, prämotorische und frühmotorische Symptome) wurde ein Chi-Quadrat-Test angewendet. Unterschiede waren statistisch signifikant bei  $p$  (Signifikanz)  $< 0,05$ .

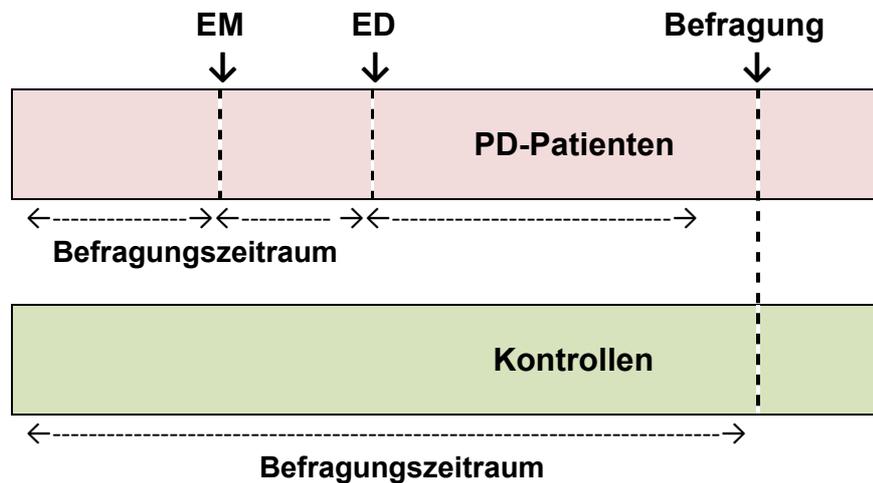
Für die kontinuierlichen Daten (also für Lebensalter, Anzahl der Kinder, Alter beim Auftreten der Symptome in den beiden Gruppen und Dauer der prämotorischen und frühmotorischen Symptome bei den PD-Patienten) wurde zunächst der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt, um die Verteilung der Daten in den Gruppen zu bestimmen. Je nach Verteilung der kontinuierlichen Daten wurde bei den normal verteilten Daten ein T-Test und bei den nicht normal verteilten Daten ein Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Da eine Alpha-Inflation aus multiplen Tests resultiert, wurde eine modifizierte Bonferroni-Adjustierung verwendet (Jaccard & Wan, 1996).

Die Ergebnisse der Analyse wurden verglichen, um die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Faktoren (demographische Faktoren, Sozialanamnese, Familienanamnese, Ernährungsgewohnheiten, Kontakt mit Gefahrenstoffen, Medikamenteneinnahme, Lebensweise, körperliche Aktivitäten usw.) und der Entwicklung der Parkinson-Krankheit zu untersuchen.

Bei den PD-Patienten wurde mittlere Dauer der Parkinson-Krankheit von der Erstmanifestation (EM) und von der Erstdiagnose (ED) bis zu Befragung, sowie von der EM bis zu ED berechnet (s. Abb. 2, Kap. 4.3.1 und Tab. 3).

**Abbildung 2:** Studiendesign (EM - Erstmanifestation der PD, ED - Erstdiagnose der PD)



Danach wurde die Häufigkeit des Auftretens (Ja/Nein-Antworten) der prädiagnostischen Symptome sowie die mittlere Anzahl dieser Symptome, bezogen auf das Alter beim Auftreten, in den beiden Gruppen verglichen und analysiert. Ferner wurde das mittlere Alter beim Auftreten der Symptome in den beiden Gruppen untersucht.

Um die Frage „Wann beginnt die prädiagnostische Phase der PD?“ zu beantworten, wurde die mittlere Dauer der Symptome bei den PD-Patienten vor der Diagnose der Erkrankung (bei den Kontrollen vor der Befragung) in Jahren berechnet. Da die Kontrollgruppe keine PD hatte, konnten die Daten in den beiden Gruppen nicht verglichen werden.

Die Reihenfolge des Auftretens der prädiagnostischen Symptome bei den PD-Patienten und in der Kontrollgruppe wurde dann mit der Verteilung der prädiagnostischen Symptome nach Braak-Stadien der prämotorischen Phase der PD (Braak, Del Tredici et al. 2003; Przuntek, Muller et al. 2004) verglichen.

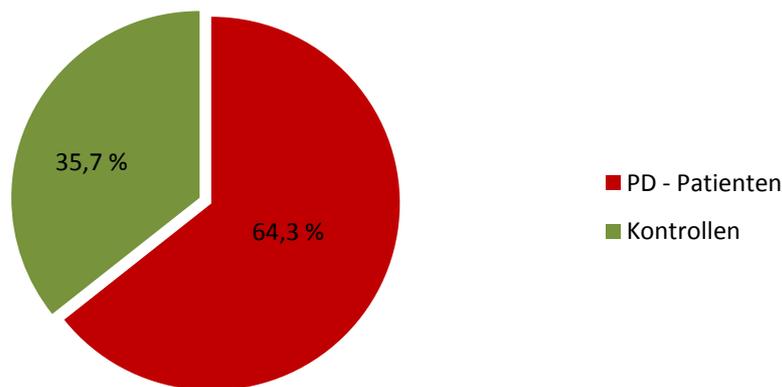
## 4. Ergebnisse

### 4.1. Zusammensetzung der Stichprobe

Die untersuchte Stichprobe umfasste 140 Patienten/Kontrollen und bestand aus zwei Gruppen (s. Abbildung 3):

- Die Gruppe der PD-Patienten betrug 64,3 % der gesamten Stichprobe (90 von 140 Personen)
- Die Gruppe der Kontrollen betrug 35,7 % der gesamten Stichprobe (50 von 140 Personen).

**Abbildung 3:** Verteilung der gesamten Stichprobe



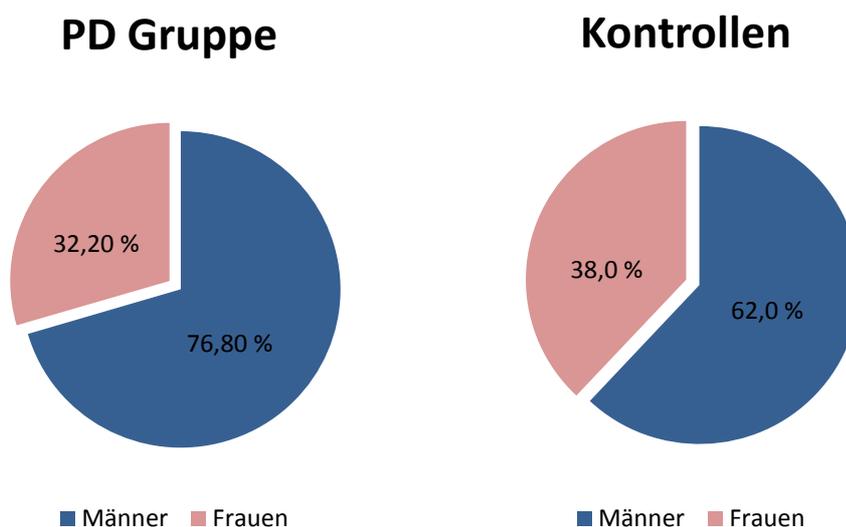
### 4.2. Demographische Daten und Sozialanamnese

In Tabelle 1 sind die demographischen Daten und Sozialanamnese: Lebensalter, Geschlecht, Geburtsort, Lebensweise (auf dem Land/in der Stadt), Familienstand, Anzahl der Personen mit und ohne Kinder, Anzahl der Kinder, Schulbildung in den beiden Gruppen dargestellt.

Die Analyse des **Lebensalters** und des **Geschlechts** (s. Abbildung 4) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, weil die Kontrollen alters- und geschlechtsangepasst zu den Patienten gewählt wurden. Die Daten des Lebensalters waren nicht normal verteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test), deswegen wurde für die weitere Analyse der Mann-Whitney-Test angewendet

( $n = 140$ ,  $p = 0,186$ ). Beim Geschlecht wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt ( $n = 140$ ,  $p = 0,490$ ). Die Geschlechtsverteilung war ungefähr 2:1/Männer:Frauen.

**Abbildung 4:** Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen



Die Analyse der Herkunft (**Geburtsort**) der Patienten/Kontrollen zeigte einen signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,041$ ). In der Gruppe der Kontrollen fiel der signifikant höhere Anteil von im Ausland geborenen Teilnehmern auf (PD-Patienten - 5,6 % / Kontrollen - 16 %).

**Familienstand:** Der Anteil der Verheirateten in der PD-Gruppe betrug 83,3 % und war höher als bei der Kontrollen (72,0 %). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,469$ ).

93,3 % PD-Patienten und 92 % Kontrollen hatten **Kinder**. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte in den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied:  $n = 140$ ,  $p = 0,769$ . Die **Anzahl der Kinder** war nicht normal verteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test), deswegen wurde für die weitere Analyse der Mann-Whitney-Test angewendet. Die Patienten der PD-Gruppe hatten signifikant mehr Kinder als die Kontrollen ( $n = 140$ ,  $p = 0,048$ ). Allerdings hatte 1 PD-Patient 8 Kinder, was zu dem signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen führte. Nach der

Ausschließung dieses Patienten aus der Analyse verlor der Test die Signifikanz (n = 139.  $p = 0,215$ ).

Bezüglich der **Lebensweise** zeigten die Daten, dass die PD-Patienten (56,7 %) mehr in der Stadt lebten als in der Kontrollgruppe (36,0 %). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte einen signifikanten Unterschied: n = 140,  $p = 0,019$ .

Die Patienten der PD-Gruppe hatten eine deutlich höhere, qualifiziertere **Ausbildung** als die Kontrollen. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte einen signifikanten Unterschied: n = 140,  $p = 0,028$ . Um die verschiedenen Schulausbildungen genauer miteinander zu vergleichen, wurden noch zusätzlich 3 Signifikanz-Tests als Untertests durchgeführt:

Untertest 1 - Realschule vs. Abi: n = 79,  $p = 0,107$

Untertest 2 - Realschule vs. Hauptschule: n = 74,  $p = 0,987$

Untertest 3 - Abi vs. Hauptschule: n = 127,  $p = 0,01$  /  $p$  - Niveau nach Bonferro-  
ni-Adjustierung = 0,00837.

Untertest 3 war signifikant und zeigte, dass die PD-Patienten häufiger Abitur hatten.

**Tabelle 1:** Demographische Daten und Sozialanamnese (n - Personenzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe, SD - Standardabweichung)

	PD-Patienten	Kontrollen	Signifikanz
<b>Lebensalter</b>			
Mittelwert	69,7	67,8	0,186
SD	7,640	6,421	
Median	69	69	
Minimum	46,5	57,3	
Maximum	85,5	83,7	
n	90	50	

<b>Geschlecht</b>				
männlich	n / %	61 / 67,8	31 / 62,0	0,490
weiblich	n / %	29 / 32,2	19 / 38,0	
<b>Geburtsort</b>				
Deutschland	n / %	85 / 94,4	42 / 84,0	<b>0,041</b>
Ausland	n / %	5 / 5,6	8 / 16,0	
<b>Lebensort</b>				
auf dem Land	n / %	39 / 43,3	32 / 64,0	<b>0,019</b>
in der Stadt	n / %	51 / 56,7	18 / 36,0	
<b>Familienstand</b>				
verheiratet	n / %	75 / 83,3	36 / 72,0	0,469
ledig	n / %	1 / 1,1	1 / 2,0	
verwitwet	n / %	10 / 11,1	9 / 18,0	
geschieden	n / %	4 / 4,4	4 / 8,0	
<b>Kinder</b>				
mit Kinder	n / %	84 / 93,3	46 / 92,0	0,769
ohne Kinder	n / %	6 / 6,7	4 / 8,0	
<b>Anzahl der Kinder</b>				
Mittelwert		2,24	1,80	<b>(0,048)</b>
SD		1,250	0,969	
Median		2,0	2,0	
Minimum		0	0	
Maximum		8	5	
n		90	50	
<b>Schulabschluss</b>				
Volks/Hauptschule	n / %	33 / 36,7	28 / 56,0	<b>0,028</b>
Realschule	n / %	7 / 7,8	6 / 12,0	
Abitur	n / %	50 / 55,6	16 / 32,0	

### 4.3. Beschreibung der Parkinson-Krankheit der PD-Gruppe

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Stadien, Typen, Tremor-Arten und der Seitenbetonung der Parkinson-Krankheit in der PD-Gruppe bei der Befragung.

In der Studie nahmen nur Patienten bis einschließlich Stadium 3,0 teil. Höhere Stadien waren ein Ausschlusskriterium für die Rekrutierung der Patienten. Der größte Anteil der Patienten war im Stadium 1,0 (41,1 %). Bei dem größten Teil der Patienten lag ein Äquivalenztyp vor (41,1 %).

56,7 % der Patienten hatten einen (in der Regel leichten) Aktionstremor und 58,9 % einen Ruhetremor. Der größere Anteil der Patienten hatte eine Rechtsbetonung der Symptome (61,1 %).

**Tabelle 2:** Parkinson-Krankheit der PD-Patienten (n - Patientenzahl, % - prozentualer Anteil in der PD-Gruppe)

PD-Gruppe	n	%	
<b>Stadium der PD nach Hoehn und Yahr</b>			
1,0	37	41,1	
2,0	36	40	
3,0	17	18,9	
<b>Typ der PD</b>			
tremordominant	27	30,0	
äquivalent	37	41,1	
akinetisch-rigide	26	28,9	
<b>Art des Tremors</b>			
Aktionstremor	ja	51	56,7
	nein	39	43,3
Ruhetremor	ja	53	58,9
	nein	37	41,1

Seitenbetonung der PD		
recht	55	61,1
links	28	31,1
seitengleich	7	7,8

#### 4.3.1. Dauer der Parkinson-Krankheit bei den PD-Patienten

Tabelle 3 stellt die mittlere Dauer der Parkinson-Krankheit der Patienten der PD-Gruppe von der Erstmanifestation (EM) und von der Erstdiagnose (ED) bis zur Befragung sowie von der EM bis zur ED dar.

**Tabelle 3:** Dauer der Parkinson-Krankheit in der PD-Gruppe (n - Patientenzahl, EM - Erstmanifestation, ED - Erstdiagnose, SD - Standardabweichung)

PD-Dauer	von EM bis zur Befragung	von ED bis zur Befragung	von EM bis ED
<b>Mittelwert</b>	<b>8,42</b>	<b>6,29</b>	<b>2,13</b>
SD	6,15	5,72	2,54
Minimum	1,0	0,5	0
Maximum	25,0	24,0	20
n	90	90	90

#### 4.4. Dominante Hand

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Handdominanz in den beiden Gruppen. Der Anteil der Rechtshänder in der PD-Gruppe betrug 96,6 % und war deutlich höher als bei den Kontrollen (78,0 %). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson war hoch signifikant ( $n = 140$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 4:** Handdominanz (n - Personenanzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe)

Handdominanz		PD-Patienten	Kontrollen	Signifikanz
Rechte Hand	n	87	39	<b>&lt; 0,001</b>
	%	96,6	78,0	
Linke Hand	n	3	3	
	%	3,3	6,0	
Beide Hände	n	0	8	
	%	0	16,0	

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Seitenbetonung bei verschiedener Handdominanz in der PD-Gruppe. Der Signifikanztest konnte nicht durchgeführt werden, weil die Anzahl der Personen in der Linkshänder-Gruppe ohne Seitenbetonung gleich 0 war. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Handdominanz und Seitenbetonung.

**Tabelle 5:** Seitenbetonung der PD-Symptomatik in der PD-Gruppe (n - Personenanzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe)

Seitenbetonung der PD		Dominante Hand	
		rechts	links
rechts	n / %	54 / 98,2	1 / 1,8
links	n / %	26 / 92,9	2 / 7,1
keine	n / %	7 / 100	0 / 0

#### 4.5. Familienanamnese für neurologische Erkrankungen

Tabelle 6 stellt allgemein und detailliert die Familienanamnese (FA) für ausgewählte neurologische Erkrankungen (Morbus Parkinson (PD), Restless-Legs-Syndrom (RLS), Zittern, Demenz und Depression) in den beiden Gruppen dar.

Die Patienten der PD-Gruppe (47,8 %) hatten allgemein, bezogen auf die Anzahl der Personen mit mindestens einer Ja-Antwort, deutlich häufiger eine posi-

tive Familienanamnese für neurologische Erkrankungen als die Kontrollen (24,0 %). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte einen signifikanten Unterschied:  $n = 140$ ,  $p = 0,006$ .

Der Unterschied für das Zittern in der Familienanamnese war auch signifikant: Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,026$ . In der PD-Gruppe hatten die Patienten häufiger (18,0 %) Zittern in der Familienanamnese als die Kontrollen (6,0 %).

Die Familienanamnese für andere neurologische Erkrankungen zeigte bei unserer Analyse mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson in den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

**Tabelle 6:** Familienanamnese für neurologische Erkrankungen (n - Personenanzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe)

Neurologische Erkrankung		PD-Gruppe		Kontrollen		Signifikanz
		n	%	n	%	
Allgemein (alle zusammen)	negativ	47	52,2	38	76,0	<b>0,006</b>
	positiv	43	47,8	12	24,0	
PD	negativ	77	85,6	40	90,0	0,452
	positiv	13	14,4	5	10,0	
Zittern	negativ	72	80,0	47	94,0	<b>0,026</b>
	positiv	18	20,0	3	6,0	
RLS	negativ	86	95,6	50	100	0,130
	positiv	4	4,4	0	0,0	
Depression	negativ	82	91,1	48	96,0	0,282
	positiv	8	8,9	2	4,0	
Demenz	negativ	79	87,8	46	92,0	0,439
	positiv	11	12,2	4	8,0	

## 4. 6. Eigenanamnese

### 4.6.1. Körperliche Aktivitäten und Gewichtsveränderungen

Tabelle 7 zeigt die körperlichen Aktivitäten (Sport, Krankengymnastik) und Gewichtsveränderungen in den beiden Gruppen.

Die sportlichen Aktivitäten in den beiden Gruppen weisen keinen signifikanten Unterschied auf (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,392$ ).

Die Patienten der PD-Gruppe hatten deutlich seltener (11,1 %) Krankengymnastik als die Kontrollen (50,0 %). Dieser Unterschied war hoch signifikant: (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p < 0,001$ ).

Daten für die Gewichtsveränderungen waren in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,373$ ).

**Tabelle 7:** Körperliche Aktivitäten und Gewichtsveränderungen in den beiden Gruppen ( $n$  - Personenanzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe)

		PD-Patienten	Kontrollen	Signifikanz
<b>Sport</b>				
keine	n / %	31 / 34,4	14 / 28,0	0,392
< als 2 Stunden/Wo	n / %	18 / 20,0	15 / 30,0	
> als 2 Stunden/Wo	n / %	41 / 45,6	21 / 42,0	
<b>Krankengymnastik</b>				
nein	n / %	80 / 88,9	25 / 50,0	< 0,001
ja	n / %	10 / 11,1	25 / 50,0	
<b>Gewichtsveränderungen</b>				
konstant	n / %	59 / 65,6	35 / 70,0	0,373
abgenommen	n / %	5 / 5,5	5 / 10,0	
zugenommen	n / %	26 / 28,9	10 / 20,0	

## 4.6.2. Ernährung

In der Tabelle 8 sind die Analyseergebnisse der Ernährungsgewohnheiten dargestellt. Es wurde der Konsum von verschiedenen Getränken (Tee, Kaffee, Milch, Brunnenwasser) und Lebensmitteln (rotes Fleisch, Gemüse, Obst, Schokolade, Süßigkeiten) in den beiden Gruppen zum Zeitpunkt vor der Diagnosestellung/Befragung verglichen und analysiert.

### 4.6.2.1. Getränke

Der **Brunnenwasserkonsum** in den beiden Gruppen wies keinen signifikanten Unterschied auf (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,136$ ).

Weder **Teekonsum** allgemein (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,821$ ), noch der Konsum von grünem Tee (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,599$ ), noch der Konsum von schwarzem Tee (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,287$ ), noch der **Kaffee**konsum (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,199$ ), oder der **Milch**konsum (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,541$ ) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

### 4.6.2.2. Rotes Fleisch

Bei dem Konsum von rotem Fleisch zeigte der Chi-Quadrat-Test nach Pearson einen hoch signifikanten Unterschied in den Gruppen mit der Tendenz, dass die Patienten seltener rotes Fleisch konsumieren:  $n = 140$ ,  $p = 0,001$ .

Um die Unterschiede zu differenzieren, wurden noch zusätzlich drei Signifikanz-Tests als Untertests ( $p$ -Niveau nach Bonferroni-Adjustierung = 0,0006) durchgeführt:

Untertest 1/Fleisch - zwischen dem täglichen und 1 - 3 pro Woche Fleischkonsum:  $n = 75$ ,  $p = 0,160$  ( $> 0,0006$ )

Untertest 2/Fleisch - zwischen dem seltenen ( $< 1$  pro Woche) und häufigen (1 - 3 pro Woche und täglichen) Fleischkonsum:  $n = 137$ ,  $p = 0,001$  ( $> 0,0006$ )

Untertest 3/Fleisch - zwischen dem seltenen (nie und  $< 1$  pro Woche) und täglichen Fleischkonsum:  $n = 75$ ,  $p = 0,003$  ( $> 0,0006$ ).

Alle drei Untertests zeigten keinen signifikanten Unterschied.

#### 4.6.2.3. Obst und Gemüse

Der Konsum von **Obst** in den beiden Gruppen zeigte, dass die Patienten der PD-Gruppe seltener Obst aßen als die Kontrollen. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson war signifikant:  $n = 140$ ,  $p = 0,008$ .

