

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen

Subjektive Wahrnehmung prodromaler Zeichen der Parkinson-Krankheit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Flinspach, Aminah Caroline Sophie

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Himmelbach

Tag der Disputation: 24.06.2019

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Das Parkinsonsyndrom	1
1.2	Die Prodromale Phase des Parkinsonsyndroms	3
1.2.1	Hyposmie als Prodromalmarker.....	4
1.2.2	Motorische Defizite als Prodromalmarker	5
1.2.3	Kognitive Beeinträchtigung als Prodromalmarker	6
1.2.4	Depression als Prodromalmarker	7
1.2.5	RBD als Prodromalmarker	7
1.2.6	Autonome Dysfunktion als Prodromalmarker	8
1.3	Subjektive Beschwerden in der prodromalen Phase	9
1.4	Fragestellung	10
2	MATERIAL UND METHODEN.....	11
2.1	Die TREND-Studie	11
2.2	Die Rekrutierung der Probanden.....	11
2.3	Die Kohorteneinteilung in der 1. Follow-Up Untersuchung.....	12
2.3.1	Weitere Ausschlusskriterien.....	13
2.3.2	Definition der Hyposmie-Kohorte	13
2.3.3	Definition der Depressions-Kohorte	13
2.3.4	Definition der RBD-Kohorte	15
2.3.5	Definition der Kontrollgruppe	15
2.3.6	Kohortendefinition nach Anzahl der Prodromalmarker	16
2.4	Die Durchführung der TREND-Studie	17
2.5	Analysierte Untersuchungsmaße	18

2.5.1	Geruch.....	19
2.5.2	Motorik.....	20
2.5.3	Kognition.....	24
2.5.4	Depression	27
2.5.5	RBD.....	27
2.5.6	Autonome Dysfunktion.....	28
2.6	Statistik.....	29
2.7	Tätigkeit der Promovendin im Rahmen der TREND-Studie	30
3	ERGEBNISSE	31
3.1	Deskriptive Statistik.....	31
3.1.1	Alters- und Geschlechtsstruktur der Probanden	31
3.2	Vergleich der Selbsteinschätzung mit objektiven Markern	33
3.2.1	Geruch.....	33
3.2.2	Motorik.....	36
3.2.3	Kognition.....	48
3.2.4	Depression	57
3.2.5	RBD	64
3.2.6	Autonome Dysfunktion.....	69
4	DISKUSSION.....	77
4.1	Geruch	77
4.2	Motorik	79
4.2.1	Allgemeine Diskussionspunkte zur Motorik	79
4.2.2	Spezifische Diskussion der einzelnen motorischen Erhebungen..	81
4.3	Kognition	85
4.4	Depression.....	89

4.5	RBD.....	89
4.6	Autonome Dysfunktion	91
4.7	Grenzen der Studie	92
4.8	Potentielle Probandenfragen für einen Screening-Fragebogen	95
4.9	Ausblick.....	96
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	98
6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	100
7	TABELLENVERZEICHNIS	101
8	LITERATURVERZEICHNIS	103
9	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT	112
10	DANKSAGUNG	113

Abkürzungsverzeichnis

BDI-II	Beck-Depressions-Inventar-II
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
GDS	Geriatrische Depressionsskala
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
M	Mittelwert
MD	Medianwert
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDI	Major Depression Inventory
MMSE	Minimal Mental State Examination
MPS	Mild Parkinsonian Signs
PM	Prodromalmarker
PS	Parkinsonsyndrom
RBD	REM-Schlaf-Verhaltensstörung
RBDSQ	Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
REM	Rapid-Eye-Movement
SD	Standardabweichung
SnpC	Substantia nigra pars compacta
TMT	Trail Making Test
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung Neurodegenerativer Erkrankungen
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1 Einleitung

1.1 Das Parkinsonsyndrom

Das Parkinsonsyndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung. Es wird zwischen dem syndromatischen Oberbegriff und den verschiedenen Ätiologien unterschieden: mit einer Häufigkeit von ca. 75% aller Parkinsonsyndrome ist das idiopathische Parkinsonsyndrom das häufigste. Es gibt noch genetische Formen des Parkinsonsyndroms sowie Parkinsonsyndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (sogenannte atypische Parkinsonsyndrome): die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese, die Lewy-Körper-Demenz und die kortikobasale Degeneration. Desweiteren gibt es symptomatische (sekundäre) Parkinsonsyndrome die medikamenten-, toxin- oder tumorinduziert sowie entzündlich, metabolisch oder posttraumatisch bedingt sein können². Die Krankheit wurde zum ersten Mal vom englischen Arzt James Parkinson im Jahre 1817 beschrieben.