Um die Ergebnisse besser zu analysieren, haben wir zusätzlich noch zwei Untertests durchgeführt ( $p$ -Niveau nach Bonferroni-Adjustierung = 0,0125):

Untertest 1/Obst - Der Unterschied zwischen dem 1 - 5 pro Tag Obstkonsum und dem  $> 5$  pro Tag Obstkonsum in den beiden Gruppen war signifikant:  $n = 111$ ,  $p = 0,002$  ( $< 0,0125$ ).

Untertest 2/Obst - Der Vergleich von seltenem ( $<$  als 1 pro Tag) mit häufigem ( $>$  als 5 pro Tag) Obstkonsum in den beiden Gruppen wies auch einen signifikanten Unterschied auf:  $n = 34$ ,  $p = 0,010$  ( $< 0,0125$ ).

Beide Untertests zeigten ebenfalls, dass die Patienten der PD-Gruppe seltener Obst aßen als die Kontrollen.

Beim Konsum von **Gemüse** war der Chi-Quadrat-Test nach Pearson nicht signifikant:  $n = 140$ ,  $p = 0,161$ .

#### 4.6.2.4. Schokolade und andere Süßigkeiten

Bei allgemeinem Konsum von **Schokolade** (Ja/Nein) war der Chi-Quadrat-Test nach Pearson nicht signifikant:  $n = 140$ ,  $p = 0,282$ .

Die detaillierte Analyse des Konsums von **Milchsokolade** wies dagegen einen deutlich signifikanten Unterschied auf:  $n = 140$ ,  $p = 0,002$  und zeigte, dass die PD-Patienten mehr Milchsokolade aßen als die Kontrollen.

Demnach wurde beim Konsum von Milchsokolade zusätzliche Tests als Untertests ( $p$ -Niveau nach Bonferroni-Adjustierung = 0,008) durchgeführt:

Untertest 1/Milchsokolade - Beim Vergleichen von keinem und häufigem (1 - 5 pro Tag) Konsum von Milchsokolade war der Chi-Quadrat-Test nach Pearson nicht signifikant:  $n = 69$ ,  $p = 0,417$  ( $> 0,008$ ).

Untertest 2/Milchschokolade - Der Unterschied beim Vergleichen von seltenem (< 1 pro Tag) und häufigem (1 - 5 pro Tag) Milchschokoladenkonsum war auch nicht signifikant:  $n = 106$ ,  $p = 0,020$  ( $> 0,008$ ).

Untertest 3/Milchschokolade - Der Vergleich von keinem mit seltenem (< 1 pro Tag) Milchschokoladenkonsum war allerdings signifikant:  $n = 105$ ,  $p = 0,002$  ( $< 0,008$ ) und zeigte, dass die Patienten häufiger keine Milchschokolade aßen als die Kontrollen.

Bei der detaillierten Analyse des Konsums von **Bitterschokolade** wurde festgestellt, dass die PD-Patienten die Bitterschokolade ebenfalls mehr aßen als die Kontrollen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,001$ ).

Demzufolge führten wir auch zusätzliche Tests (Untertests) durch ( $p$ -Niveau nach Bonferroni-Adjustierung = 0,008):

Beim Untertest 4/Bitterschokolade wurde keinen und seltenen (< 1 pro Tag) Konsum von Bitterschokolade verglichen. Der Unterschied war signifikant ( $n = 107$ ,  $p = 0,001$  ( $< 0,008$ )) und zeigte, dass die PD-Patienten häufiger keine Bitterschokolade aßen.

Beim Untertest 5/Bitterschokolade wurde seltenen (< 1 pro Tag) und häufigen (1 - 5 pro Tag) Konsum verglichen. Das Ergebnis zeigte, dass die PD-Patienten signifikant mehr Bitterschokolade aßen als die Kontrollen:  $n = 104$ ,  $p = 0,003$  ( $< 0,008$ ).

Untertest 6/Bitterschokolade - Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson war beim Vergleichen von keinem und häufigem (1 - 5 pro Tag) Konsum von der Bitterschokolade allerdings nicht signifikant:  $n = 69$ ,  $p = 0,630$  ( $> 0,008$ ).

Diese Ergebnisse zeigen, dass, wenn die PD-Patienten Bitterschokolade aßen, dann viel mehr als die Kontrollen.

Der Konsum von **anderen Süßigkeiten** zeigte ebenfalls, dass PD-Patienten vor der Diagnosestellung signifikant mehr auch von anderen Süßigkeiten aßen. (Chi-Quadrat-Test nach Pearson:  $n = 140$ ,  $p = 0,010$ ).

**Tabelle 8:** Ernährung (n - Personenanzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe)

		PD-Gruppe		Kontrollen		Signifikanz
		n	%	n	%	
<b>Brunnenwasser</b>						
	nein	70	77,8	44	88,0	0,136
	ja	20	22,2	6	12,0	
<b>Getränke</b>						
Tee	ja	45	50	24	48	0,821
	nein	45	50	26	52	
Grüner Tee	ja	25	27,8	16	32,0	0,599
	nein	65	72,2	34	68,0	
Schwarzer Tee	ja	37	41,1	16	32,0	0,287
	nein	53	58,9	34	68,0	
Kaffee	ja	86	95,6	45	90,0	0,199
	nein	4	4,4	5	10,0	
Milch	ja	66	73,3	39	78,0	0,541
	nein	24	26,7	11	22,0	
<b>Fleisch</b>						
Häufigkeit	nie	3	3,3	0	0	<b>0,001</b>
	< 1 x/Wo	49	54,4	13	26,0	
	1 - 3 x/Wo	35	38,9	30	60,0	
	tgl.	3	3,3	7	14,0	
Untertest 1/ Fleisch	tgl.	3	7,9	7	18,9	0,160
	1 - 3 x/Wo	35	92,1	30	81,1	
Untertest 2/ Fleisch	< 1 x/Wo	49	56,3	13	26,0	0,001
	1 - 3 x/Wo	35	40,2	30	60,0	
	tgl.	3	3,4	7	14,0	

Untertest 3/ Fleisch	nie < 1 x/Wo tgl.	3 49 3	5,5 89,1 5,5	0 13 7	0 65,0 35,0	0,003
<b>Obst</b>						
Häufigkeit	< 1 x/Tag 1 - 5 x/Tag > 5 x/Tag	18 72 0	20,0 80,0 0	11 34 5	22,0 68,0 10,0	<b>0,008</b>
Untertest 1/Obst	1 - 5 x/Tag > 5 x/Tag	72 0	100,0 0	34 5	87,2 12,8	<b>0,002</b>
Untertest 2/Obst	< 1 x/Tag > 5 x/Tag	18 0	100,0 0	11 5	68,8 31,2	<b>0,010</b>
<b>Gemüse</b>						
	< als 1x/Tag 1 - 5 x/Tag > 5 x/Tag	24 66 0	26,7 73,3 0	13 35 2	26,0 70,0 4,0	0,161
<b>Schokolade und Süßigkeiten</b>						
<b>Schokolade</b>	ja nein	82 8	91,1 8,9	48 2	96,0 4,0	0,282
<b>Milkschokolade</b>	keine < 1 x/Tag 1 - 5 x/Tag	28 36 26	31,1 40,0 28,9	6 35 9	12,0 70,0 18,0	<b>0,002</b>
Untertest 1/ Milkschokolade	keine 1 - 5 x/Tag	28 26	51,9 48,1	6 9	40,0 60,0	0,417
Untertest 2/ Milkschokolade	< 1x/Tag 1 - 5 x/Tag	36 26	58,1 41,9	35 9	79,5 20,5	0,020
Untertest 3/ Milkschokolade	keine < 1 x/Tag	28 36	43,7 56,3	6 35	14,6 85,4	<b>0,002</b>
<b>Bitterschokolade</b>	keine < 1 x/Tag 1 - 5 x/Tag	30 34 26	33,0 37,8 28,9	6 37 7	12,0 74,0 14,0	<b>0,001</b>

Untertest 4/	keine	30	46,9	6	14,0	<b>0,001</b>
Bitterschokolade	< 1 x/Tag	34	53,1	37	86,0	
Untertest 5/	< 1 x/Tag	34	56,7	37	84,1	<b>0,003</b>
Bitterschokolade	1 - 5 x/Tag	26	43,3	7	15,9	
Untertest 6/	keine	30	53,6	6	46,2	0,630
Bitterschokolade	1 - 5 x/Tag	26	46,4	7	53,8	
<b>Süßigkeiten</b>	keine	5	5,6	1	2,0	<b>0,010</b>
	< 1 x/Tag	53	58,9	35	70,0	
	1 - 5 x/Tag	32	35,6	10	20,0	
	> 5 x/Tag	0	0	4	8,0	

#### 4.6.3. Genussmittel

Tabelle 9 zeigt den Alkohol- Nikotin- und Drogenkonsum in den beiden Gruppen.

Für Alkohol- und Nikotinkonsum war der Unterschied beim Chi-Quadrat-Test nicht signifikant. Alkoholkonsum allgemein (Ja/Nein-Antworten):  $n = 140$ ,  $p = 0,532$ ; Alkoholkonsum/Häufigkeit:  $n = 140$ ,  $p = 0,600$ ; Rotweinkonsum:  $n = 140$ ,  $p = 0,526$ ; Aktiv-Rauchen:  $n = 140$ ,  $p = 0,878$ ; Ex-Raucher:  $n = 140$ ,  $p = 0,724$ .

Keine der befragten Personen in beiden Gruppen gab Drogenkonsum an.

**Tabelle 9:** Genussmittel (n - Personenanzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe)

		PD-Gruppe		Kontrollen		Signifikanz
		n	%	n	%	
<b>Alkoholkonsum</b>						
allgemein	ja	79	87,8	42	84,0	0,532
	nein	11	12,2	8	16,0	

Häufigkeit	nie	11	12,2	8	16,0	0,600
	täglich	23	25,6	14	28,0	
	wöchentlich	17	18,9	12	24,0	
	gelegentlich	39	43,3	16	32,0	
Rotwein	ja	73	81,1	38	76,0	0,526
	nein	16	17,8	12	24,0	
<b>Nikotinkonsum</b>						
Rauchen aktiv	ja	6	6,7	3	6,0	0,878
	nein	84	93,3	47	94,0	
Ex-Raucher	ja	46	51,1	24	48,0	0,724
	nein	44	48,9	26	52,0	

#### 4.6.4. Gefahrenstoffe und Medikamente

Tabelle 10 zeigt den Kontakt mit ausgewählten Gefahrenstoffen und die Einnahme bestimmter Medikamente in den beiden Gruppen.

Beim Kontakt mit **Gefahrenstoffen** allgemein (Ja/Nein-Antworten) zeigte der Chi-Quadrat-Test nach Pearson keinen signifikanten Unterschied:  $n = 45$ ,  $p = 0,201$ . Beim Kontakt mit organischen Lösungsmitteln zeigte die Analyse auch keinen signifikanten Unterschied ( $n = 121$ ,  $p = 0,373$ ).

Für die **Medikamenteneinnahme** zeigte der Chi-Quadrat-Test nach Pearson insgesamt keinen signifikanten Unterschied:  $n = 140$ ,  $p = 0,122$ . Die Bonferroni-Adjustierung wurde hier nicht durchgeführt, da die gesamte Stichprobe analysiert wurde.

Die detaillierte Analyse zeigte jedoch, dass die PD-Patienten signifikant seltener Magnesium eingenommen haben ( $n = 140$ ,  $p = 0,003$ ). Die Einnahme der anderen von uns analysierten Medikamente zeigte keine signifikanten Unterschiede (Schilddrüsenhormone:  $n = 140$ ,  $p = 0,504$ ; Antihypertonika:  $n = 140$ ,  $p = 0,215$ ; Antidepressiva:  $n = 140$ ,  $p = 0,572$ ; Vitamine:  $n = 140$ ,  $p = 0,175$ ). Ein Signifikanztest bei der Neuroleptika- und Eiseneinnahme war nicht möglich durchzuführen, weil die Stichproben  $< 5$  waren.

**Tabelle 10:** Gefahrenstoffe und Medikamente (n - Personenanzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe, SD - Schilddrüse)

		PD-Gruppe		Kontrollen		Signifikanz
		n	%	n	%	
<b>Gefahrenstoffe</b>						
Allgemein	ja	27	30,0	18	36,0	0,201
	nein	63	70,0	32	64,0	
Pflanzenschutzmittel		7	25,9	4	23,5	
Org. Lösungsmittel		14	51,9	11	64,7	
Mineralöle		0	0	1	5,9	
CO		2	7,4	0	0	
Schwefel		0	0	1	5,9	
Kombinationen		4	14,8	0	0	
<b>Medikamente</b>						
Allgemein	ja	53	58,9	36	72,0	0,122
	nein	37	41,1	14	28,0	
SD-Hormone	ja	14	15,6	10	20,0	0,504
	nein	76	84,4	40	80,0	
Antihypertonika	ja	37	41,1	26	52,0	0,215
	nein	53	58,9	24	48,0	
Neuroleptika	ja	3	3,3	1	2,0	-
	nein	87	96,7	49	98,0	
Antidepressiva	ja	5	5,6	4	8,0	0,572
	nein	85	94,4	46	92,0	
Magnesium	ja	9	10,0	15	30,0	<b>0,003</b>
	nein	81	90,0	35	70,0	
Eisen	ja	1	1,1	5	10,0	-
	nein	89	98,9	45	90,0	
Vitamine	ja	9	10,0	9	18,0	0,175
	nein	81	90,0	41	82,0	

#### 4.6.5. Vorerkrankungen

Die Häufigkeit von Schädelhirntraumata (SHT) und Schlaganfällen konnte nur bei den PD-Patienten gewertet werden, weil diese Erkrankungen in der Anamnese bei den Kontroll-Personen als Ausschlusskriterium angewendet wurden, sodass diese Häufigkeiten in der Gruppe der Kontrollen gleich Null ist. 4 PD-Patienten (4,4 %) hatten in der Anamnese einen Schlaganfall und 13 PD-Patienten (14,4 %) - ein SHT.

Somit konnten wir folgende Vorerkrankungen (siehe Tabelle 11) in den beiden Gruppen vergleichen und analysieren:

- Schilddrüsenerkrankungen (SD-Erkrankungen)
- Koronare Herzkrankheit (KHK) / Herzinfarkt
- andere Erkrankungen (arterielle Hypertonie, onkologische Erkrankungen, Migräne, degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule und weitere in unseren Gruppen selten vorkommende Erkrankungen). Von den weiteren in unseren Gruppen selten vorkommenden Erkrankungen kamen Diabetes mellitus, Alkoholkrankheit, Schwindel und Tinnitus, Fibromyalgie, Rheuma, Asthma bronchiale, Herzrhythmusstörungen, Zustand nach Borreliose und Meningitis vor und konnten analysiert werden.

Die Analyse der Daten bei Vorerkrankungen allgemein (Ja/Nein) zeigte bei den SD - Erkrankungen und bei der KHK (Koronare Herzkrankheit)/Herzinfarkt keinen signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson bei - Erkrankungen:  $n = 140$ ,  $p = 0,541$ , bei der KHK/Herzinfarkt:  $n = 140$ ,  $p = 0,113$ ).

Bei der Gesamtgruppe anderer Erkrankungen ergab sich jedoch ein deutlich signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen:  $n = 140$ ,  $p = 0,004$ . Die PD-Patienten hatten deutlich mehr andere Erkrankungen (s.o.) als die Kontrollen.

Die Summe von Vorerkrankungen pro Person (s. Tabelle 11) zeigte beim Chi-Quadrat-Test nach Pearson einen signifikanten Unterschied:  $n = 140$ ,  $p = 0,020$ , die PD-Patienten hatten eine größere Zahl von Vorerkrankungen pro Person als die Kontrollen.

**Tabelle 11:** Vorerkrankungen (n - Personenanzahl der Patienten, % - prozentualer Anteil in der Gruppe, SD - Schilddrüse, WS - Wirbelsäule)

		PD-Gruppe		Kontrollen		Signifikanz
		n	%	n	%	
<b>Vorerkrankungen</b>						
SD-Erkrankungen	ja	24	26,7	11	22,0	0,541
	nein	66	73,3	39	78,0	
KHK / Herzinfarkt	ja	16	17,8	4	8,0	0,113
	nein	74	82,2	46	92,0	
<u>Andere</u>	ja	43	47,7	11	22,0	<b>0,004</b>
	nein	47	52,3	39	78,0	
<b><u>Andere</u> Vorerkrankungen detailliert</b>						
Keine		47	52,3	39	78,0	<b>0,004</b>
Arterielle Hypertonie		32	35,5	10	20,0	
Onkologische Erkrankungen		5	5,5	0	0	
Migräne		4	4,4	0	0	
WS-Erkrankungen		3	3,3	0	0	
weitere Erkrankungen		12	13,3	1	2,0	
<b>Summe der Vorerkrankungen pro Person</b>						
keine		33	36,7	29	58,0	<b>0,020</b>
eine		30	33,3	18	36,0	
zwei		21	23,3	3	6,0	
> zwei		6	6,6	0	0	

## 4.7. Prädiagnostische Phase

Ferner wurden mögliche prämotorische (s. Kap. 3.5.5.1) und frühmotorische Symptome (s. Kap. 3.5.5.2), deren Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens, sowie Dauer der Symptome vor der PD-Diagnosestellung analysiert. Danach wurde die Reihenfolge des Auftretens der Symptome mit der dem Modell von Braak entsprechenden Reihenfolge verglichen und die Dauer der prämotorischen Phase eruiert.

Die prämotorischen und frühmotorischen Symptome zusammen wurden nachfolgend prädiagnostische Symptome genannt.

### 4.7.1. Häufigkeit der Symptome

Tabelle 12 und Abbildung 5 zeigen den Anteil der Patienten/Kontrollen, die die Fragen bezüglich der prämotorischen und frühmotorischen Symptome vor der PD-Diagnosestellung/Befragung mit mindestens einer Ja-Antwort beantwortet haben.

Der Unterschied in den beiden Gruppen bei den prädiagnostischen und prämotorischen Symptomen war nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson für prädiagnostische Symptome:  $n = 140$ ,  $p = 0,178$ ; für prämotorische Symptome:  $n = 140$ ,  $p = 0,320$ ).

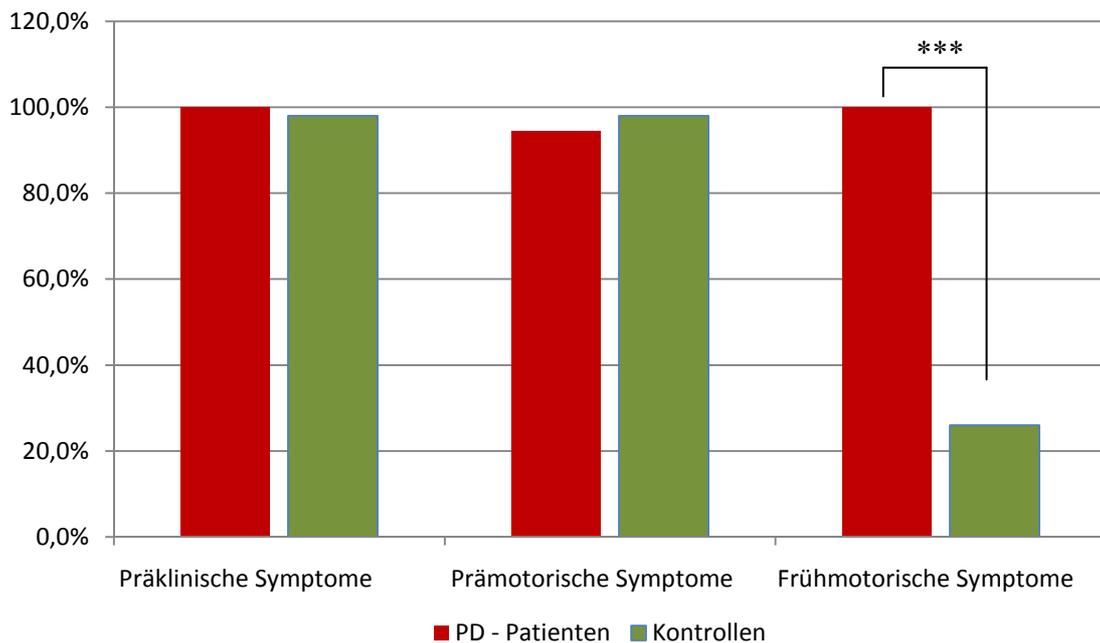
Die Analyse der frühmotorischen Symptome zeigte einen hoch signifikanten Unterschied:  $n = 103$ ,  $p = 0,001$ . Alle PD-Patienten und nur 26 % Kontrollen hatten frühmotorische Symptome.