Die Kardinalsymptome des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) sind Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität. Zusätzlich können fakultativ sensorische Symptome (wie Dysästhesien, Schmerzen und Hyposmie), psychische Symptome (insbesondere Depression und Schlafstörungen), kognitive Symptome (Demenz oder frontale Störungen) und vegetative Symptome (Blutdruck- und Temperaturregulationsstörungen, Blasen-, Darm-, und sexuelle Funktionsstörungen) auftreten².

Die Prävalenz des IPS steigt mit zunehmendem Alter an, es gibt aber z.T. Unterschiede je nach geographischer Region. In Europa beträgt sie bei den 65- 69 Jährigen 0,6 und bei den 85- 89 Jährigen 3,5 pro 100 Einwohner³, das bedeutet mit der steigenden Lebenserwartung wird auch die Anzahl der am IPS Erkrankten zunehmen.

Die Diagnosestellung erfolgt nach klinischen Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank in 3 Schritten⁴: Bei der klinischen Untersuchung muss eine Bradykinese vorliegen sowie mindestens eines der folgenden Symptome: Rigor, ein Ruhetremor von 4-6 Hz oder eine posturale Instabilität,

die nicht durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen verursacht ist. Zusätzlich gibt es noch die Diagnose bekräftigende, positive Kriterien, von denen im Verlauf mindestens 3 erfüllt werden müssen:

- einseitiger Beginn
- Ruhetremor
- Progredienz der Erkrankung
- persistierender asymmetrischer Befall bei dominierender Symptomatik auf der Seite der Erstmanifestation
- gutes Ansprechen auf Levodopa & Ansprechen auf Levodopa für mindestens 5 Jahre
- Auftreten von durch Levodopa induzierte Dyskinesien
- klinischer Verlauf von mindestens 10 Jahren

Als Ausschlusskriterien gelten:

- wiederholte Schlaganfälle in der Vorgeschichte mit stufenweiser Progression der Parkinsonsymptome
- wiederholte Kopfverletzungen
- Enzephalitis in der Anamnese
- okulogyre Krisen
- Behandlung mit Antipsychotika während der Erstmanifestation von Symptomen
- mehr als ein an Parkinson erkrankter Verwandter
- erhaltene Remission
- streng einseitiger Befall auch nach 3 Jahren Krankheitsverlauf
- supranukleäre Blickparese
- zerebelläre Symptome
- frühes Auftreten schwerer vegetativer Symptome
- frühe Manifestation einer schweren Demenz mit Störungen von Gedächtnis, Sprache und Praxis
- positiver Babinski- Reflex
- zerebrale Tumoren
- nicht-obstruktiver Hydrozephalus

- keine Besserung der Symptomatik auch nach der Gabe hoher Dosen Levodopa
- Kontakt zu MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin; Neurotoxin das Symptome des PS auslöst)

Pathologisches Korrelat der motorischen Symptome der IPS-Erkrankung ist die Degeneration dopaminergischer Zellen der Substantia nigra im Mesencephalon. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind bereits mindestens 50% dieser Zellen degeneriert⁵, nach Braak⁶ ist die Krankheit dann schon in einem mittleren Stadium. Die Diagnose zu einem früheren Zeitpunkt stellen zu können wäre ideal, um der Degeneration dieser Zellen früher entgegen wirken zu können. Die momentan zur Verfügung stehenden Therapien können die Symptome zwar lindern und die Lebensqualität verbessern, der Krankheitsverlauf kann aber nicht relevant modifiziert werden. Wäre eine Diagnose zu einem früheren Zeitpunkt möglich, könnte eine neuroprotektive, Therapie entwickelt und eingesetzt werden.

1.2 Die Prodromale Phase des Parkinsonsyndroms

Das IPS hat eine prodromale (oder prämotorische, prädiagnostische, präklinische) Phase, in der es bereits mehrere Jahre bis Jahrzehnte vor dem Auftreten von motorischen Symptomen zur Degeneration von neuronalen Zellen kommt⁷⁻⁹. Braak et al. fanden heraus, dass diese Degeneration in prädisponierten vulnerablen Nervenzelltypen in spezifischen Hirnarealen beginnt (vgl. Abbildung 1). In den betroffenen Nervenzellen konnten sie Lewy-Körperchen, das sind zytoplasmatische Einschlusskörperchen, nachweisen. Es kommt zur Ausbreitung über topographisch voraussagbare Stadien. In der prodromalen Phase (Stadium 1-2) konnten Lewy-Körperchen in dem Bulbus olfactorius bzw. Nucleus olfactorius anterior, der Medulla oblongata und dem pontinen Tegmentum nachgewiesen werden. In den Stadien 3-4 unterlagen vor allem die Substantia nigra (SN), aber auch andere Kernareale des Gehirns, pathologischen Veränderungen. Wenn mehr als 50% der dopaminergen Neurone der SN betroffen sind, treten in der Regel erste motorische Symptome auf, die die Diagnose eines IPS ermöglichen¹.