**Tabelle 12:** Anzahl der Patienten/Kontrollen mit prädiagnostischen Symptomen (n - Personenanzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe)

Symptome	PD-Pat.		Kontrollen		Signifikanz
	n	%	n	%	
Prädiagnostische Symptome ja	90	100	49	98,0	0,178
nein	0	0	1	2,0	

Prämotorische Symptome	ja	85	94,4	49	98,0	0,320
	nein	5	5,6	1	2,0	
Frühmotorische Symptome	ja	90	100	13	26,0	<b>0,001</b>
	nein	0	0	37	74,0	

**Abbildung 5:** Prozentualer Anteil der Patienten/Kontrollen mit prädiagnostischen Symptomen vor der Diagnosestellung/Befragung



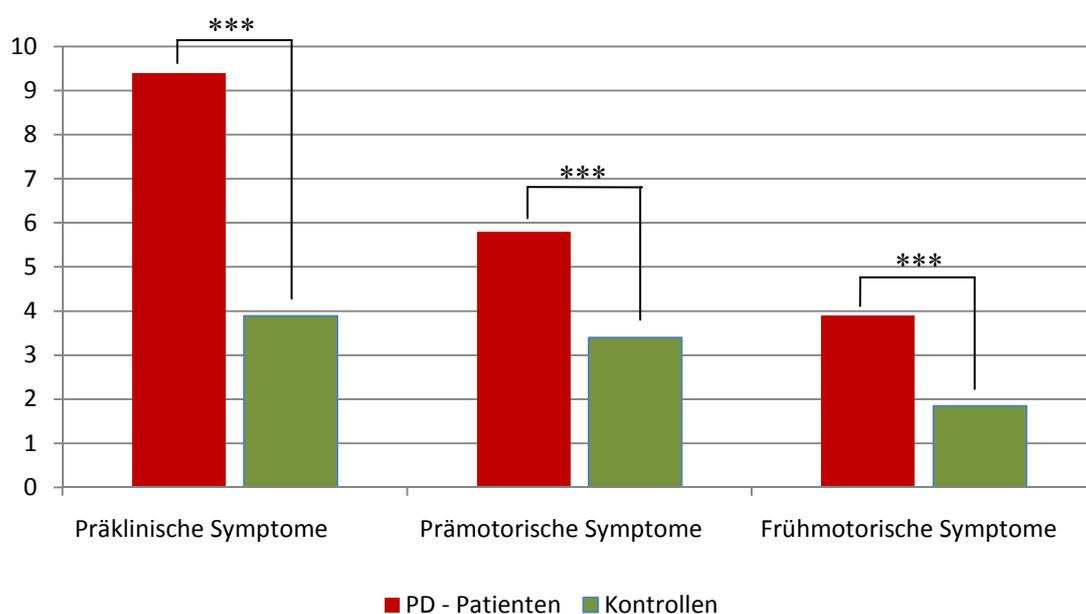
In der Tabelle 13 und Abbildung 6 wurde die mittlere Anzahl der prämotorischen frühmotorischen, prädiagnostischen (prämotorischen und frühmotorischen zusammen) Symptome vor der PD-Diagnosestellung/Befragung bezogen auf die Anzahl der Patienten, die mindestens ein Symptom hatten, in den beiden Gruppen berechnet. Da die Daten nicht normal verteilt waren, wurde der U-Test nach Mann-Whitney angewendet. Für alle drei Symptomgruppen zeigten sich hoch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p$ -Niveau nach Bonferroni-Adjustierung für jeden Vergleich = 0,025).

Die Patienten der PD-Gruppe hatten eine signifikant höhere Anzahl der Symptome.

**Tabelle 13:** Mittlere Anzahl der Symptome bezogen auf die Anzahl der Patienten, die mindestens ein Symptom hatten, in den beiden Gruppen (n - Personenanzahl, SD - Standardabweichung)

Symptome vor PD-Diagnose/Befragung		prämotorische	frühmotorische	prädiagnostische
PD-Patienten	Mittelwert	<b>5,8</b>	<b>3,9</b>	<b>9,4</b>
	SD	3,6	1,76	4,6
	Minimum	1	1	1
	Maximum	15	8	19
	n	85	90	90
Kontrollen	Mittelwert	<b>3,4</b>	<b>1,8</b>	<b>3,9</b>
	SD	1,7	0,98	2,23
	Minimum	1	1	1
	Maximum	8	4	10
	n	48	13	49
<b>Signifikan</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

**Abbildung 6:** Mittlere Anzahl der Symptome (Y-Achse) vor der PD-Diagnose/Befragung bezogen auf die Anzahl der Patienten, die mindestens ein Symptom hatten



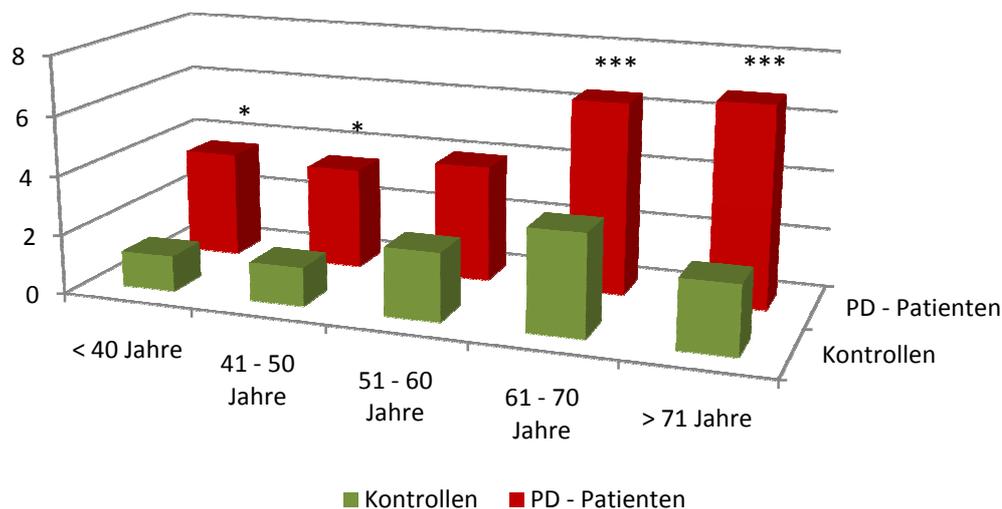
#### 4.7.2. Anzahl prädiagnostischer Symptome bezogen auf das Alter beim Auftreten der Symptome

In der Tabelle 14 und Abbildung 7 ist die mittlere Anzahl der prädiagnostischen Symptome in den beiden Gruppen bezogen auf das Alter beim Auftreten der Symptome dargestellt. Die Altersabschnitte sind in Jahren skaliert: < 40 Jahre, 41 - 50 Jahre, 51 - 60 Jahre, 61 - 70 Jahre, > 71 Jahre. Die mittlere Anzahl prädiagnostischer Symptome stieg bei den PD-Patienten mit zunehmendem Alter kontinuierlich an. Das konnten wir in der Kontrollgruppe jedoch nicht feststellen. Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte bei allen Altersabschnitten nicht normale Verteilung der Daten. Daher wurde für die weitere Analyse der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Modifiziertes p-Niveau nach Bonferroni-Adjustierung war auf 0,005 festgelegt. Das Ergebnis im Zeitabschnitt zwischen 51 - 60 Jahre war nicht signifikant. Bei allen anderen Altersabschnitten zeigten die Tests einen signifikanten Unterschied.

**Tabelle 14:** Mittlere Anzahl der prädiagnostischen Symptome bezogen auf das Alter beim Auftreten der Symptome (n - Personenanzahl, SD - Standardabweichung)

		< 40 Jahre	41 - 50 Jahre	51 - 60 Jahre	61 - 70 Jahre	> 71 Jahre
<b>PD-Patienten</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>3,6</b>	<b>3,43</b>	<b>3,94</b>	<b>6,46</b>	<b>6,75</b>
	SD	3.15	2.38	3.31	3.59	4.55
	Minimum	1	1	1	1	1
	Maximum	13	9	15	18	14
	n	23	44	59	46	12
<b>Kontrollen</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>1,2</b>	<b>1,3</b>	<b>2,29</b>	<b>3,4</b>	<b>2,29</b>
	SD	0.42	0.48	1.97	2	0.75
	Minimum	1	1	1	1	1
	Maximum	2	2	9	8	3
	n	10	10	27	25	7
<b>Signifikanz</b>		<b>0.004</b>	<b>0.004</b>	0.007	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>

**Abbildung 7:** Mittlere Anzahl der prädiagnostischen Symptome bezogen auf das Alter beim Auftreten der Symptome (n - Personenanzahl, \*- signifikant, \*\*\* - hoch signifikant)



#### 4.7.3. Häufigkeit der prämotorischen Symptome

Tabelle 15 und Abbildung 8 zeigen die Anzahl der PD-Patienten / Kontrollen mit prämotorischen Symptomen in den beiden Gruppen vor der PD-Diagnose / Befragung.

Bei der Häufigkeit der Riechstörungen zeigten die Berechnungen hoch signifikante Unterschiede (n = 140, p = 0,001). Die PD-Patienten hatten häufiger Riechstörungen (40 % PD-Patienten/8 % Kontrollen).

Die Analyse der Häufigkeit von autonomen Störungen zeigte, dass die PD-Patienten signifikant häufiger Obstipation (n = 140, p = 0,001), vermehrte Speichelproduktion (n = 140, p = 0,003) und orthostatischen Schwindel (n = 140, p = 0,045) aufwiesen.

Die Analyse der Häufigkeit von REM-Schlafstörungen in den beiden Gruppen zeigte signifikante Unterschiede auch zugunsten der Patienten: hoch signifikant bei unwillkürlichen Bewegungen im Schlaf (n = 140, p = 0,001), signifikant bei

Alpträumen ( $n = 140$ ,  $p = 0,002$ ) und beim Schreien/Sprechen im Schlaf ( $n = 140$ ,  $p = 0,025$ ). Bei lebhaften Träumen war das Ergebnis zwar nicht signifikant ( $n = 140$ ,  $p = 0,058$ ), es zeigte sich jedoch, dass die PD-Patienten auch häufiger lebhaftere Träume hatten.

Die Häufigkeitsunterschiede bei Ein-/Durchschlafstörungen waren nicht signifikant. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson betrug für Einschlafstörungen:  $n = 140$ ,  $p = 0,659$ ; für Durchschlafstörungen:  $n = 140$ ,  $p = 0,958$ .

Bei der Analyse der Häufigkeit von psychischen Störungen zeigte sich, dass die PD-Patienten signifikant häufiger Depressionen ( $n = 140$ ,  $p = 0,003$ ) und Antriebsschwäche ( $n = 140$ ,  $p = 0,038$ ) hatten als die Kontrollen.

Signifikante Häufigkeitsunterschiede fanden sich auch bei visuellen Wahrnehmungsstörungen (Problemen beim Einparken):  $n = 140$ ,  $p = 0,007$ , die PD-Patienten hatten deutlich häufiger Probleme beim Einparken als die Kontrollen.

Bei den kognitiven Störungen zeigte die Analyse, dass die PD-Patienten signifikant häufiger räumliche Wahrnehmungsstörungen ( $n = 140$ ,  $p = 0,038$ ) und seltener Wortfindungsstörungen ( $n = 140$ ,  $p = 0,012$ ) hatten als die Kontrollen.

Die Analyse anderer prämotorischen Symptome zeigte keinen signifikanten Unterschied. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab folgende Werte: für Farbschwäche:  $n = 140$ ,  $p = 0,199$ ; für vermehrtes Schwitzen:  $n = 140$ ,  $p = 0,246$ ; für vermehrte Talgproduktion:  $n = 140$ ,  $p = 0,557$ ; für gedrückte Stimmung:  $n = 140$ ,  $p = 0,052$ ; für Angststörung:  $n = 140$ ,  $p = 0,078$ ; für Denkverlangsamung:  $n = 140$ ,  $p = 0,806$ ; für Vergesslichkeit:  $n = 140$ ,  $p = 0,686$ ; für Autounfälle:  $n = 140$ ,  $p = 0,769$ .

Trotz nicht signifikanter Unterschiede bei der Symptom-Analyse zeigten uns die Daten jedoch, dass die PD-Patienten häufiger vermehrtes Schwitzen (35,6 % PD-Patienten/26 % Kontrollen), vermehrte Talgproduktion (11,1 % PD-Patienten/8 % Kontrollen), gedrückte Stimmung (33,3 % PD-Patienten/18 % Kontrollen), Schlafstörungen (61,1 % PD-Patienten/48 % Kontrollen) und

Angststörungen (13,3 % PD-Patienten/4 % Kontrollen) und seltener Farbseh-  
schwäche (4,4 % PD-Patienten/10 % Kontrollen) hatten.

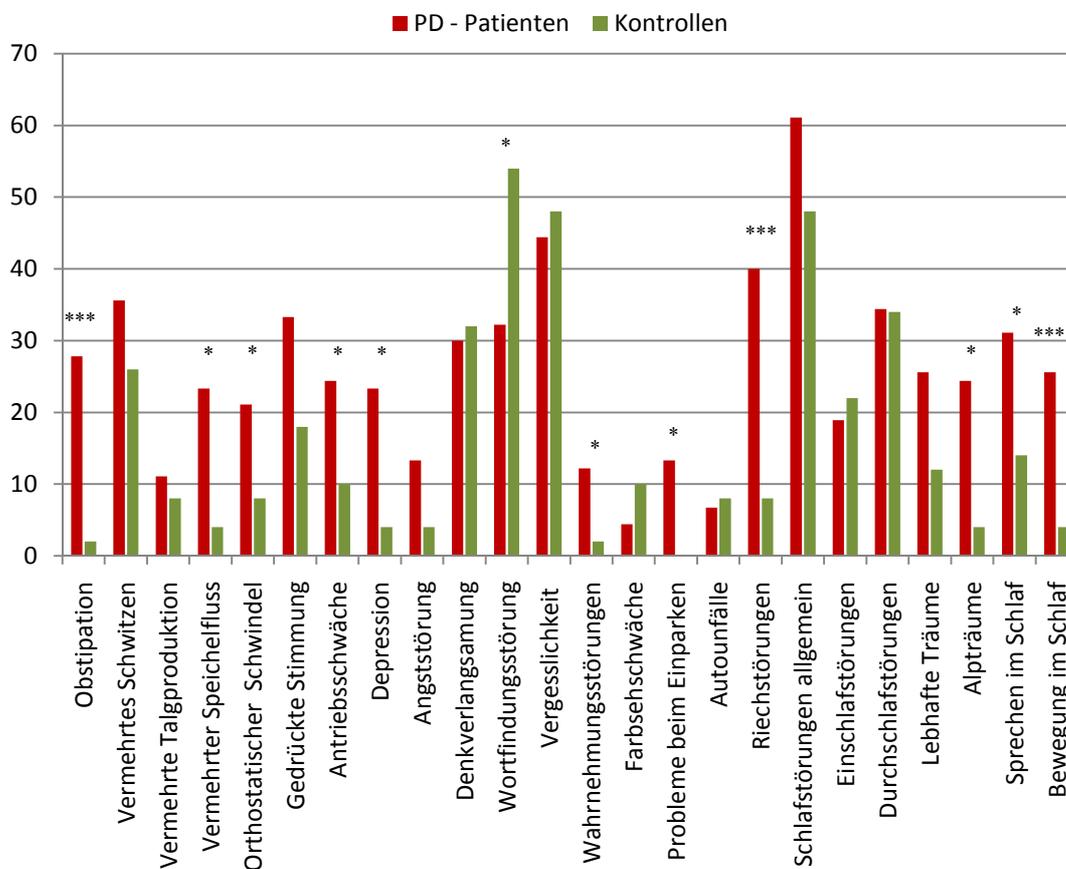
**Tabelle 15:** Anzahl der Patienten/Kontrollen mit prämotorischen Symptomen (n  
- Personenanzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe)

Prämotorische Symptome		PD-Pat.		Kontrollen		Signifikanz
		n	%	n	%	
<b>Olfaktorische Dysfunktion</b>						
Riechstörungen (Hypo-/Anosmie)	ja	36	40,0	4	8,0	<b>0,001</b>
	nein	54	60,0	46	92,0	
<b>Autonome Dysfunktion</b>						
Obstipation	ja	25	27,8	2	4,0	<b>0,001</b>
	nein	65	72,2	48	96,0	
Speichelfluss (Hypersalivation)	ja	21	23,3	2	4,0	<b>0,003</b>
	nein	69	76,7	48	96,0	
Orthostatischer Schwindel	ja	19	21,1	4	8,0	<b>0,045</b>
	nein	71	78,9	46	92,0	
Vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose)	ja	32	35,6	13	26,0	0,246
	nein	58	64,4	37	74,4	
Vermehrte Talgproduktion (Seborrhoe)	ja	10	11,1	4	8,0	0,557
	nein	80	88,9	46	92,0	
<b>Schlafstörungen</b>						
Schlafstörungen allgemein	ja	55	61,1	24	48,0	0,134
	nein	35	38,9	26	52,0	
Einschlafstörungen	ja	16	17,8	11	22,0	0,659
	nein	73	81,1	39	78,0	
Durchschlafstörungen	ja	31	34,4	17	34,0	0,958
	nein	59	65,6	33	66,0	

<b>Zeichen der REM-Schlafstörungen</b>						
Unfreiwillige Bewegung im Schlaf	ja	23	25,6	2	4,0	<b>0,001</b>
	nein	67	74,4	48	96,0	
Schreien/Sprechen im Schlaf	ja	28	31,1	7	14,0	<b>0,025</b>
	nein	62	68,9	43	86,0	
Alpträume	ja	22	24,4	2	4,0	<b>0,002</b>
	nein	68	75,6	48	96,0	
Lebhafte Träume	ja	23	25,6	6	12,0	0,058
	nein	67	74,4	44	88,0	
<b>Psychische Störungen</b>						
Depression	ja	21	23,3	2	4,0	<b>0,003</b>
	nein	69	76,7	48	96,0	
Antriebsschwäche	ja	22	24,4	5	10,0	<b>0,038</b>
	nein	68	75,6	45	90,0	
Gedrückte Stimmung	ja	30	33,3	9	18,0	0,052
	nein	60	66,7	41	82,0	
Angststörung	ja	12	13,3	2	4,0	0,078
	nein	78	86,7	48	96,0	
<b>Sehstörungen und visuelle Wahrnehmungsstörungen</b>						
Farbsehschwäche	ja	4	4,4	5	10,0	0,199
	nein	86	95,6	45	90,0	
Probleme beim Einparken	ja	12	13,3	0	0	<b>0,007</b>
	nein	78	86,7	50	100,0	
Autounfälle	ja	6	6,7	4	8,0	0,769
	nein	84	93,3	46	92,0	
<b>Kognitive Störungen</b>						
Wortfindungsstörung	ja	29	32,2	27	54,0	<b>0,012</b>
	nein	61	67,8	23	46,0	
Wahrnehmungsstörungen im Raum	ja	11	12,2	0	0	<b>0,038</b>
	nein	79	87,8	50	100	

Vergesslichkeit	ja	41	45,5	24	48,0	0,686
	nein	50	50,6	26	52,0	
Denkverlangsamung	ja	27	30,0	16	32,0	0,806
	nein	63	70,0	34	68,0	

**Abbildung 8:** Anzahl der Patienten/Kontrollen mit prämotorischen Symptomen vor PD-Diagnose/Befragung (\*-signifikant ,\*\*\*- hoch signifikant)



#### 4.7.4. Häufigkeit der frühmotorischen Symptome

Tabelle 16 und Abbildung 9 zeigt die Anzahl der Patienten/Kontrollen mit frühmotorischen Symptomen vor der PD-Diagnose/Befragung.

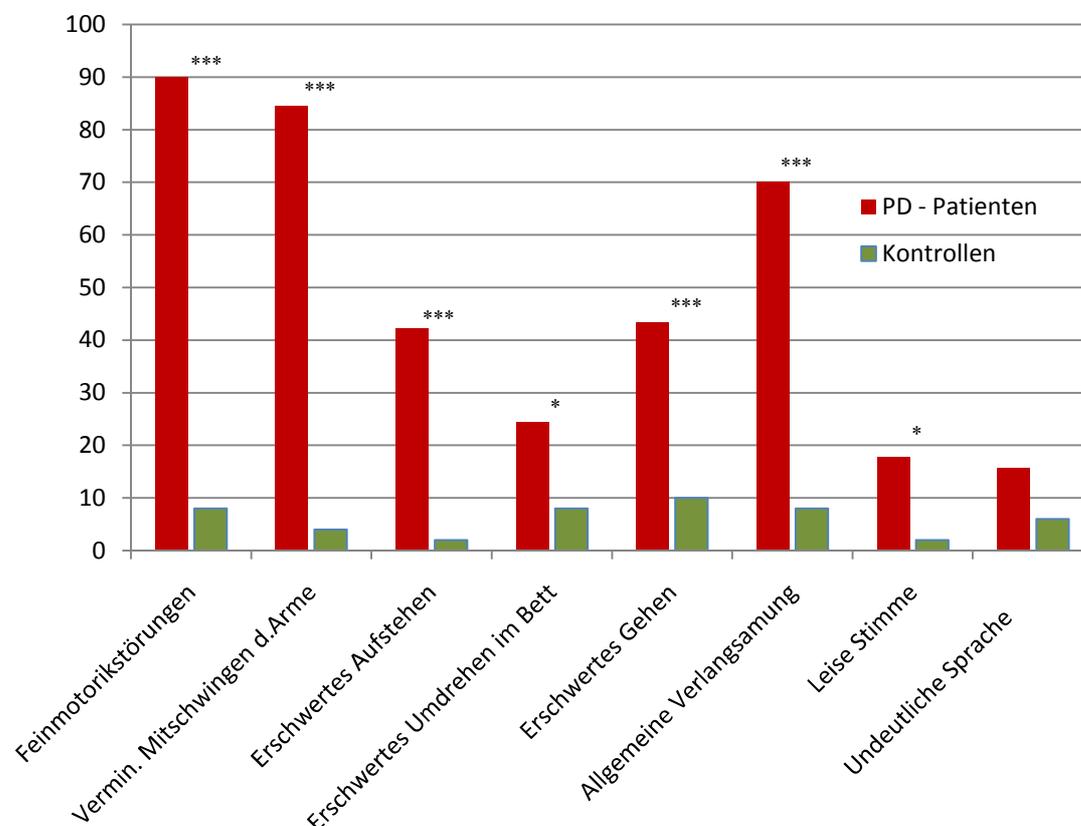
Die Analyse der Häufigkeit von frühmotorischen Symptomen zeigte, dass die PD-Patienten signifikant häufiger Feinmotorikstörungen ( $n = 140, p = 0,001$ ), allgemeine Verlangsamung ( $n = 140, p = 0,001$ ), vermindertes Mitschwingen der Arme ( $n = 140, p = 0,001$ ), erschwertes Aufstehen ( $n = 140, p = 0,001$ ) und Gehen ( $n = 140, p = 0,001$ ), erschwertes Umdrehen im Bett ( $n = 140, p = 0,017$ ), sowie leise Stimme ( $n = 140, p = 0,006$ ) aufwiesen als die Kontrollen.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson für undeutliche Sprache war nicht signifikant:  $n = 140, p = 0,097$ .

**Tabelle 16:** Anzahl der Patienten/Kontrollen mit frühmotorischen Symptomen (n - Personenanzahl, % - prozentualer Anteil in der Gruppe, Pat. - Patienten)

Frühmotorische Symptome vor PD-Diagnose/Befragung	PD-Pat.		Kontrollen		Signifikanz	
	n	%	n	%		
Feinmotorikstörungen	ja	82	91,1	4	8,0	<b>0,001</b>
	nein	9	10,0	46	92,0	
Vermindertes Mitschwingen eines Armes	ja	76	84,4	2	4,0	<b>0,001</b>
	nein	14	15,6	48	96,0	
Erschwertes Aufstehen	ja	38	42,2	1	2,0	<b>0,001</b>
	nein	52	57,8	49	98,0	
Erschwertes Umdrehen im Bett	ja	22	24,4	4	8,0	<b>0,017</b>
	nein	68	75,6	46	92,0	
Erschwertes Gehen	ja	39	43,3	5	10,0	<b>0,001</b>
	nein	51	56,7	45	90,0	
Allgemeine Verlangsamung	ja	63	70,0	4	8,0	<b>0,001</b>
	nein	27	30,0	46	92,0	
Leise Stimme	ja	16	17,8	1	2,0	<b>0,006</b>
	nein	74	82,2	49	98,0	
Undeutliche Sprache	ja	14	15,6	3	6,0	0,097
	nein	76	84,4	47	94,0	

**Abbildung 9:** Anzahl der Patienten/Kontrollen mit frühmotorischen Symptomen vor PD-Diagnose/Befragung (\*-signifikant, \*\*\*- hoch signifikant)



#### 4.7.5 Mittleres Alter der PD-Patienten/Kontrollen beim Auftreten prädiagnostischer Symptome

In der Tabelle 17 wurde das mittlere Alter der PD-Patienten und Kontrollen beim Auftreten prädiagnostischer Symptome dargestellt.

Da der Kolmogorov-Smirnov-Test bei Obstipation, orthostatischem Schwindel, Depression, Angststörungen, gedrückter Stimmung, Antriebsschwäche, Riechstörungen, Farbsehschwäche, Denkverlangsamung, Vergesslichkeit, lebhaften Träumen und Alpträumen, Feinmotorikstörungen, erschwertem Umdrehen im Bett, allgemeiner Verlangsamung, leiser Stimme und undeutlicher Sprache eine normale Verteilung der Daten zeigte, wurde für die Analyse dieser Symptome den T-Test angewendet. Die übrigen Variablen waren nicht normal verteilt, hier wurde daher der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Der Unterschied zwischen den beiden Patienten-Gruppen war bei den Einschlafstörungen (n = 27, p = 0,016) und unfreiwilligen Bewegungen im Schlaf (n = 25, p = 0,035) signifikant. Die PD-Patienten waren beim Auftreten dieser Symptome signifikant jünger als die Kontrollen.

Bei allen anderen prädiagnostischen Symptomen zeigten die Tests im Alter beim Auftreten keine signifikanten Unterschiede.

Die Analyse der Daten bei Wahrnehmungsstörungen im Raum, erschwertem Aufstehen, leiser Stimme, Problemen beim Einparken war wegen fehlender Anzahl der Personen in der Kontrollgruppe nicht möglich.

**Tabelle 17:** Mittleres Alter der PD-Patienten/Kontrollen beim Auftreten der prädiagnostischen Symptome der PD (MW-Mittelwert des Alters, Min-Minimum, Max-Maximum, SD-Standardabweichung, p - Signifikanz)

Prädiagnostische Symptome	PD-Patienten			Kontrollen			p
	MW	Min-Max	SD	MW	Min-Max	SD	
<b>Prämotorische Symptome:</b>							
<b>Olfaktorische Dysfunktion</b>							
Riechstörungen (Hypo-/Anosmie)	50,6	1 - 77	16,4	53,9	42 -60	8,2	0,695
<b>Autonome Dysfunktion</b>							
Obstipation	49,7	25 -75	11,1	52,8	41 -65	17,0	0,713
Vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose)	49,9	9 - 65	13,5	56,4	19 -72	13,7	0,080
Orthostatischer Schwindel	52,8	29 -80	13,8	61,4	57 -68	5,2	0,245
Vermehrte Talgproduktion (Seborrhoe)	55,5	24 -64	11,9	38,6	11 -65	25,2	0,258
Speichelfluss (Hypersalivation)	55,5	24 -75	13,8	48,2	40 -56	11,4	0,445

<b>Schlafstörungen</b>							
Durchschlafstörungen	<b>53,9</b>	38 - 68	10,1	<b>63,5</b>	44-74	8,4	0,234
Einschlafstörungen	<b>54,7</b>	38 - 68	10,0	<b>63,8</b>	44 - 74	8,4	<b>0,016</b>
<b>Zeichen der REM-Schlafstörungen</b>							
Unfreiwillige Bewegung im Schlaf	<b>44,6</b>	14 - 64	12,2	<b>61,4</b>	61 - 62	0,9	<b>0,035</b>
Schreien/Sprechen im Schlaf	<b>47,2</b>	14 -66	12,1	<b>54,5</b>	19 - 68	16,2	0,058
Alpträume	<b>47,2</b>	14 - 74	16,2	<b>44,5</b>	21 - 68	33,9	0,838
Lebhafte Träume	<b>48,8</b>	24 74	13,9	<b>44,2</b>	25 - 65	17,3	0,501
<b>Psychische Störungen</b>							
Angststörung	<b>44,5</b>	24 - 60	10,9	<b>55,3</b>	52 - 59	4,7	0,207
Gedrückte Stimmung	<b>50,9</b>	24 - 72	11,9	<b>59,2</b>	44 - 68	7,8	0,057
Depression	<b>52,9</b>	34 -72	11,8	<b>56,0</b>	53 - 59	4,4	0,724
Antriebsschwäche	<b>53,2</b>	24 - 79	13,7	<b>58,6</b>	44 - 68	9,6	0,420
<b>Sehstörungen und visuelle Wahrnehmungs- Störungen</b>							
Farbsehschwäche	<b>39,2</b>	11 - 66	23,0	<b>41,8</b>	0 - 60	23,8	0,875
Probleme beim Einparken	<b>59,7</b>	44 - 71	8,8	-	-	-	-
<b>Kognitive Störungen</b>							
Wahrnehmungsstörung im Raum	<b>58,7</b>	43 - 68	8,4	<b>57,2</b>	-	-	-
Wortfindungsstörung	<b>59,3</b>	43 - 77	9,2	<b>62,2</b>	39 - 73	7,6	0,204
Vergesslichkeit	<b>60,8</b>	41 - 78	8,9	<b>62,6</b>	48 - 73	7,1	0,869
Denkverlangsamung	<b>62,4</b>	41 - 79	9,9	<b>61,9</b>	48 - 73	7,0	0,880
<b>Frühmotorische Symptome:</b>							
Leise Stimme (Hypophonie)	<b>57,3</b>	32 - 79	12,6	<b>60,6</b>	-	-	-
Feinmotorikstörungen	<b>58,8</b>	29 - 80	10,4	<b>55,4</b>	19 - 69	23,9	0,552
Undeutliche Sprache (Dysarthrie)	<b>58,9</b>	32 - 77	11,7	<b>60,6</b>	54 - 69	7,3	0,816

Vermindertes Mitschwingen der Arme	<b>58,9</b>	31 - 79	10,2	<b>62,1</b>	58 - 67	6,3	0,613
Allgemeine Verlangsamung	<b>60,3</b>	29 - 79	10,1	<b>62,3</b>	58 - 69	4,7	0,701
Erschwertes Gehen	<b>62,9</b>	34 - 79	8,1	<b>67,9</b>	60 - 72	4,3	0,079
Erschwertes Aufstehen	<b>62,9</b>	31 - 80	9,5	<b>78,7</b>	-	-	-
Erschwertes Umdrehen im Bett	<b>63,5</b>	51 - 80	7,7	<b>69,7</b>	69 - 72	1,6	0,123

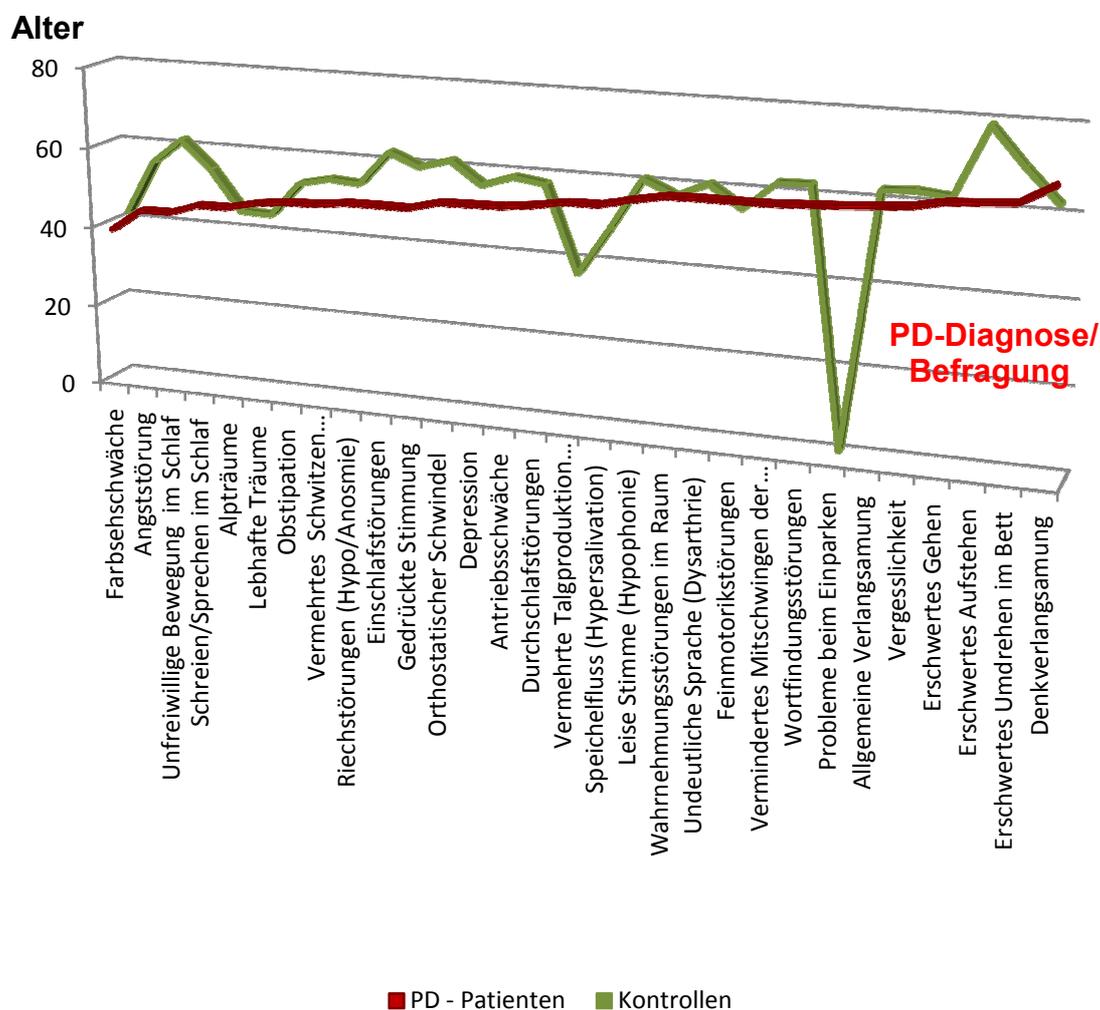
Ferner wurde (s. Tabelle 18 und Abbildung 10) das mittlere Alter der PD-Patienten beim Auftreten prädiagnostischer Symptome der PD aufsteigend sortiert und mit dem Alter der Kontrollen verglichen. Die Tabelle zeigt, dass die Reihenfolge des Auftretens der Symptome nach mittlerem Alter in den beiden Gruppen nicht übereinstimmt.

**Tabelle 18:** Übersicht des mittleren Alters der PD-Patienten und Kontrollen beim Auftreten prädiagnostischer Symptome der PD, aufsteigend zur Diagnose/Befragung hin sortiert.

<b>Prädiagnostische Symptome</b>	<b>Mittleres Alter der PD-Patienten</b>	<b>Mittleres Alter der Kontrollen</b>
Farbsehschwäche	39,2	41,8
Angststörung	44,5	55,3
Unfreiwillige Bewegung im Schlaf	44,6	61,4
Schreien/Sprechen im Schlaf	47,2	54,5
Alpträume	47,2	44,5
Lebhafte Träume	48,8	44,2
Obstipation	49,7	52,8
Vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose)	49,9	56,4

Riechstörungen (Hypo-/Anosmie)	50,6	53,9
Gedrückte Stimmung	50,9	59,2
Orthostatischer Schwindel	52,8	61,4
Depression	52,9	56,1
Antriebsschwäche	53,2	58,6
Durchschlafstörungen	53,9	63,5
Einschlafstörungen	54,7	63,8
Vermehrte Talgproduktion (Seborrhoe)	55,5	38,6
Speichelfluss (Hypersalivation)	55,5	48,2
Leise Stimme (Hypophonie)	57,3	60,6
Wahrnehmungsstörungen im Raum	58,7	-
Feinmotorikstörungen	58,8	55,4
Undeutliche Sprache (Dysarthrie)	58,9	60,6
Vermindertes Mitschwingen der Arme	58,9	62,1
Wortfindungsstörungen	59,3	62,2
Probleme beim Einparken	59,7	-
Allgemeine Verlangsamung	60,3	62,3
Vergesslichkeit	60,8	62,6
Denkverlangsamung	62,4	61,9
Erschwertes Gehen	62,9	67,9
Erschwertes Aufstehen	62,9	78,7
Erschwertes Umdrehen im Bett	63,5	69,7

**Abbildung 10:** Übersicht des mittleren Alters (in Jahren) in den beiden Gruppen beim Auftreten prädiagnostischer Symptome der PD



#### 4.7.6. Dauer der Symptome in der PD-Gruppe

Um die Frage „Wann beginnt die prädiagnostische Phase der PD?“ zu beantworten, wurde die mittlere Dauer der Symptome vor der PD-Diagnose in der PD-Gruppe berechnet. Die Daten konnten in den beiden Gruppen nicht verglichen werden, weil die Kontroll-Gruppe keine PD hatte.

In der Tabelle 19 ist die mittlere Dauer (in Jahren) der prädiagnostischen Symptome bei den PD-Patienten vor der PD-Diagnosestellung dargestellt.

Wie oben in Kap. 1.3 Prädiagnostische Phase der PD beschrieben, wurden nachfolgend prämotorische, frühmotorische und prädiagnostische (prämotorische und frühmotorische zusammen) Symptome unterschieden.

Die Dauer der prädiagnostischen Symptome wurde durch die kürzere Dauer der frühmotorischen Symptome verkürzt.

**Tabelle 19:** Mittlere Dauer der Symptome bei den PD-Patienten vor der PD-Diagnose in Jahren (n - Anzahl der Patienten, SD - Standardabweichung)

Symptome vor PD-Diagnose		prämotorische	frühmotorische	prädiagnostische
PD-Patienten	Mittelwert	<b>9,99</b>	<b>2,84</b>	<b>6,81</b>
	SD	6,08	2,4	4,1
	Minimum	1	1	1
	Maximum	30	18	21,1
	n	85	90	90

#### 4.7.7. Dauer der prädiagnostischen Symptome detailliert

In der Tabelle 20 ist die mittlere Dauer (in Jahren) der prädiagnostischen Symptome bei den PD-Patienten vor der PD-Diagnosestellung dargestellt.

Durchschnittlich traten bei den PD-Patienten die prämotorischen Symptome im Zeitraum zwischen 3,1 und 19,2 Jahren und die frühmotorischen Symptome im Zeitraum zwischen 2,2 und 4,4 Jahren vor der Diagnosestellung auf.

**Tabelle 20:** Dauer der prädiagnostischen Symptome detailliert bei den PD-Patienten vor der Diagnosestellung in Jahren (n – Anzahl der Patienten, % - prozentualer Anteil in der Gruppe, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum)

Wie viele Jahre, bevor die PD-Diagnose gestellt wurde, haben Sie ... bemerkt?	Mittelwert der Dauer	SD	Min-Max	n / %
<b>Prämotorische Symptome:</b>				
<b>Olfaktorische Dysfunktion</b>				
Riechstörungen (Hypo-/Anosmie)	<b>11,78</b>	13,4	1-74	36 / 40,0
<b>Autonome Dysfunktion</b>				
Obstipation	<b>15,80</b>	6,1	4-20	25 / 27,8
Vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose)	<b>11,41</b>	9,5	1-40	32 / 35,6
Orthostatischer Schwindel	<b>7,68</b>	6,1	1-20	19 / 21,1
Speichelfluss (Hypersalivation)	<b>7,62</b>	6,4	1-20	21 / 23,3
Vermehrte Talgproduktion (Seborrhoe)	<b>7,30</b>	7,8	1-20	10 / 11,1
<b>Schlafstörungen</b>				
Durchschlafstörungen	<b>9,77</b>	6,9	1-25	31 / 34,4
Einschlafstörungen	<b>9,50</b>	7,1	1-25	17 / 18,9
<b>Zeichen der REM-Schlafstörungen</b>				
Schreien/Sprechen im Schlaf	<b>13,04</b>	9,9	2-45	28 / 31,1
Alpträume	<b>12,73</b>	7,4	1-30	22 / 24,4
Lebhafte Träume	<b>12,13</b>	5,8	1-20	23 / 25,6
Unfreiwillige Bewegung im Schlaf	<b>12,04</b>	8,1	2-30	23 / 25,6

<b>Psychische Störungen</b>				
Angststörung	<b>13,67</b>	7,4	1-20	12 / 13,3
Gedrückte Stimmung	<b>10,87</b>	7,4	1-25	30 / 33,3
Depression	<b>9,29</b>	7,6	1-23	21 / 23,3
Antriebsschwäche	<b>8,50</b>	7,1	1-20	22 / 24,4
<b>Sehstörungen und visuelle Wahrnehmungsstörungen</b>				
Farbsehschwäche	<b>19,15</b>	12,7	10-32	4 / 4,4
Probleme beim Einparken	<b>4,08</b>	5,6	1-20	12 / 13,3
<b>Kognitive Störungen</b>				
Vergesslichkeit	<b>3,63</b>	2,9	1-15	40 / 44,4
Wahrnehmungsstörung im Raum	<b>3,55</b>	5,6	1-20	11 / 12,2
Wortfindungsstörung	<b>3,28</b>	2,3	1-10	29 / 32,2
Denkverlangsamung	<b>3,07</b>	2,4	1-10	27 / 30,0
<b><u>Frühmotorische Symptome:</u></b>				
Leise Stimme (Hypophonie)	<b>4,38</b>	5,2	1-20	16 / 17,8
Undeutliche Sprache (Dysarthrie)	<b>3,21</b>	1,7	1-5	14 / 15,6
Feinmotorikstörungen	<b>3,10</b>	2,9	1-9	81 / 90
Erschwertes Gehen	<b>2,85</b>	3,1	1-20	39 / 43,3
Allgemeine Verlangsamung	<b>2,83</b>	1,8	1-10	63 / 70
Erschwertes Umdrehen im Bett	<b>2,68</b>	1,6	1-6	22 / 24,4
Erschwertes Aufstehen	<b>2,45</b>	1,6	1-6	38 / 42,2
Vermindertes Mitschwingen der Arme	<b>2,16</b>	2,1	1-17	76 / 84,4

In der Tabelle 21 haben wir zusätzlich die mittlere Dauer (in Jahren) der prä-diagnostischen Symptome bei den Kontrollen vor der Befragung dargestellt, um die Reihenfolge des Auftretens der Symptome in der Kontrollgruppe zu untersuchen.

**Tabelle 21:** Dauer der diagnostischen Symptome bei den Kontrollen vor der Befragung in Jahren (n – Anzahl der Patienten, % - prozentualer Anteil in der Gruppe, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum)

Wie viele Jahre vor der Befragung haben Sie ... bemerkt?	Mittelwert Der Dauer	SD	Min- Max	n / %
<b>Prämotorische Symptome:</b>				
<b>Olfaktorische Dysfunktion</b>				
Riechstörungen (Hypo-/Anosmie)	<b>8,75</b>	7,6	2-19	4 / 8
<b>Autonome Dysfunktion</b>				
Obstipation	<b>15,50</b>	20,5	1-30	2 / 4
Vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose)	<b>11,46</b>	13,9	1-50	13/26
Orthostatischer Schwindel	<b>8,25</b>	5,4	3-15	4 / 8
Speichelfluss (Hypersalivation)	<b>13,0</b>	16,9	1-25	2 / 4
Vermehrte Talgproduktion (Seborrhoe)	<b>26,25</b>	24,6	5-50	4 / 8
<b>Schlafstörungen</b>				
Durchschlafstörungen	<b>10,38</b>	9,8	1-35	17 / 34
Einschlafstörungen	<b>8,73</b>	8,2	2-30	11 / 22
<b>Zeichen der REM-Schlafstörungen</b>				
Schreien/Sprechen im Schlaf	<b>13,43</b>	12,1	6-40	7 / 14
Alpträume	<b>28</b>	31,1	6-50	2 / 4
Lebhafte Träume	<b>20</b>	15,5	5-40	6 / 12
Unfreiwillige Bewegung im Schlaf	<b>8,5</b>	2,1	7-10	2 / 4
<b>Psychische Störungen</b>				
Angststörung	<b>11</b>	5,6	7-15	2 / 4
Gedrückte Stimmung	<b>9,44</b>	9,1	1-30	9 / 18
Depression	<b>11</b>	5,7	7-15	2 / 4
Antriebsschwäche	<b>8</b>	5,5	1-15	5 / 10

<b>Sehstörungen und visuelle Wahrnehmungsstörungen</b>				
Farbsehschwäche	<b>24,4</b>	27,4	5-10	5 / 10
Probleme beim Einparken	<b>0</b>	0	0	0
<b>Kognitive Störungen</b>				
Vergesslichkeit	<b>6,29</b>	4,7	1-20	24 / 48
Wahrnehmungsstörung im Raum	<b>0</b>	0	0	0
Wortfindungsstörung	<b>6,74</b>	5,4	1-20	27 / 54
Denkverlangsamung	<b>8,19</b>	6,1	1-20	16 / 32
<b><u>Frühmotorische Symptome:</u></b>				
Leise Stimme (Hypophonie)	<b>4</b>	0	4	1 / 2
Undeutliche Sprache (Dysarthrie)	<b>5,67</b>	1,8	5-7	3 / 6
Feinmotorikstörungen	<b>16,25</b>	22,8	2-50	4 / 8
Erschwertes Gehen	<b>7,2</b>	5,4	1-15	5 / 10
Allgemeine Verlangsamung	<b>7,25</b>	6,4	2-15	4 / 8
Erschwertes Umdrehen im Bett	<b>7,5</b>	5,0	5-15	4 / 8
Erschwertes Aufstehen	<b>5</b>	0	5	1 / 2
Vermindertes Mitschwingen der Arme	<b>2,5</b>	0,7	2-3	2 / 4

#### 4.7.8 Übersicht der Dauer prädiagnostischer Symptome

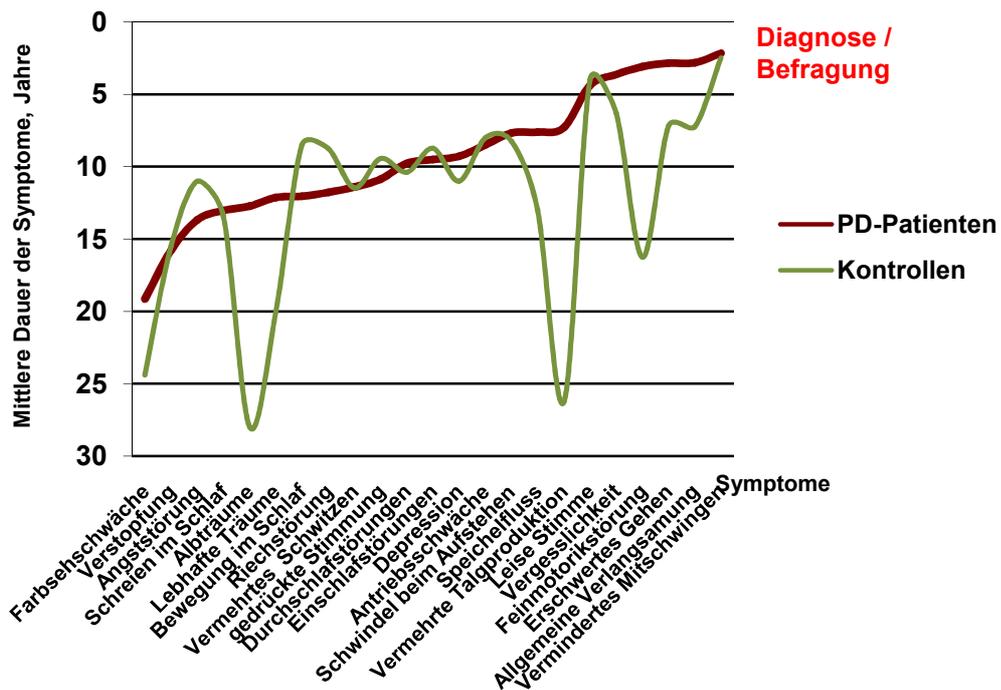
Nachfolgend wurde die mittlere Dauer des Bestehens der prädiagnostischen (prämotorische und frühmotorische) Symptome (in Jahren) bei den PD-Patienten vor der Diagnosestellung (absteigend zur Diagnose hin sortiert) und bei den Kontrollen vor der Befragung in der Tabelle 22 sowie Abbildung 11 dargestellt.

**Tabelle 22:** Übersicht der mittleren Dauer von Symptomen in den beiden Gruppen in Jahren (in der PD-Gruppe zusätzlich absteigend zur Diagnose hin sortiert)

Prädiagnostische Symptome	Mittlere Dauer der Symptome	
	PD-Gruppe (vor der Diagnosestellung)	Kontrollgruppe (vor der Befragung)
Farbsehschwäche	19,15	24,4
Obstipation	15,80	15,50
Angststörungen	13,67	11
Schreien/Sprechen im Schlaf	13,04	13,43
Alpträume	12,73	28
Lebhafte Träume	12,13	20
Unfreiwillige Bewegung im Schlaf	12,04	8,5
Riechstörungen (Hypo-/Anosmie)	11,78	8,75
Vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose)	11,41	11,46
Gedrückte Stimmung	10,87	9,44
Durchschlafstörungen	9,77	10,38
Einschlafstörungen	9,50	8,73
Depression	9,29	11
Antriebsschwäche	8,50	8
Orthostatischer Schwindel	7,68	8,25
Speichelfluss (Hypersalivation)	7,62	13
Vermehrte Talgproduktion (Seborrhoe)	7,30	26,25
Leise Stimme (Hypophonie)	4,38	4
Probleme beim Einparken	4,08	0
Vergesslichkeit	3,63	6,29
Wahrnehmungsstörungen im Raum	3,55	0
Wortfindungsstörungen	3,28	6,74

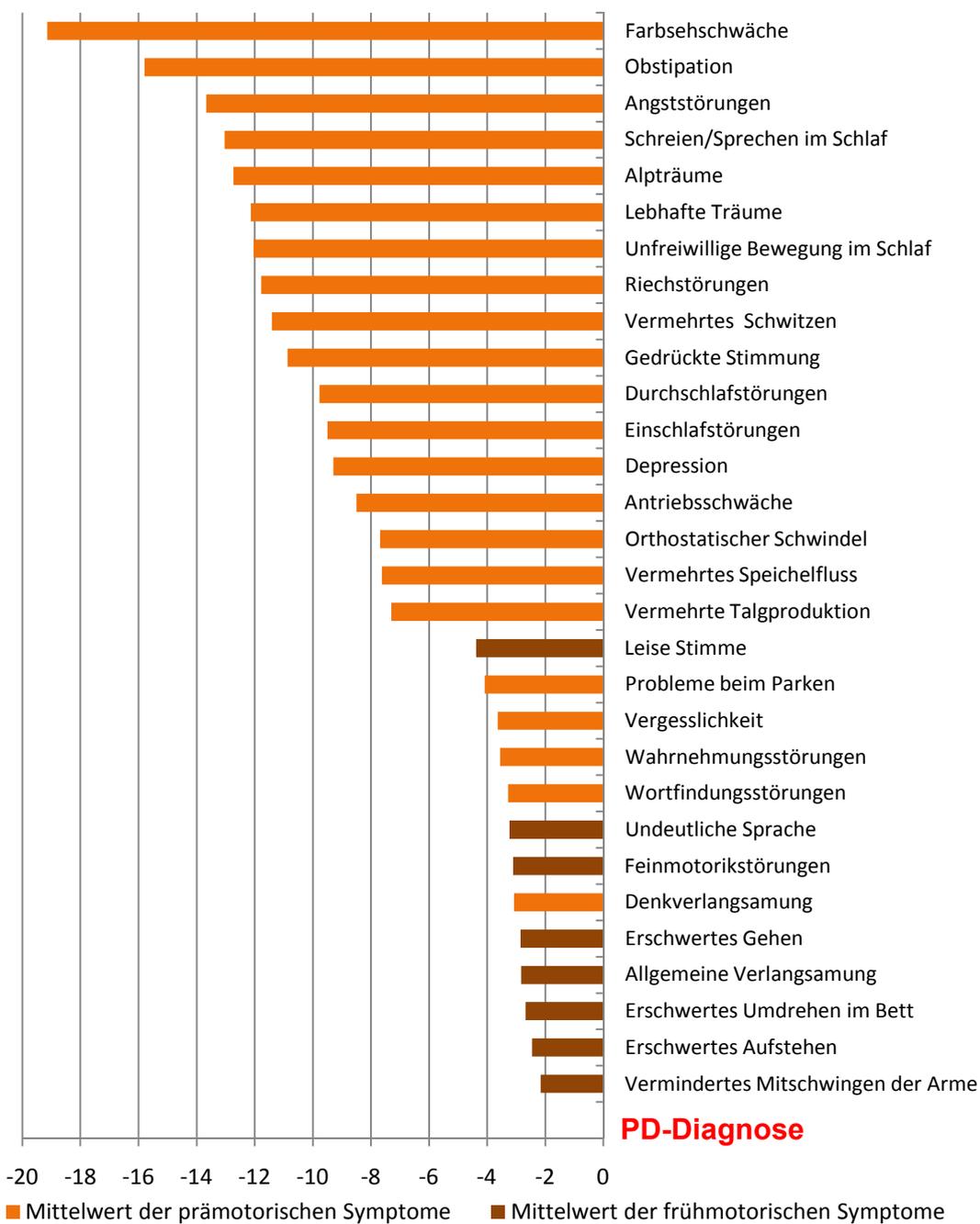
Undeutliche Sprache (Dysarthrie)	3,21	5,67
Feinmotorikstörungen	3,10	16,25
Denkverlangsamung	3,07	8,19
Erschwertes Gehen	2,85	7,2
Allgemeine Verlangsamung	2,83	7,25
Erschwertes Umdrehen im Bett	2,68	7,5
Erschwertes Aufstehen	2,45	5
Vermindertes Mitschwingen der Arme	2,16	2,5

**Abbildung 11** : Entwicklung der Symptome in den beiden Gruppen nach Dauer der Symptome (in Jahren)



In der Abbildung 12 haben wir die mittlere Dauer der prämotorischen und frühmotorischen Symptome in der PD-Gruppe vor der Diagnosestellung, absteigend zur Diagnose hin sortiert, detailliert dargestellt.

**Abbildung 12:** Übersicht der mittleren Dauer von Symptomen bei den PD-Patienten vor der Diagnosestellung



## 5. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von Patienten mit klinisch gesichertem, idiopathischem Morbus Parkinson aus der Parkinson-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen und die Daten von den Kontroll-Personen ohne Parkinson-Krankheit aus zwei verschiedenen Kohorten erhoben, miteinander verglichen und analysiert. Das Ziel der Studie (s. Kap. 2) war es, mögliche Risikofaktoren und Frühzeichen der Parkinson-Krankheit, deren Prävalenz, Zeitpunkt des Auftretens, Dauer der Symptome vor der Diagnosestellung und Reihenfolge des Auftretens der Symptome zu erfassen. Aufgrund des retrospektiven Erhebens der Daten konnten sich die befragten Personen zum Teil nur begrenzt an die gesundheitlichen Veränderungen vor der Diagnose bzw. Abfragung erinnern, besonders wenn die Diagnose schon lange bestand. Der standardisierte Fragebogen mit der gleichen Frageformulierung an alle befragten Personen machte die Datenerhebung strukturierter und zuverlässiger.

### 5.1. Demographische Daten und Sozialanamnese

Die untersuchte Stichprobe bestand aus der Gruppe der PD-Patienten (n = 90; 64,3 % der gesamten Stichprobe) und der Gruppe der gesunden Kontrollen (n = 50; 35,7 % der gesamten Stichprobe). Um die möglichen geschlechts- und altersabhängigen Einflüsse bei der Analyse auszuschließen, wurden die Gruppen nach Alter und Geschlecht angepasst.

Das mittlere **Alter** in der PD-Gruppe war 69,7 Jahre und in der Gruppe der Kontrollen - 67,8 Jahre.

**Geschlecht:** Die Geschlechtsverteilung in der PD-Gruppe war ungefähr 2:1 (Männer: Frauen), was zwar eher ein Zufall war, aber der Dominanz des männlichen Geschlechts bei der Parkinson-Erkrankung entspricht (Wooten et al., 2004).

**Geburtsort:** 94,4 % der PD-Patienten/84,0 % der Kontrollen wurden in Deutschland geboren. In der Gruppe der Kontrollen fiel ein signifikant höherer Anteil (16 %) von im europäischen Ausland Geborenen als in der PD-Gruppe

(5,6 %) auf. Das könnte am ehesten ein Zufall sein. Die Literaturrecherche über den Zusammenhang zwischen Migration und Auftreten der PD brachte kein Ergebnis. In der großen EUROPARKINSON Collaborative Study über die Prävalenz von PD in Europa wurden keine überzeugenden Beweise für die Unterschiede in der Prävalenz in den einzelnen europäischen Ländern gefunden (De Rijk M 1997). Daher kann man nicht annehmen, dass die im Ausland Geborenen ein „geringeres“ Risiko für PD aus dem Land „mitbringen“, wo die Prävalenz geringer wäre.

**Familienstand:** Der Anteil der Verheirateten in der PD-Gruppe betrug 83,3 % und war nicht signifikant höher als bei den Kontrollen (72,0 %). Die PD-Patienten waren auch weniger verwitwet (PD-Patienten - 11,1 %, Kontrollen - 18 %) und halb so oft geschieden (PD-Patienten - 4,4 %, Kontrollen - 8 %) als die Kontrollen. Das bedeutet, dass die PD-Patienten öfters verheiratet waren als die Kontrollen. In der Literatur wurde jedoch keine Hinweise für den Zusammenhang zwischen dem Familienstand und dem PD-Risiko gefunden.

**Kinder:** Der prozentuale Anteil der Patienten mit Kindern war in den beiden Gruppen etwa gleich, in der PD-Gruppe - 93,3 %, bei den Kontrollen - 92,0 %. Die Patienten der PD-Gruppe hatten aber durchschnittlich signifikant mehr Kinder (2,24) als die Kontrollen (1,8). In der internationalen Literatur gibt es auch Hinweise, dass die höhere Anzahl der Kinder ein erhöhtes Risiko für PD sein kann (Paganini-Hill 2001; Frigerio, Breteler et al. 2007). Allerdings hatte 1 PD-Patient 8 Kinder, was zu dem signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen führte. Nach der Ausschließung dieses Patienten aus der Analyse verlor der Test die Signifikanz.

**Lebensweise:** Die Lebensweise gilt auch als ein prädiktiver Faktor für das Entstehen der Parkinson-Krankheit. In der Literatur gibt es Hinweise, dass das Leben auf dem Land das PD-Risiko erhöht (Koller, Vetere-Overfield et al. 1990; Butterfield, Valanis et al. 1993; Priyadarshi, Khuder et al. 2001; Zorzon, Capus et al. 2002). Die Ergebnisse dieser Untersuchung konnten dies nicht bestätigen. Die Patienten der PD-Gruppe lebten signifikant häufiger (56,7 %) in der Stadt als die Kontrollen (36,0 %). 64 % der gesunden Kontrollen und nur 43,3 % der

PD-Patienten lebten auf dem Land. Es ist aber wichtig dabei zu erwähnen, dass ein Teil (40 %) von den Kontrollen (20 von 50) aus der ländlich auf der Schwäbischen Alb gelegenen Allgemeinarztpraxis Dr. med. U. Meinhof in Sonnenbühl/Undingen stammte, was die Ergebnisse beeinflussen könnte.

**Schulabschluss:** Die Patienten der PD-Gruppe hatten ein signifikant höheres Bildungsniveau als die Kontrollen. 55,6 % der PD-Gruppe und 32,0 % der Kontrollen hatten Abitur.

Mehrere Studien weisen daraufhin, dass Personen mit höherem Ausbildungsgrad ein erhöhtes Risiko für PD haben als Personen mit einem niedrigeren Ausbildungsgrad oder ohne Ausbildung (Frigerio, Elbaz et al. 2005). Andererseits stammt ein Teil der Kontrollpersonen (n = 20) aus der ländlich auf der Schwäbischen Alb gelegenen Allgemeinarztpraxis Dr. med. Meinhof in Sonnenbühl/Undingen, wo der Ausbildungsgrad wegen Bevorzugung der landwirtschaftlichen Berufe durchschnittlich tendenziell niedriger liegt.

## **5.2. Dauer der Parkinson-Krankheit der PD-Gruppe**

Der größte Anteil der Patienten in der Studie war im Stadium 1,0 (41,1 %).

Die mittlere Dauer der Parkinson-Krankheit in der PD-Gruppe betrug:

- von der Erstmanifestation bis zur Befragung (2007) betrug 8,42 Jahre
- von der Erstdiagnose bis zur Befragung (2007) 6,29 Jahre.

Zwischen der Erstmanifestation und der Diagnosestellung lagen durchschnittlich 2,13 Jahre.

Es lässt sich also vermuten, dass entweder die Patienten erst später zum Arzt gehen, weil die ersten Symptome nur leicht ausgeprägt und im Alltag nicht störend sind, oder die ersten Symptome für die Ärzte nicht ausreichend spezifisch sind, um eine Diagnose zu stellen.

## **5.3. Handdominanz und Seitenbetonung der PD**

Die Patienten der PD-Gruppe waren überwiegend Rechtshänder (96,6 %). Das war signifikant höher als bei den Kontrollen (78,0 %). Es liegen uns aber keine

Untersuchungen vor, dass eine bestimmte Handdominanz als erhöhtes PD-Risiko gilt.

Der größere Anteil der PD-Patienten, die überwiegend Rechtshänder waren, hatte eine Rechtsbetonung der Symptome (61,1 %).

Die Handdominanz wurde im Zusammenhang mit der Seite der asymmetrischen Krankheit in der Literatur beschrieben, so dass z. B. Linkshänder öfter schwere Krankheiten auf der linken Seite des Körpers haben (Uitti, Baba et al. 2005). Bei der Analyse der Daten in der PD-Gruppe wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen der Handdominanz und Seitenbetonung festgestellt. 98,2 % der Rechtshänder und 92,9 % der Linkshänder der PD-Gruppe hatten eine Rechtsbetonung der PD.

#### **5.4. Familienanamnese für neurologische Erkrankungen**

Die Patienten der PD-Gruppe in dieser Studie hatten allgemein signifikant häufiger (47,8 %) eine positive Familienanamnese für neurologische Erkrankungen als die Kontrollen (24,0 %), wie das auch schon andere Studien beschrieben haben (Hubble, Cao et al. 1993; Taylor, Saint-Hilaire et al. 1999).

In der PD-Gruppe hatten die PD-Patienten signifikant häufiger Zittern in der Familienanamnese (20,0 %) als die Kontrollen (6,0 %), was auch dem Stand der internationalen Literatur entspricht (Taylor, Saint-Hilaire et al. 1999; Zorzon, Capus et al. 2002).

Als anerkannte Risikofaktoren für PD gelten Parkinson-Krankheit (Rybicki, Johnson et al. 1999; Elbaz, Manubens-Bertran et al. 2000; Zorzon, Capus et al. 2002; Dick, De Palma et al. 2007) und Depression (Hubble, Cao et al. 1993; Taylor, Saint-Hilaire et al. 1999) in der Familienanamnese. Jedoch zeigte die Familienanamnese für Morbus Parkinson und Depression sowie für Demenz und Restless-Legs-Syndrom bei dieser Analyse in den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

## **5.5. Eigenanamnese**

### **5.5.1. Körperliche Aktivitäten und Gewichtsveränderungen**

Eine prospektive Studie mit 143.325 Teilnehmern (the Cancer Prevention Study) zeigte, dass die regelmäßige körperliche Aktivität (Sport, Krankengymnastik, Tanzen) das Risiko der Entwicklung der Parkinson-Krankheit deutlich verringert und zwar je mehr Stunden pro Woche, desto niedriger das Risiko (Thacker, Chen et al. 2008). Auch andere große prospektive Studien, wie the Health Professionals Follow-Up Study und the Nurses' Health Study, zeigten die protektive Wirkung von regelmäßiger sportlicher Aktivität (Chen, Zhang et al. 2005). Im Gegensatz dazu zeigte die Analyse der sportlichen Aktivitäten in den beiden Gruppen dieser Studie keinen signifikanten Unterschied.

Jedoch gab es signifikante Unterschiede bei der Krankengymnastik. 88,9 % der PD-Patienten hatten keine regelmäßige Krankengymnastik im Gegensatz zu den Kontrollen, bei denen 50 % Krankengymnastik regelmäßig ausgeführt haben. Der Unterschied konnte allerdings auch durch andere Erkrankungen der Kontrollen (z.B. Erkrankungen des Bewegungsapparates), für welche die Krankengymnastik häufig angeordnet wird, erklärt werden.

Eine chinesische Studie zeigte, dass ein höherer Body-Mass-Index (BMI) das PD-Risiko (Ma, Zhang et al. 2006) reduziert. Chen und Kollegen haben bei den PD-Patienten vor der Diagnosestellung die Tendenz zur Gewichtsabnahme, die nicht durch reduzierte Kalorienzufuhr verursacht wird, festgestellt (Chen, Zhang et al. 2003). Allerdings wurde diese Tendenz bei dieser Analyse nicht gesehen. Die Gewichtsveränderungen bei den Patienten der PD-Gruppe vor der Diagnosestellung und bei den Kontrollen vor der Befragung (2008) waren nicht signifikant unterschiedlich. 65,6 % der PD-Patienten/70 % der Kontrollen hatten ein konstantes Gewicht. Ca. 1/3 der PD-Patienten (28,9 %) hatte zugenommen. Die Daten, um den BMI auszurechnen, wurden nicht erhoben.

## 5.5.2. Ernährung

Da die Ernährung das Entstehen von PD beeinflussen könnte (Gaenslen et al 2008), wurde der Konsum von verschiedenen Getränken (Tee, Kaffee, Milch, Brunnenwasser) und Lebensmitteln (rotes Fleisch, Gemüse, Obst, Schokolade, Süßigkeiten) in den beiden Gruppen vor der Diagnose/Befragung analysiert.

### 5.5.2.1. Getränke

Der **Brunnenwasserkonsum** als Risikofaktor für PD-Entstehung wird schon lange diskutiert (Koller, Vetere-Overfield et al. 1990; Priyadarshi, Khuder et al. 2001; Zorzon, Capus et al. 2002). Der Brunnenwasserkonsum in den beiden Gruppen wies bei dieser Analyse keinen signifikanten Unterschied auf. 77,8 % der PD-Patienten (88,0 % der Kontrollen) hatten keinen Brunnenwasserkonsum. Die PD-Patienten lebten auch, wie oben beschrieben wurde, signifikant häufiger (56,7 %) in der Stadt.

Mehrere Studien haben schon eine protektive Wirkung von **Kaffee** beschrieben (Hellenbrand, Boeing et al. 1996; Hellenbrand, Seidler et al. 1996; Ross, Abbott et al. 2000; Ross, Abbott et al. 2000; Ascherio, Zhang et al. 2001; Paganini-Hill 2001; Ascherio, Chen et al. 2003). Auch der **Tee** scheint einen schützenden Einfluss auf die Entstehung von PD zu haben (Ascherio, Zhang et al. 2001; Checkoway, Powers et al. 2002; Tan, Tan et al. 2003). Außerdem gibt es Beweise, dass der Konsum von **Milch** und Milchprodukten das PD-Risiko erhöhen kann (Chen, Zhang et al. 2002; Chen, O'Reilly et al. 2007).

Bei der Analyse des Konsums von Brunnenwasser, Tee (allgemein, sowie von Grüntee und Schwarztee separat), Kaffee und Milch in den beiden Gruppen dieser Studie wurden jedoch keine signifikante Unterschiede festgestellt.

### 5.5.2.2. Rotes Fleisch

Bezüglich der Rolle des Fleischkonsums für die Entwicklung der Parkinson-Krankheit werden unterschiedliche Ergebnisse beschrieben. Es gibt Studien, die zeigen, dass ein vermehrter Konsum von rotem Fleisch ein erhöhtes PD-Risiko darstellt (Hellenbrand, W., Seidler, et al. 1996). Andere Studien zeigten,

dass der Fleisch-Konsum das PD-Risiko, vermutlich durch den Niacin-Gehalt, reduziert (Fall, Fredrikson et al. 1999; Ma, Zhang et al. 2006). Die Erforschung der Daten dieser Studie zeigte ähnlich das Ergebnis, dass die PD-Patienten signifikant seltener Fleisch konsumieren als die Kontrollen. 54,4 % der Patienten (26 % Kontrollen) konsumierten das Fleisch < als 1 x pro Woche.

#### **5.5.2.3. Obst und Gemüse**

In der internationalen Literatur wurde beschrieben, dass die hohe Zufuhr von Obst und Gemüse das PD-Risiko reduziert (Gao, Chen et al. 2007).

Bei dieser Analyse von Obstkonsum in den beiden Gruppen wurden auch hoch signifikante Unterschiede festgestellt. Die Patienten der PD-Gruppe aßen vor der Diagnosestellung deutlich seltener Obst als die Kontrollen.

Der Konsum von Gemüse in den beiden Gruppen war jedoch in unserer Studie, ähnlich den Ergebnissen der Studie von Hellenbrand und Kollegen, nicht signifikant (Hellenbrand, Seidler et al. 1996).

#### **5.5.2.4. Schokolade und andere Süßigkeiten**

Eine retrospektive Studie zeigte, dass PD-Patienten vor dem Beginn der Parkinson-Krankheit mehr Süßigkeiten, Schokolade, Kekse, gesüßte Getränke, Desserts gegessen haben (Hellenbrand, Boeing et al. 1996; Hellenbrand, Seidler et al. 1996; Scheider, Hershey et al. 1997; Abbott, Ross et al. 2003). Das konnte unsere Analyse auch bestätigen, die PD-Patienten in unserer Studie aßen auch signifikant mehr Milch- Bitterschokolade und andere Süßigkeiten.

#### **5.5.3. Genussmittel**

Bezüglich des **Alkoholkonsums** gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Einige Studien zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und der Entstehung der Parkinson-Krankheit (Tan, Tan et al. 2003). Im Gegensatz dazu stellten die anderen Studien fest, dass das Risiko der PD beim Alkohol-Konsumenten deutlich reduziert ist (Hellenbrand, Seidler et al. 1996; Paganini-Hill 2001). Und in anderen Studien gab es keinen Zusammenhang

zwischen der Parkinson-Krankheit und dem Alkoholkonsum (Checkoway, Powers et al. 2002).

Viele Studien haben eine „protektive“ Wirkung von **Rauchen** auf die Parkinson-Krankheit gezeigt (Rybicki, Johnson et al. 1999; Elbaz, Manubens-Bertran et al. 2000; Paganini-Hill 2001; Zorzon, Capus et al. 2002; Dick, De Palma et al. 2007).

Bei der Analyse der Daten dieser Studie in beiden Gruppen wurde bei dem Alkoholkonsum und Rauchen keinen signifikanten Unterschied festgestellt.

Ein geringeres Risiko für PD wurde beim **Drogenkonsum** beschrieben (Checkoway, Powers et al. 2002). Keine der von uns befragten Personen in beiden Gruppen hatte Drogenkonsum.

#### **5.5.4. Gefahrenstoffe und Medikamente**

Es ist bekannt, dass die berufsbedingte Exposition gegenüber manchen Gefahrenstoffen, wie Pestizide (Hubble, Cao et al. 1993; Priyadarshi, Khuder et al. 2001; Dick, De Palma et al. 2007), Herbizide und Insektizide (Gorrell, DiMonte et al. 1996; Gorell, Johnson et al. 1997), Kupfer, Blei und Eisen (Rybicki, Johnson et al. 1999) das Risiko von PD erhöhen kann. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten beim Kontakt mit verschiedenen Gefahrenstoffen (allgemein und detailliert) jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

In der internationalen Literatur wurde beschrieben, dass die Einnahme von Antihypertensiva das Risiko, an PD zu erkranken, reduzieren kann (Paganini-Hill 2001; Becker, Jick et al. 2008). Die Einnahme von Antidepressiva kann im Gegensatz dazu das PD-Risiko erhöhen (Dick, De Palma et al. 2007), was u.a. ein Hinweis dafür sein kann, dass Depressionen der Parkinson-Erkrankung vorausgehen können und die Betroffenen häufiger Antidepressiva einnehmen. Viele Studien haben auch einen Zusammenhang zwischen der Vitaminzufuhr und der Entstehung der PD gezeigt (Paganini-Hill 2001; Zhang, Hernan et al. 2002; Etminan, Gill et al. 2005).

In dieser Studie wurde die Einnahme von folgenden Medikamenten analysiert: Schilddrüsenhormone, Antihypertonika, Neuroleptika, Antidepressiva, Vitamine, Eisen und Magnesium.

Die Berechnungen betreffend die Medikamenteneinnahme insgesamt zeigten keinen signifikanten Unterschied. An den Daten konnte man jedoch sehen, dass die Anzahl der Kontrollen (72 %), die die oben genannten Medikamente eingenommen haben, prozentual höher war als bei den PD-Patienten (58,9 %). In einer prospektiven Studie wurde ein grenzwertig erhöhtes Risiko bei hohem Konsum von Eisen und Magnesium aus der Nahrung festgestellt (Powers, Smith-Weller et al. 2003). Eine andere Studie hatte keinen Zusammenhang zwischen der Eisen-Einnahme (aus der Nahrung oder als Medikament) und der Entstehung der PD festgestellt (Logroscino, Marder et al. 1998). Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten, dass die PD-Patienten seltener Magnesium einnahmen. Bei der Eisen-Einnahme gab es keinen signifikanten Unterschied. Der mögliche Einfluss von Eisen- und Magnesiumpräparaten auf die Entstehung von PD muss noch weiter untersucht werden.

#### **5.5.5. Vorerkrankungen**

In der internationalen Literatur wird schon lange darüber diskutiert, dass ein Schädel-Hirn-Trauma oder Schlaganfall in der Krankheitsanamnese das PD-Risiko erhöhen kann (Williams, Annegers et al. 1991; Bower, Maraganore et al. 2003; Rugbjerg, Ritz et al. 2008). In dieser Studie wurden die Personen mit Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen, um nicht Personen in der präklinischen Phase des PD als Kontrollen zu erfassen und Veränderungen, die durch diese Ereignisse vorkommen können (z.B. Verlust der Geruchswahrnehmung nach Schädel-Hirn-Trauma oder Sehstörungen nach Schlaganfall), fälschlicherweise als vorkommend in der Kontrollgruppe zu werten. Deswegen konnte die Prävalenz dieser Diagnosen zwischen den beiden Gruppen nicht verglichen werden.

Bei der Analyse der Erkrankungen der Schilddrüse (SD) und KHK/Herzinfarkt wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Untersuchung der Daten zeigte dennoch, dass signifikant mehr PD-Patienten (47,7 %) andere Vorer-

krankungen (z.B. degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule, Migräne, onkologische Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Alkoholkrankheit, Schwindel und Tinnitus, Fibromyalgie, Rheuma, Asthma bronchiale, Herzrhythmusstörungen) hatten als die Kontrollen (22 %).

Auch die Summe der Vorerkrankungen pro Patient in den beiden Gruppen war signifikant unterschiedlich. Die PD-Patienten hatten deutlich mehr Vorerkrankungen als die Kontrollen. Zum Beispiel 23,3 % der PD-Patienten und 6,0 % der Kontrollen hatten zwei Vorerkrankungen.

Es wurde in der Literatur schon beschrieben, dass die PD-Patienten 4 - 6 Jahre vor der PD-Diagnosestellung häufiger mit unspezifischen Beschwerden zum Allgemeinarzt gehen als gleichaltrige Gesunde (Gonera, van't Hof et al. 1997). Es kann daher sein, dass aufgrund der häufigen Arztbesuche mit unspezifischen Beschwerden mehr andere Diagnosen gestellt werden.

## **5.6. Prädiagnostische Phase**

### **5.6.1 Häufigkeit der prädiagnostischen Symptome**

94,4 % der PD-Patienten und 98,0 % der Kontrollen (nicht signifikant unterschiedlich) hatten mindestens ein prämotorisches Zeichen. Die frühmotorischen Zeichen hatten signifikant mehr PD-Patienten (100 %) als Kontrollen (26 %), was allein mit der Diagnose Parkinson erklärbar ist.

Demnach haben wir die mittlere Anzahl der prädiagnostischen, prämotorischen und frühmotorischen Symptome bezogen auf die Anzahl der Patienten, die mindestens ein Symptom hatten, in den beiden Gruppen berechnet und dabei festgestellt, dass die Patienten der PD-Gruppe eine signifikant höhere mittlere Anzahl von Symptomen pro Patient aufwiesen.

Die mittlere Anzahl von prädiagnostischen (prämotorischen und frühmotorischen zusammen) Symptomen war bei den PD-Patienten 9,4 pro Person/bei den Kontrollen - 3,9.

Die mittlere Anzahl von prämotorischen Symptomen war bei den PD-Patienten 5,8 pro Person/bei den Kontrollen - 3,4.

Die mittlere Anzahl von frühmotorischen Symptomen war bei den PD-Patienten 3,9 pro Person/bei den Kontrollen - 1,8.

Ferner zeigte die Analyse, dass die mittlere Anzahl der prädiagnostischen Symptome bei den PD-Patienten mit zunehmendem Alter kontinuierlich anstieg (von 3,6 pro Person < 40 Jahre bis 6,75 pro Person > 71 Jahre).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die prädiagnostischen Symptome sehr unspezifisch sind und bei Gesunden sowie auch bei Risikopersonen für die PD-Entwicklung auftreten können. Dabei ist es auch wichtig, dass diese Symptome sich bei bestimmten Personen, die ein möglicherweise erhöhtes Risiko für PD haben, häufen. Die PD-Patienten hatten auch mehr Vorerkrankungen, was bedeutet, dass mehrere unspezifische Symptome zu den häufigeren Arztbesuchen und somit auch zu mehreren anderen Diagnosen bei den PD-Patienten führen könnten.

Frühere Studien haben schon beschrieben, dass PD-Patienten 4 - 6 Jahren vor der PD-Diagnosestellung häufiger mit unspezifischen Beschwerden zum Allgemeinarzt gehen als gleichaltrige Gesunde (Gonera, van't Hof et al. 1997).

Andererseits kann es auch sein, dass diese Symptome nur Zeichen eines physiologischen Alterungsprozesses sind. Unsere Ergebnisse zeigten jedoch, dass diese Symptome aber bei den PD-Patienten vor der Diagnosestellung signifikant häufiger vorkamen, und dass die „physiologische“ Schwelle des Alterungsprozesses somit bei den PD-Patienten deutlich überschritten wird, was auf eine prädiagnostische Phase der PD (Koller, 1992) hindeuten kann.

### **5.6.2. Häufigkeit der prämotorischen Symptome**

Mehrere prämotorische Symptome wie Riechstörungen (Tissingh, Berendse et al. 2001; Bohnen, Gedela et al. 2007; Kranick and Duda 2008; Ross, Petrovitch et al. 2008), Obstipation (Abbott, Petrovitch et al. 2001; Abbott, Ross et al. 2007), Angststörungen (Shiba, Bower et al. 2000), Depression und gedrückte

Stimmung (Shiba, Bower et al. 2000; Schuurman, van den Akker et al. 2002; Leentjens, Van den Akker et al. 2003) gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung der PD.

Die Analyse der Daten in dieser Studie zeigte im Einklang mit der internationalen Literatur, dass die PD-Patienten signifikant häufiger **Riechstörungen** (hoch signifikant) hatten als die Kontrollen (Ross et al., 2008).

Auch **autonome Störungen**, wie Obstipation, Hypersalivation, orthostatischer Schwindel, kamen in der PD-Gruppe signifikant häufiger vor als bei den Kontrollen. Es ist bereits bekannt, dass die PD-Patienten sehr häufig an einer orthostatischen Hypotension (Goldstein, Holmes et al. 2002), an Hyperhidrose und Seborrhoe leiden (Fischer, Gemende et al. 2001; Swinn, Schrag et al. 2003). Die PD-Patienten hatten auch häufiger (nicht signifikant) vermehrte Talgproduktion (Seborrhoe). Unsere Analyse zeigte jedoch für Hyperhidrose und Seborrhoe keinen signifikanten Unterschied.

Wie sich herauskristallisiert hat, entwickeln ein Drittel bis zur Hälfte (je nach Quelle 15 – 60 %) der Patienten mit **REM-Schlafstörungen** schließlich eine Parkinson-Krankheit (Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005; Postuma, Lang et al. 2006; Poewe 2008). Das konnte die Datenanalyse in dieser Studie auch bestätigen. Die Ergebnisse zeigten, dass die PD-Patienten signifikant häufiger unruhigen Schlaf mit unfreiwilligen Bewegungen im Schlaf, Schreien oder Sprechen im Schlaf hatten. Das könnte als Zeichen der REM-Schlaf-Verhaltensstörung interpretiert werden und wurde in der Literatur auch als Risikofaktor für die PD oder als Frühsymptom der prädiagnostischen Phase beschrieben (Schenck, Bundlie et al. 1996; Henderson, Lu et al. 2003; Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005; Fantini, Postuma et al. 2006; Hickey, Demaerschalk et al. 2007).

Außerdem zeigten die Ergebnisse, dass die PD-Patienten signifikant häufiger Alpträume und nicht signifikant häufiger lebhaftere Träume hatten. Es wurde bereits nachgewiesen, dass die PD-Patienten vor allem mit REM-Schlafstörungen besonders häufig an Alpträumen und lebhaften Träumen leiden (Boeve, Silber et al. 2007; Borek, Kohn et al. 2007).

Die Analyse der **Ein-/Durchschlafstörungen** zeigte jedoch keine Unterschiede.

Die Schlafstörungen bei PD-Patienten werden oft auch als Ursache von häufigen Autounfällen durch übermäßige Schläfrigkeit und kurze Schlaf-Attacken gesehen (Meindorfner, Korner et al. 2005). Unsere Ergebnisse bei **Autounfällen** waren in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Analyse von prämotorischen Symptomen der **psychischen Störungen** in den beiden Gruppen zeigte, dass die Patienten der PD-Gruppe signifikant häufiger Depression und Antriebsschwäche hatten. Die PD-Patienten hatten auch häufiger (nicht signifikant) Angststörungen (13,3 % PD-Patienten/4 % Kontrollen) und gedrückte Stimmung (33,3 % PD-Patienten/18 % Kontrollen).

In der Literatur wird auch noch die **Farbsehchwäche** als Risikofaktor für PD diskutiert (Buttner, Kuhn et al. 1995; Vesela, Ruzicka et al. 2001; Postuma, Lang et al. 2006). Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In der Literatur wurde schon beschrieben, dass **kognitive Störungen** sehr früh und bei bis zu 18,9 % der PD-Patienten auftreten können (Aarsland, Bronnick et al. 2008). Die Berechnungen in dieser Studie zeigten, dass die PD-Patienten signifikant häufiger Wahrnehmungsstörungen im Raum und Probleme beim Einparken hatten. In frühem Stadium der PD wurden Wahrnehmungsstörungen aufgrund der Aufmerksamkeitsstörungen (Deijen, Stoffers et al. 2006) sowie größere Fehlerquote beim Autofahren (Uc, Rizzo et al. 2007) nachgewiesen. Bei dieser Analyse wurde auch festgestellt, dass die PD-Patienten Wahrnehmungsstörungen und Probleme beim Einparken bereits vor der PD-Diagnose bemerkt hatten. Bei der Analyse der Denkverlangsamung und der Vergesslichkeit wurden in beiden Gruppen allerdings keine Unterschiede festgestellt. Die Wortfindungsstörungen bei den PD-Patienten waren sogar signifikant seltener als bei den Kontrollen.

### **5.6.3. Häufigkeit der frühmotorischen Symptome**

Schon seit längerem ist bekannt, dass man durch eine gezielte Befragung der Patienten und/oder deren Angehörigen über frühmotorische Störungen die Parkinson-Krankheit sehr früh diagnostizieren kann (Tetrud 1991). Die Ergebnisse dieser Analyse bestätigen diese Hypothese.

Die PD-Patienten in dieser Studie hatten noch vor der Diagnosestellung signifikant häufiger Feinmotorikstörungen, vermindertes Mitschwingen der Arme, erschwertes Aufstehen und Gehen, allgemeine Verlangsamung, leise Stimme, sowie Probleme beim Umdrehen im Bett als die Kontrollen. Die Berechnungen bei der undeutlichen Sprache waren zwar nicht signifikant, die Daten zeigten prozentual jedoch, dass die PD-Patienten vor der Diagnose häufiger eine undeutliche Sprache hatten als die Kontrollen.

Diese Symptome spiegeln die motorische Beeinträchtigung wieder, die im Vordergrund der PD steht, können aber im früheren Stadium der Krankheit sehr leicht ausgeprägt und für die Diagnosestellung nicht ausreichend sein.

### **5.6.4. Mittleres Alter der Patienten/Kontrollen beim Auftreten prädiagnostischer Symptome**

Als Nächstes wurden die Krankheitssymptome in den beiden Gruppen nach mittlerem Alter beim Auftreten der Symptome aufsteigend zur Diagnosestellung bzw. Befragung sortiert und miteinander verglichen.

Die PD-Patienten waren beim Auftreten der Einschlafstörungen und unfreiwilligen Bewegungen im Schlaf signifikant jünger als die Kontrollen.

Das Alter beim Auftreten anderer Symptome zeigte keinen Unterschied. Diese Symptome traten somit in beiden Gruppen in gleichem Alter auf. Dies kann darauf hindeuten, dass diese Symptome doch altersspezifisch sind.

Jedoch traten die Symptome mit unterschiedlicher Prävalenz auf und zwar deutlich häufiger bei den PD-Patienten. Außerdem stimmte die Reihenfolge des Auftretens der Symptome nach mittlerem Alter in beiden Gruppen nicht überein. Es könnte deswegen ein Zeichen der Überschreitung des physiologischen Alterungsprozesses oder einer beginnenden Neurodegeneration sein.

### 5.6.5. Dauer der prädiagnostischen Symptome in der PD-Gruppe

Wie oben beschrieben (s. Kap. 5.6.1), wurde es bei der Analyse der Häufigkeit der Symptome in den beiden Gruppen festgestellt, dass die PD-Patienten vor der PD-Diagnosestellung signifikant häufiger unspezifische prädiagnostische Symptome hatten als die Kontrollen vor der Befragung.

Ferner wurde, um die Dauer der prädiagnostischen Phase der PD zu erfassen, die mittlere Dauer der Symptome bei den PD-Patienten vor der Diagnosestellung berechnet.

Die mittlere Dauer der prädiagnostischen Symptome war 6,81 Jahre.

Die mittlere Dauer der prämotorischen Symptome war 9,99 Jahre.

Die mittlere Dauer der frühmotorischen Symptome war 2,84 Jahre

Die Dauer der prädiagnostischen Symptome (prämotorische und frühmotorische zusammen) wurde durch die kürzere Dauer der frühmotorischen Symptome verkürzt.

Das Vorhandensein der prädiagnostischen Phase der PD wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Koller, Langston et al. 1991; Koller 1992; Morrish 1997; Horstink and Morrish 1999) und ihre Dauer von verschiedenen Autoren unterschiedlich lang (von 4 bis über 30 Jahre) eingeschätzt (Scherman, Desnos et al. 1989; Fearnley and Lees 1991; Lees 1992; Gonera, van't Hof et al. 1997). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Neurodegeneration schon ca. 10 Jahre vor der PD-Diagnose anfängt.

Ferner wurde detailliert die mittlere Dauer von verschiedenen prämotorischen und frühmotorischen Symptomen analysiert.

Die **prämotorischen Symptome** traten bei den PD-Patienten im Zeitraum zwischen 3,1 und 19,2 Jahren vor der Diagnosestellung auf. Am frühesten trat bei unseren PD-Patienten die **Farbsehschwäche** - ca. 19 Jahre vor der Diagnosestellung auf.

Die **Riechstörungen** traten in der PD-Gruppe ca. 12 Jahre vor der Diagnosestellung auf. In einer prospektiven Studie mit 361 gesunden Verwandten von

PD-Patienten wurde ein erhöhtes Risiko bezüglich der PD-Entwicklung innerhalb von 5 Jahren nach einer diagnostizierten Riechstörung gesehen (Ponsen, Stoffers et al. 2009). Eine andere sehr große prospektive Studie mit 2.267 Personen hat ein erhöhtes Risiko von PD innerhalb von 4 Jahren nach einer diagnostizierten Hyposmie beschrieben (Ross, Petrovitch et al. 2008).

Die **autonomen Dysfunktionen**, wie Obstipation, Hyperhidrose, Seborrhoe, Hypersalivation, orthostatischer Schwindel, traten bei den PD-Patienten in unserer Studie ca. 7 - 16 Jahre vor der PD-Diagnosestellung auf. In einer großen prospektiven Studie wurde ein 3-fach erhöhtes Risiko für PD innerhalb von 12 Jahren nach der Befragung bei Probanden mit seltenerer Stuhlfrequenz als 1 x/Tag gesehen (Abbott, Petrovitch et al. 2001)

Die PD-Patienten hatten ca. 12 - 13 Jahre vor der Diagnose **Zeichen von REM-Schlafstörungen** und ca. 9 - 10 Jahre vor der Diagnose **Ein-/ Durchschlafstörungen** gehabt. In einer retrospektiven Untersuchung mit 44 Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen (PD, atypische Parkinson-Syndrome, Demenz mit Lewy-Körperchen) wurde eine Latenzzeit zwischen dem Auftreten einer REM-Schlafstörung und der Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung von 11,5 Jahren festgestellt (Iranzo, Molinuevo et al. 2006). Mit Unterstützung der These der progressiven Neurodegeneration von Braak (Braak, Del Tredici et al. 2003) wurde von Stiasny-Kolster und Kollegen bei Patienten mit idiopathischer REM-Schlafstörung signifikant häufiger eine Hyposmie und eine auffällige Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-Untersuchung gefunden (Stiasny-Kolster, Doerr et al. 2005).

Die **psychischen Störungen**, wie gedrückte Stimmung, Antriebsschwäche, Depression und Angststörungen, traten bei unseren Berechnungen ca. 8 - 14 Jahre vor der Diagnosestellung auf.

Die **kognitiven Defizite**, wie Denkverlangsamung, Wortfindungsstörungen, Vergesslichkeit und Wahrnehmungsstörungen, können oft im Frühstadium der PD (Aarsland, Bronnick et al. 2008) oder sogar in der prädiagnostischen Phase der PD auftreten (Liepelt, Wendt et al. 2008). Nach unseren Berechnungen war

die mittlere Dauer der kognitiven Störungen in der PD-Gruppe ca. 3 - 4 Jahre vor der Diagnose. Es kann sein, dass die PD-Patienten aufgrund der Krankheit oder Persönlichkeit ihre kognitiven Defizite erst später wahrnehmen. Es wurde bereits gesehen, dass bei den PD-Patienten eine Einschränkung bei der Wahrnehmung der Krankheitssymptome vorkommen kann (Seltzer, Vasterling et al. 2001). Andererseits können diese Defizite auch im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses auftreten.

Die **frühmotorischen Symptome** traten bei den PD-Patienten im Zeitraum zwischen 2,2 und 4,4 Jahren vor der Diagnosestellung auf. Sie traten also wesentlich später als prämotorische Symptome auf, was der Braaks-Theorie der aufsteigenden Neurodegeneration entspricht (Braak, Del Tredici et al. 2003).

In einer großen prospektiven Studie mit 7983 gesunden Probanden wurde ein erhöhtes Risiko für PD innerhalb von 5,8 Jahren nach dem Auftreten von mindestens einem der folgenden Symptome (Zittern, Steifigkeit, Verlangsamung der Bewegungen, Unsicherheit beim Gehen oder Fallen) festgestellt (de Lau, Koudstaal et al. 2006).

#### **5.6.6. Reihenfolge des Auftretens der prädiagnostischen Symptome im Vergleich zu dem Schema nach Braak**

Bei der Gruppierung der prädiagnostischen Symptome nach mittlerer Dauer des Bestehens absteigend zur Diagnosestellung hin wurde festgestellt, dass die Reihenfolge bei den PD-Patienten der Verteilung der prädiagnostischen Symptome nach Braak-Stadien der prämotorischen Phase der PD ähnelt und die Theorie der aufsteigenden Neurodegeneration nach Braak (Braak, Del Tredici et al. 2003) klinisch modifiziert durch Przuntek (Przuntek, Muller et al. 2004) unterstützt.

Am längsten besteht die Farbsehschwäche, gefolgt von der Obstipation, was dem **Stadium 1** nach Braak entsprechen könnte.

Danach kommen Angststörungen, REM-Schlafstörungen (Schreien/Sprechen im Schlaf, lebhafte Träume, Alpträume, Bewegungen im Schlaf), Ein-

/Durchschlafstörungen und die gedrückte Stimmung, was dem **Stadium 2** nach Braak entsprechen könnte.

**Stadium 3** nach Braak zeichnet sich durch Depression, leichte kognitive Defizite (Vergesslichkeit, Wortfindungsstörungen, Denkverlangsamung), visuelle und räumliche Wahrnehmungsstörungen aus.

Die kurz vor der Diagnose (ca. 2 - 4 Jahre) auftretenden frühmotorischen Symptome, wie Feinmotorikstörungen, allgemeine Verlangsamung, erschwertes Aufstehen und Gehen, erschwertes Umdrehen im Bett, sowie reduziertes Mitschwingen der Arme, könnten als Übergang zum motorischen **Stadium 4** nach Braak gedeutet werden.

**Tabelle 23:** Verteilung der prädiagnostischen Symptome der PD-Patienten nach Braak-Stadien der prämotorischen Phase der PD

<b>Prädiagnostische Phase</b>	<b>Ort der Läsion</b>	<b>Subjektive Symptome der Patienten (Mittlere Dauer der Symptome in Jahren)</b>
<b>Stadium 1:</b> Medulla oblongata (Verlängertes Mark)  Tractus olfactorius	Läsion im Nucleus dorsalis Nervi vagi  Formatio reticularis	<u>Autonome Dysfunktion:</u> Obstipation (15,80)  <u>Olfaktorische Dysfunktion:</u> An-Hyposmie (11,78)
<b>Stadium 2:</b> Medulla oblongata und Pontine tegmentum (Brückenhaube)	Stadium 1 + Läsion in den caudalen Raphe-Kernen Nucleus reticularis gigantocellularis Nucleus caeruleus und	<u>Autonome Dysfunktion:</u> vermehrtes Schwitzen (11,41)  <u>Psychische Störungen:</u> Angststörungen (13,67)

	subcaeruleus der Formatio reticularis	Antriebsschwäche (8,50)  <u>Schlafstörungen:</u> REM-Schlafstörungen (13,04) Einschlafstörungen (9,50) Durchschlafstörungen (9,77)
<b><u>Stadium 3:</u></b> Mittelhirn	Stadium 2 + Läsionen im Mittelhirn Pars compacta der Substantia nigra	Depression (9,29)  <u>Kognitive Störungen:</u> Denkverlangsamung (3,07) Wortfindungsstörungen (3,28) Vergesslichkeit (3,63) Räumliche (3,55) und visuelle Wahrnehmungsstörungen (4,08)

Bei der Analyse der Reihenfolge des Auftretens der Symptome in der Kontrollgruppe konnte diese Ähnlichkeit mit der Verteilung der prädiagnostischen Symptome nach Braak-Stadien der prämotorischen Phase der PD nicht festgestellt werden.

### **5.6.7. Schlussfolgerung**

Die Analyse der Daten in dieser Studie hat die Vermutung, dass die prädiagnostische Phase der PD existiert, unterstützt. Die unspezifischen Symptome der PD treten ca. 10 Jahre (manche Symptome wie Farbsehschwäche sogar ca. 19 Jahre) vor der Diagnosestellung auf und häufen sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hin nach dem von Braak und Kollegen vorgeschlagenen Schema. Die Erkennung dieser Symptome kann zur Frühdiagnostik der PD dienen, um rechtzeitig die neuroprotektiven Maßnahmen einzuleiten. Um diese These wei-

ter zu belegen und eine sinnvolle Strategie zur Erhebung der Symptome zu entwickeln, müssen prospektive longitudinale Studien durchgeführt werden.

## 6. Zusammenfassung

Diese retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit 90 PD-Patienten und 50 nach Geschlecht und Alter angepassten Kontrollen war die erste Studie, die die, meist bekannten oder vermuteten, prädiagnostischen Symptome und Risikofaktoren der PD zusammengefasst, erhoben und analysiert hat.

Ziel der Untersuchung war es, die möglichen Risikofaktoren der PD zu analysieren und das Vorhandensein der prädiagnostischen Phase der PD und gegebenenfalls ihre Zeichen und Dauer zu untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit den Ergebnissen der internationalen Literatur, sind jedoch erstmals in dieser umfassenden Form retrospektiv bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen erhoben worden.

Die PD-Patienten hatten ein höheres Bildungsniveau, häufiger eine positive Familienanamnese für neurologische Erkrankungen und mehr Vorerkrankungen in der eigenen Anamnese, was daraufhin deutet, dass eben diese Faktoren ein erhöhtes Risiko für das PD darstellen.

Bezüglich der Ernährungsgewohnheiten hatten die PD-Patienten signifikant seltener rotes Fleisch und Obst, jedoch mehr Schokolade und andere Süßigkeiten konsumiert und seltener Magnesiumpräparate eingenommen.

Im Gegensatz zu anderen Studien zeigten die Ergebnisse dieser Studie bei Gewichtsveränderungen und sportlichen Aktivitäten, Brunnenwasserkonsum, Alkoholkonsum, Konsum von verschiedenen Getränken (Tee, Kaffee, Milch), Rauchen und Exposition gegenüber verschiedenen Gefahrenstoffen keine signifikanten Unterschiede.

Die Analyse von prädiagnostischen Symptomen zeigte, dass PD-Patienten vor der Diagnosestellung eine signifikant höhere mittlere Anzahl der Symptome pro Person (prämotorische - 5.8, frühmotorische - 3.9) hatten, die mit zunehmendem Alter kontinuierlich anstieg.

Die Analyse der prämotorischen Symptome zeigte, dass PD-Patienten signifikant häufiger Riechstörungen, Obstipation, Hypersalivation, orthostatischer Schwindel, REM-Schlafstörungen, Depression und Antriebsschwäche, räumliche und visuelle Wahrnehmungsstörungen und signifikant seltener Wortfindungsstörungen hatten. Die prämotorischen Symptome traten bei den PD-Patienten im Zeitraum zwischen 3,1 und 19,2 Jahren vor der Diagnosestellung auf.

Die PD-Patienten hatten auch signifikant häufiger frühmotorische Symptome: Feinmotorikstörungen, vermindertes Mitschwingen der Arme, erschwertes Aufstehen, Gehen und Umdrehen im Bett, allgemeine Verlangsamung und leise Stimme. Die frühmotorischen Symptome traten bei den PD-Patienten im Zeitraum zwischen 2,2 und 4,4 Jahren vor der Diagnosestellung auf.

Das Alter beim Auftreten dieser Zeichen war in beiden Gruppen ähnlich.

Die Reihenfolge des Auftretens der prädiagnostischen (prämotorischen und frühmotorischen) Symptome in der PD-Gruppe entspricht der Theorie der aufsteigenden Neurodegeneration nach Braak.

Die Ergebnisse der Datenanalyse deuten darauf hin, dass die prädiagnostische Phase vor der Diagnosestellung der Parkinson-Krankheit existiert und klinisch wahrnehmbar ca. 10 Jahre dauert.

Diese Ergebnisse können somit als Grundlage für die Entwicklung der standardisierten Fragebögen zur Identifizierung von Risikopersonen, die eine Parkinson-Krankheit entwickeln können, benutzt werden.

## 7. Anhang

### 7.1. Fragebogen:

#### Epidemiologische Daten bei Morbus Parkinson

ID:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geburtsort/Land: Deutschland: ja  nein

Ausland: ja  Region/Stadt \_\_\_\_\_

Ich lebe seit \_\_\_\_\_ Jahren in Deutschland.

Geschlecht: männlich  weiblich

#### Parkinson-Krankheit

##### der PD Gruppe

Diagnose EM \_\_\_\_\_ ED \_\_\_\_\_

Stadium bei

Diagnosestellung \_\_\_\_\_

Seitenbetonung rechts  links  keine

Tremor beim Essen,

Trinken ja  nein

Tremor in Ruhe

(Fernsehen) ja  nein

Dominante Hand rechts ja  nein

Dominante Hand links ja  nein

beide Hände ja  nein

#### Sozialanamnese

Familienstand verheiratet  ledig

geschieden  verwitwet

Kinder ja  nein

Anzahl \_\_\_\_\_

Schulabschluss      Volks/Hauptschule       Realschule   
Abitur       Studium   
FH/Handelsschule       Promotion   
keinen

Beruf      ungelernt       Ausbildung   
Akademiker       Beamte   
Hausfrau

Art des Berufes \_\_\_\_\_

**Familienanamnese**      Parkinson       Demenz   
Restless-Legs       Depression   
Zittern

Herkunftsland      Europa       Asien   
der Eltern      Afrika       Südamerika   
Nordamerika       Australien

Land/Region \_\_\_\_\_

**Lebenssituation**

Auslandsaufenthalt      ja       nein   
( > 3 Monate)

Lebensort      auf dem Land       in der Stadt   
( > 50 % des Lebens)

**Körperliche**

**Aktivitäten vor ED**

sportliche Aktivitäten      ja       nein   
Krankengymnastik      < 2 h/Wo       > 2 h/Wo       keine

**Gewicht vor ED**konstant abgenommen zugenommen **Ernährung**Brunnenwasser getrun- ja   
ken?nein 

Menge/Tag \_\_\_\_\_

Zeitraum in Jahren \_\_\_\_\_

**Tee**ja nein 

Grüner Tee

< 3 Tassen/Tag > 3 Tassen /Tag  nie 

Schwarzer Tee

< 3 Tassen/Tag > 3 Tassen /Tag  nie **Kaffee**ja nein nie < 3 Tassen/Tag > 3 Tassen /Tag **Milch**ja nein 

Menge/Woche

nur im Kaffee 0,5-1Liter/Woche 1-2 Liter/Woche 

&gt; 2 Liter/Woche

Zeitraum in Jahren \_\_\_\_\_

Milchtrinker bis zum ja nein 

18.Lj.

Milchtrinker nach 18.Lj. ja nein 

Milchprodukte

ja nein 

(außer Milch)

**Andere Lebensmittel**

Rotes Fleisch

&lt; 1 /Wo

1-3 /Wo

nie tgl. 

Gemüse

&lt; 1 /Tag

1-5 /Tag

&gt;5 /Tag

Obst

&lt; 1 /Tag

1-5 /Tag

&gt;5 /Tag

Milchschokolade	< 1 /Tag	1-5 /Tag	>5 /Tag
Bitterschokolade	< 1 /Tag	1-5 /Tag	>5 /Tag
Süßigkeiten	< 1 /Tag	1-5 /Tag	>5 /Tag

**Alkohol**

Häufigkeit	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
	täglich <input type="checkbox"/>	wöchentlich <input type="checkbox"/>
	gelegentlich <input type="checkbox"/>	
Menge	< 2 Gl. Wein/ Fl. Bier <input type="checkbox"/>	= 2 Gl. Wein/ Fl. Bier <input type="checkbox"/>
	> 2 Gl. Wein/ Fl. Bier <input type="checkbox"/>	

**Roter Wein**

Häufigkeit	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
	täglich <input type="checkbox"/>	
	gelegentlich <input type="checkbox"/>	
	wöchentlich <input type="checkbox"/>	

**Rauchen**

Raucher aktiv	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Ex-Raucher	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Konsum/Tag	_____ Zigaretten	
Raucherjahre	_____ Jahre	
Häufigkeit	täglich <input type="checkbox"/>	
	wöchentlich <input type="checkbox"/>	
	gelegentlich <input type="checkbox"/>	

**Drogen**

Art der Drogen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Zeitraum der Einnahme	_____ Jahre	

**Kontakt**

**mit Gefahrenstoffen** ja  nein

Art des Gefahrenstoffes Pflanzenschutzmittel

Organische Lösungsmitteln (Klebstoffen, Farbe, Lacken, etc.)

Kohlenmonoxid

Schwefelkohlenstoff

Mangan

Mineralöle

Blei

Menge 1 Kat  2 Kat  >2Kat

**Medikamenteneinnahme**

ja  nein

Zeitspanne zur ED in Jahren

Neuroleptikum ja  nein  \_\_\_\_\_

Schilddrüsenhormone ja  nein  \_\_\_\_\_

Antidepressiva ja  nein  \_\_\_\_\_

Antihypertensiva ja  nein  \_\_\_\_\_

Vitamine ja  nein  \_\_\_\_\_

Magnesium ja  nein  \_\_\_\_\_

Eisen ja  nein  \_\_\_\_\_

**Vorerkrankungen**

Zeitspanne bis zur ED in Jahren

Schilddrüsenerkrankung ja  nein  \_\_\_\_\_

Schädel-Hirn-Trauma ja  nein  \_\_\_\_\_

KHK, Herzinfarkt	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Schlaganfall	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Depression	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Angststörung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Menge an Vorerkrankungen	1 Kat <input type="checkbox"/>	2 Kat <input type="checkbox"/>	> 2 Kat <input type="checkbox"/>

**Krankheitssymptome vor Ausbruch der Erkrankung bemerkt?**

**Prämotorische**

**Krankheitssymptome:**

Zeitspanne  
bis zur ED  
in Jahren

Farbsehschwäche	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Riechstörung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Verstopfung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Vermehrte Speichelproduktion	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Vermehrtes Schwitzen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Vermehrte Talgproduktion	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Schwindel beim Aufstehen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Antriebsschwäche	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Gedrückte Stimmung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Denkverlangsamung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Wortfindungsstörung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Vergesslichkeit	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Wahrnehmungsstörungen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
- beim Einparken	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
- Autounfälle	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____ Anzahl

<b><u>Schlafstörungen</u></b>	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Zeitspanne bis zur ED in Jahren
Einschlafprobleme	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Durchschlafprobleme	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
lebhaft Träume	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Alpträume	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Schreien/Sprechen im Schlaf	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Sich Bewegen im Schlaf	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Menge an Schlafstörungen	1 Kat <input type="checkbox"/>	2 Kat <input type="checkbox"/>	>2 Kat <input type="checkbox"/>

<b><u>Frühmotorische Symptome</u></b>			Zeitspanne bis zur ED in Jahren
Feinmotorikstörung	rechts <input type="checkbox"/>	links <input type="checkbox"/>	_____
Vermindertes Mitschwingen der Arme	rechts <input type="checkbox"/>	links <input type="checkbox"/>	_____
Schwierigkeiten			
beim Aufstehen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
beim Gehen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
beim Umdrehen im Bett	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Allgemeine Verlangsamung (Motorik)	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Leise Stimme	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____
Undeutliche Sprache	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	_____

## 8. Literaturverzeichnis

Aarsland, D., K. Bronnick, et al. (2008). "Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study." *Neurology*.

Abbott, R. D., H. Petrovitch, et al. (2001). "Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease." *Neurology* 57(3): 456-62.

Abbott, R. D., G. W. Ross, et al. (2007). "Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies." *Mov Disord* 22(11): 1581-6.

Abbott, R. D., G. W. Ross, et al. (2003). "Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study." *J Neurol* 250 Suppl 3: III30-9.

Alves, G., M. Kurz, et al. (2004). "Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression." *Mov Disord* 19(9): 1087-1092.

Ascherio, A., H. Chen, et al. (2003). "Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease." *Neurology* 60(5): 790-5.

Ascherio, A., S. M. Zhang, et al. (2001). "Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women." *Ann Neurol* 50(1): 56-63.

Becker, C., S. S. Jick, et al. (2008). "Use of antihypertensives and the risk of Parkinson disease." *Neurology* 70(16 Pt 2): 1438-44.

Ben-Shlomo, Y. (1997). "The epidemiology of Parkinson's disease." *Baillieres Clin Neurol* 6(1): 55-68.

Berg, D. (2008). "Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease." *Neurodegener Dis* 5(3-4): 133-6.

Boeve, B. F., M. H. Silber, et al. (2007). "Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease." *Brain* 130(Pt 11): 2770-88.

Bohnen, N. I., S. Gedela, et al. (2007). "Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease." *J Neurol* 254(1): 84-90.

Borek, L. L., R. Kohn, et al. (2007). "Phenomenology of dreams in Parkinson's disease." *Mov Disord* 22(2): 198-202.

Bower, J. H., D. M. Maraganore, et al. (2003). "Head trauma preceding PD: a case-control study." *Neurology* 60(10): 1610-5.

Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." *Neurobiol Aging* 24(2): 197-211.

Butterfield, P. G., B. G. Valanis, et al. (1993). "Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease." *Neurology* 43(6): 1150-8.

Buttner, T., W. Kuhn, et al. (1995). "Distorted color discrimination in 'de novo' parkinsonian patients." *Neurology* 45(2): 386-7.

Castagnoli, K. and T. Murugesan (2004). "Tobacco leaf, smoke and smoking, MAO inhibitors, Parkinson's disease and neuroprotection; are there links?" *Neurotoxicology* 25(1-2): 279-91.

Checkoway, H., K. Powers, et al. (2002). "Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake." *Am J Epidemiol* 155(8): 732-8.

Chen, H., E. O'Reilly, et al. (2007). "Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease." *Am J Epidemiol* 165(9): 998-1006.

Chen, H., S. M. Zhang, et al. (2002). "Diet and Parkinson's disease: a potential role of dairy products in men." *Ann Neurol* 52(6): 793-801.

Chen, H., S. M. Zhang, et al. (2003). "Weight loss in Parkinson's disease." *Ann Neurol* 53(5): 676-9.

Chen, H., S. M. Zhang, et al. (2005). "Physical activity and the risk of Parkinson disease." *Neurology* 64(4): 664-9.

de Lau, L. M., P. C. Giesbergen, et al. (2004). "Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study." *Neurology* 63(7): 1240-4.

de Lau, L. M., P. J. Koudstaal, et al. (2006). "Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study." *Arch Neurol* 63(3): 362-5.

De Rijk M, T. C., Breteler M, et al. (1997). "Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON collaborative study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 10-15.

Deijen, J. B., D. Stoffers, et al. (2006). "Abnormal susceptibility to distracters hinders perception in early stage Parkinson's disease: a controlled study." *BMC Neurol* 6: 43.

DGN, D. G. f. N. (2008). "Extrapyramidal-motorische Erkrankungen: Parkinson-Syndrome. Was gibt es Neues?". from [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/parkinson\\_mit\\_tabellen.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/parkinson_mit_tabellen.pdf).

Dick, F. D., G. De Palma, et al. (2007). "Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study." *Occup Environ Med* 64(10): 666-72.

Duan, W., Z. Guo, et al. (2003). "Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(5): 2911-6.

Duan, W. and M. P. Mattson (1999). "Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease." *J Neurosci Res* 57(2): 195-206.

Elbaz, A., J. M. Manubens-Bertran, et al. (2000). "Parkinson's disease, smoking, and family history. EUROPARKINSON Study Group." *J Neurol* 247(10): 793-8.

Etminan, M., S. S. Gill, et al. (2005). "Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis." *Lancet Neurol* 4(6): 362-5.

Fall, P. A., M. Fredrikson, et al. (1999). "Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden." *Mov Disord* 14(1): 28-37.

Fantini, M. L., R. B. Postuma, et al. (2006). "Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder." *Brain Res Bull* 70(4-6): 386-90.

Fearnley, J. M. and A. J. Lees (1991). "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity." *Brain* 114 ( Pt 5): 2283-301.

Fischer, M., I. Gemende, et al. (2001). "Skin function and skin disorders in Parkinson's disease." *J Neural Transm* 108(2): 205-13.

Frigerio, R., M. M. Breteler, et al. (2007). "Number of children and risk of Parkinson's disease." *Mov Disord* 22(5): 632-9.

Frigerio, R., A. Elbaz, et al. (2005). "Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study." *Neurology* 65(10): 1575-83.

Gaenslen, A., T. Gasser, et al. (2008). "Nutrition and the risk for Parkinson's disease: review of the literature." *J Neural Transm* 115(5): 703-13.

Gagnon, J. F., R. B. Postuma, et al. (2006). "Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases." *Lancet Neurol* 5(5): 424-32.

Gao, X., H. Chen, et al. (2007). "Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease." *Am J Clin Nutr* 86(5): 1486-94.

Gasser, T. (1998). "Genetics of Parkinson's disease." *Clin Genet* 54(4): 259-65.

- Gasser, T. (2005). "Genetics of Parkinson's disease." *Curr Opin Neurol* 18(4): 363-9.
- Golbe, L. I., T. M. Farrell, et al. (1988). "Case-control study of early life dietary factors in Parkinson's disease." *Arch Neurol* 45(12): 1350-3.
- Golbe, L. I., T. M. Farrell, et al. (1990). "Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease." *Mov Disord* 5(1): 66-70.
- Goldstein, D. S., C. S. Holmes, et al. (2002). "Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease." *Neurology* 58(8): 1247-55.
- Gonera, E. G., M. van't Hof, et al. (1997). "Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease." *Mov Disord* 12(6): 871-6.
- Gorell, J. M., C. C. Johnson, et al. (1997). "Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease." *Neurology* 48(3): 650-8.
- Gorell, J. M., B. A. Rybicki, et al. (1999). "Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship." *Neurology* 52(1): 115-9.
- Gorrell, J. M., D. DiMonte, et al. (1996). "The role of the environment in Parkinson's disease." *Environ Health Perspect* 104(6): 652-4.
- Halliwel, B. (2001). "Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment." *Drugs Aging* 18(9): 685-716.
- HaMai, D. and S. C. Bondy (2004). "Pro- or anti-oxidant manganese: a suggested mechanism for reconciliation." *Neurochem Int* 44(4): 223-9.
- Hancock, D. B., E. R. Martin, et al. (2007). "Smoking, caffeine, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in families with Parkinson disease." *Arch Neurol* 64(4): 576-80.
- Hellenbrand, W., H. Boeing, et al. (1996). "Diet and Parkinson's disease. II: A possible role for the past intake of specific nutrients. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study." *Neurology* 47(3): 644-50.
- Hellenbrand, W., A. Seidler, et al. (1996). "Diet and Parkinson's disease. I: A possible role for the past intake of specific foods and food groups. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study." *Neurology* 47(3): 636-43.
- Henderson, J. M., Y. Lu, et al. (2003). "Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(7): 956-8.

- Hickey, M. G., B. M. Demaerschalk, et al. (2007). "'Idiopathic' rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder is associated with future development of neurodegenerative diseases." *Neurologist* 13(2): 98-101.
- Hirtz, D., D. J. Thurman, et al. (2007). "How common are the 'common' neurologic disorders?" *Neurology* 68(5): 326-37.
- Hogl, B., T. C. Wetter, et al. (2001). "[Pathophysiology, clinical aspects and therapy of sleep disorders in Parkinson disease]." *Nervenarzt* 72(6): 416-24.
- Höglinger, G., Gasser T, Oertel, WH (2008). "Die klinische Manifestation von Morbus Parkinson (MB)."
- Holmer, H. K., M. Keyghobadi, et al. (2005). "Dietary restriction affects striatal glutamate in the MPTP-induced mouse model of nigrostriatal degeneration." *Synapse* 57(2): 100-12.
- Horstink, M. W. and P. K. Morrish (1999). "Preclinical diagnosis of Parkinson's disease." *Adv Neurol* 80: 327-33.
- Huang, C. C., N. S. Chu, et al. (2006). "The natural history of neurological manganism over 18 years." *Parkinsonism Relat Disord*.
- Hubble, J. P., T. Cao, et al. (1993). "Risk factors for Parkinson's disease." *Neurology* 43(9): 1693-7.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(3): 181-4.
- Iranzo, A., J. L. Molinuevo, et al. (2006). "Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study." *Lancet Neurol* 5(7): 572-7.
- Ishihara, L. and C. Brayne (2006). "A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease." *Acta Neurol Scand* 113(4): 211-20.
- Kahle, P. (2004). "Parkinson: Toxische Fehlfaltung von Eiweißen." *Biol. Unserer Zeit*(34): 352-353.
- Koller, W., B. Vetere-Overfield, et al. (1990). "Environmental risk factors in Parkinson's disease." *Neurology* 40(8): 1218-21.
- Koller, W. C. (1992). "When does Parkinson's disease begin?" *Neurology* 42(4 Suppl 4): 27-31; discussion 41-8.

Koller, W. C., J. W. Langston, et al. (1991). "Does a long preclinical period occur in Parkinson's disease?" *Geriatrics* 46 Suppl 1: 8-15.

Kranick, S. M. and J. E. Duda (2008). "Olfactory dysfunction in Parkinson's disease." *Neurosignals* 16(1): 35-40.

Leentjens, A. F., M. Van den Akker, et al. (2003). "Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study." *Mov Disord* 18(4): 414-8.

Lees, A. J. (1992). "When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin?" *Mov Disord* 7(2): 110-6.

Lewerin, C., H. Nilsson-Ehle, et al. (2003). "Reduction of plasma homocysteine and serum methylmalonate concentrations in apparently healthy elderly subjects after treatment with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6: a randomised trial." *Eur J Clin Nutr* 57(11): 1426-36.

Liepert, I., A. Wendt, et al. (2008). "Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population." *J Neural Transm* 115(7): 993-9.

Logroscino, G., K. Marder, et al. (1998). "Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease." *Mov Disord* 13 Suppl 1: 13-6.

Logroscino, G. and R. Mayeux (1997). "Diet and Parkinson's disease." *Neurology* 49(1): 310-1.

Ma, L., L. Zhang, et al. (2006). "Dietary factors and smoking as risk factors for PD in a rural population in China: a nested case-control study." *Acta Neurol Scand* 113(4): 278-81.

Mandel, S., O. Weinreb, et al. (2004). "Cell signaling pathways in the neuroprotective actions of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate: implications for neurodegenerative diseases." *J Neurochem* 88(6): 1555-69.

Maswood, N., J. Young, et al. (2004). "Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(52): 18171-6.

Mattson, M. P. (2003). "Will caloric restriction and folate protect against AD and PD?" *Neurology* 60(4): 690-5.

Meindorfner, C., Y. Korner, et al. (2005). "Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel." *Mov Disord* 20(7): 832-42.

Morrish, P. K. (1997). "Parkinson's disease is not a long-latency illness." *Mov Disord* 12(6): 849-54.

Morrish, P. K., J. S. Rakshi, et al. (1998). "Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64(3): 314-9.

Paganini-Hill, A. (2001). "Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study." *Neuroepidemiology* 20(2): 118-24.

Pahwa R, K. W. (1995). *Defining Parkinson's disease and Parkinsonism. Etiology of Parkinson's disease.* K. W. Ellenberg JH, Langston JW. New York, Dekker: 1-37.

Partinen, M. (1997). "Sleep disorder related to Parkinson's disease." *J Neurol* 244(4 Suppl 1): S3-6.

Poewe, W. (2008). "Non-motor symptoms in Parkinson's disease." *Eur J Neurol* 15 Suppl 1: 14-20.

Ponsen, M. M., D. Stoffers, et al. (2009). "Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study." *Mov Disord* 24(7): 1060-5.

Postuma, R. B., A. E. Lang, et al. (2006). "Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder." *Neurology* 66(6): 845-51.

Powers, K. M., T. Smith-Weller, et al. (2003). "Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes." *Neurology* 60(11): 1761-6.

Priyadarshi, A., S. A. Khuder, et al. (2001). "Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis." *Environ Res* 86(2): 122-7.

Przuntek, H., T. Muller, et al. (2004). "Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects." *J Neural Transm* 111(2): 201-16.

Ross, G. W., R. D. Abbott, et al. (2000). "Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease." *Jama* 283(20): 2674-9.

Ross, G. W., R. D. Abbott, et al. (2000). "Relationship between caffeine intake and parkinson disease." *Jama* 284(11): 1378-9.

Ross, G. W., H. Petrovitch, et al. (2008). "Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease." *Ann Neurol* 63(2): 167-73.

Rugbjerg, K., B. Ritz, et al. (2008). "Risk of Parkinson's disease after hospital contact for head injury: population based case-control study." *Bmj* 337: a2494.

- Rybicki, B. A., C. C. Johnson, et al. (1999). "A family history of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors." *Neuroepidemiology* 18(5): 270-8.
- Scheider, W. L., L. A. Hershey, et al. (1997). "Dietary antioxidants and other dietary factors in the etiology of Parkinson's disease." *Mov Disord* 12(2): 190-6.
- Schenck, C. H., S. R. Bundlie, et al. (1996). "Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder." *Neurology* 46(2): 388-93.
- Scherman, D., C. Desnos, et al. (1989). "Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging." *Ann Neurol* 26(4): 551-7.
- Schulz, J. (2005). "Molekulare Ursachen der Parkinson Krankheit." *Neuroforum* 4: 112-119.
- Schuurman, A. G., M. van den Akker, et al. (2002). "Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study." *Neurology* 58(10): 1501-4.
- Seidler, A., W. Hellenbrand, et al. (1996). "Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany." *Neurology* 46(5): 1275-84.
- Seltzer, B., J. J. Vasterling, et al. (2001). "Clinical and neuropsychological correlates of impaired awareness of deficits in Alzheimer disease and Parkinson disease: a comparative study." *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14(2): 122-9.
- Shiba, M., J. H. Bower, et al. (2000). "Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study." *Mov Disord* 15(4): 669-77.
- Stiasny-Kolster, K., Y. Doerr, et al. (2005). "Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT." *Brain* 128(Pt 1): 126-37.
- Swinn, L., A. Schrag, et al. (2003). "Sweating dysfunction in Parkinson's disease." *Mov Disord* 18(12): 1459-63.
- Tan, E. K., C. Tan, et al. (2003). "Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese." *J Neurol Sci* 216(1): 163-7.
- Tanner, C. M., B. Chen, et al. (1989). "Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in China." *Neurology* 39(5): 660-4.

Taylor, C. A., M. H. Saint-Hilaire, et al. (1999). "Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study." *Am J Med Genet* 88(6): 742-9.

Tetrud, J. W. (1991). "Preclinical Parkinson's disease: detection of motor and nonmotor manifestations." *Neurology* 41(5 Suppl 2): 69-71; discussion 72.

Thacker, E. L., H. Chen, et al. (2008). "Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease." *Mov Disord* 23(1): 69-74.

Thümler, R. (2002). *Morbus Parkinson*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.

Tissingh, G., H. W. Berendse, et al. (2001). "Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis." *Mov Disord* 16(1): 41-6.

Uc, E. Y., M. Rizzo, et al. (2007). "Impaired navigation in drivers with Parkinson's disease." *Brain* 130(Pt 9): 2433-40.

Ueki, A. and M. Otsuka (2004). "Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation." *J Neurol* 251 Suppl 7: vii18-23.

Uitti, R. J., Y. Baba, et al. (2005). "Parkinson disease: handedness predicts asymmetry." *Neurology* 64(11): 1925-30.

Vesela, O., E. Ruzicka, et al. (2001). "Colour discrimination impairment is not a reliable early marker of Parkinson's disease." *J Neurol* 248(11): 975-8.

Vingerhoets, F. J., B. J. Snow, et al. (1994). "Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism." *Ann Neurol* 36(5): 759-64.

Weinreb, O., S. Mandel, et al. (2004). "Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases." *J Nutr Biochem* 15(9): 506-16.

Williams, D. B., J. F. Annegers, et al. (1991). "Brain injury and neurologic sequelae: a cohort study of dementia, parkinsonism, and amyotrophic lateral sclerosis." *Neurology* 41(10): 1554-7.

Wooten, G. F., L. J. Currie, et al. (2004). "Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(4): 637-9.

Zeit, D. (2005). "Die Sonde im Kopf." *Die Zeit*. from [http://www.zeit.de/2005/12/Titel\\_2fParkinson\\_12](http://www.zeit.de/2005/12/Titel_2fParkinson_12).

Zhang, S. M., M. A. Hernan, et al. (2002). "Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk." *Neurology* 59(8): 1161-9.

Zorzon, M., L. Capus, et al. (2002). "Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy." *Acta Neurol Scand* 105(2): 77-82.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
d.h.	dass heißt
ED	Erstdiagnose
EM	Erstmanifestation
Engl.	englisch
etc.	et cetera (und so weiter)
Fl.	Flasche
Gl.	Glas
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
Kap.	Kapitel
Lj.	Lebensjahr
LK	Lewy-Körperchen
PD	Parkinson's disease
REM	Rapid Eye Movement
s.	siehe
s.o.	siehe oben
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
tgl.	täglich
u.a.	unter anderen
usw.	und so weiter
v.a.	vor allem
vs.	Versus
Wo	Woche
z. B.	zum Beispiel

## Danksagung

Zum Abschluss meiner Dissertation haben zahlreiche Menschen beigetragen, denen ich zutiefst dankbar bin.

Mein herzlicher Dank gebührt in erster Linie meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Daniela Berg, von der die Idee dieser Arbeit stammte. Ich danke ihr für die ausführliche Einführung in die Thematik, für wertvolle Ratschläge und konstruktive Anregungen.

Mein besonderer Dank richtet sich an meine Betreuerin, Frau Dr. Alexandra Gaenslen, ohne die ich niemals ein Licht am Ende der Doktorarbeit gesehen hätte. Frau Dr. Gaenslen hat auch mit mir die statistische Auswertung der Daten, den schwierigsten Teil der Arbeit, vorgenommen. Sie stand mir als immer erreichbare und hilfsbereite Ansprechpartnerin im Verlauf der Arbeit zur Seite. Ich bin ihr für ihre Geduld und ihren unermüdlichen Einsatz sehr dankbar.

Bei den Mitarbeitern der Parkinson-Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen möchte ich mich für die Bereitstellung der notwendigen medizinischen Dokumentationen und Unterstützung bedanken.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch Herrn Dr. Ulrich Meinhof und seinem Team für die freundliche und verständnisvolle Unterstützung während der Erstellung meiner Dissertation.

Den Patienten der Parkinson-Ambulanz der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen und der Allgemeinarztpraxis Dr. U. Meinhof in Sonnenbühl danke ich für die Teilnahme an der Studie. Die zahlreichen Gespräche mit den Patienten werden für mich unvergesslich bleiben.

Besonders danke ich meinem Ehemann Oliver Swid und meinem Sohn Alexander Swid, die meine Zeiten der überstrapazierten Nerven erduldet und mich auf dem Weg zum Dr. med. immer wieder ermutigt und liebevoll unterstützt haben. Auch möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich auf meinem gesamten bisherigen Lebens- und Berufsweg stets aufgebaut, mich unermüdlich unterstützt und bestärkt haben, besonders als ich an mir gezweifelt habe.

## Lebenslauf

	<p><b>Irene Swid</b>  Geburtsdatum: 13.08.1967  Geburtsort: Tschimkent / ehem. UdSSR</p>
<p><b>Schulbildung</b></p> <p>09/1974 – 06/1984  06/1984</p>	<p>Mittelschule in Tschimkent/ehem. UdSSR  Reifezeugnis über die erweiterte allgemeine Mittelschulbildung, Bildungsministerium der ehem. UdSSR (entspricht Abitur)</p>
<p><b>Studium</b></p> <p>09/1984 - 06/1990  06/1990  06/1990  06/1990 – 06/1991  06/1991  09/1995</p>	<p>Medizinische Fachhochschule Charkow /ehem. UdSSR  Fachrichtung Humanmedizin ( „Heilwesen“)  Diplom zur Verleihung der Qualifizierung als Ärztin, Gesundheitsministerium der ehem. UdSSR  Diplom vom Fachmann für das Fach „Heilwesen“, Medizinische Fachhochschule Charkow /ehem. UdSSR  Forschungsinstitut für Therapie Charkow/Ukraine Praktisches Jahr,  Wahlfach: Innere Medizin/Kardiologie  Drittes Staatsexamen  Deutsche Approbation als Ärztin, Regierungspräsidium Stuttgart / Baden-Württemberg</p>
<p><b>Berufliche Tätigkeit</b></p> <p>08/1991- 07/1993  07/1994 – 06/1995  09/2005 – 04/2006  05/2006 – 04/2007  seit 06/2007</p>	<p>Forschungsinstitut für Therapie Charkow / Ukraine, Kardiologische Abteilung  Kreiskrankenhaus Hechingen, Innere Abteilung, Berufliche Anpassung zur Erteilung der deutschen Approbation  Gesundheits- und Rehasentrum Schwäbische Alb, Bad Urach  Steinlach-Klinik Mössingen, Chirurgie / Unfallchirurgie  Allgemeinarztpraxis Dr. med. U. Meinhof, Sonnenbühl</p>