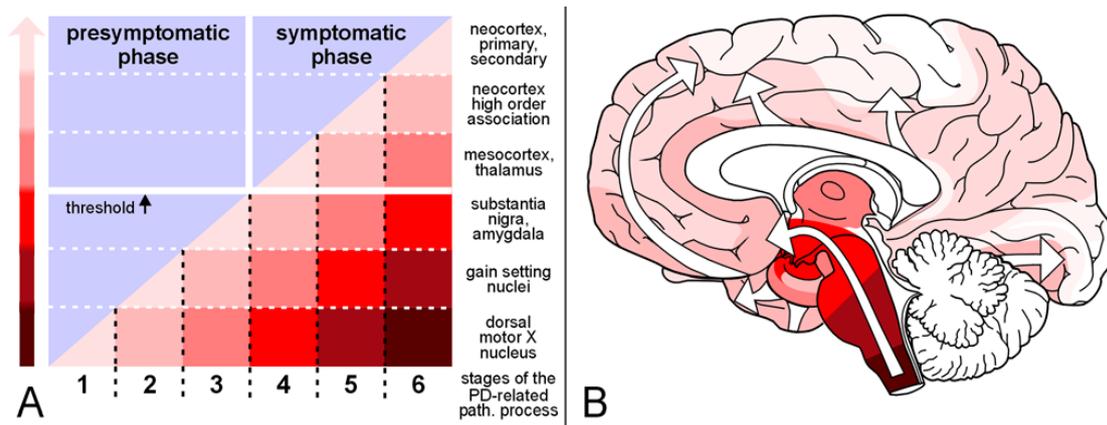


Abbildung 1: Prodromale und symptomatische Phasen des PS: A Die prodromale Phase (=presymptomatic phase) ist durch das Auftreten von Lewy-Körperchen in spezifischen Arealen im Gehirn gekennzeichnet. Mit dem Beginn der symptomatischen Phase (=symptomatic phase) ist der individuelle neuropathologische Schwellenwert (=threshold) überschritten, es kommt zur Ausbildung des IPS (s. schwarzer Pfeil). Die zunehmende Höhe der eingefärbten Flächen unterhalb der Diagonalen zeigt die Ausbreitung der Schädigung in bestimmten Hirnarealen, die zunehmende Dunkelfärbung weist auf einen zunehmenden Schweregrad der Pathologie in den betroffenen Hirnregionen hin (rechts). Der Schweregrad der Pathologie wird ebenfalls gekennzeichnet durch eine zunehmende Dunkelfärbung in dem gefärbten Pfeil links. **B:** Dieses Abbild zeigt den aufsteigenden pathologischen Prozess in den Hirnarealen (weiße Pfeile). Der Grad der Dunkelfärbung entspricht Abbildung A¹.

In der prodromalen Phase, in der eine Degeneration neuronaler Zellen bereits begonnen hat, die diagnostischen klinischen Kriterien für ein IPS aber (noch) nicht erfüllt sind, treten einige Symptome gehäuft auf: Depression¹⁰, Hyposmie¹¹, Rapid-Eye-Movement-Schlafverhaltensstörung (RBD)^{9,12}, Schmerzen¹³, vegetative Beschwerden wie Obstipation^{14,15}, motorische Auffälligkeiten^{12,16}, leichte kognitive Defizite^{17,18} und weitere nicht-motorische Symptome^{7,8,12}. Diese Symptome werden als Prodromalmarker für die Entwicklung eines späteren IPS bezeichnet, da sie bei späterem IPS bereits vor Auftreten der motorischen Symptome Zeichen der Neurodegeneration sind. Auf diese Prodromalmarker und ihren Zusammenhang mit dem IPS wird in den folgenden Kapiteln näher eingegangen.

1.2.1 Hyposmie als Prodromalmarker

Mindestens 70% der IPS-Patienten weisen eine verminderte Riechleistung auf^{19,20}, die bereits in einem frühen Stadium der Krankheit nachgewiesen werden kann^{7,21-23}. In den Braak Stadien 1-2 konnten unter anderem im Bulbus olfactorius bzw. dem Nucleus olfactorius anterior Lewy-Körperchen nachgewiesen werden¹.

In zwei Studien zeigte sich bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit IPS, die bei Erstuntersuchung eine idiopathische Hyposmie aufwiesen, ein erhöhtes Risiko von mindestens 10% im weiteren Verlauf an IPS zu erkranken^{11,24}. Auch in der Honolulu-Asia Aging Study wiesen Probanden, deren Riechleistung zum niedrigsten Quartil gehörte, ein mehr als 5-fach erhöhtes Risiko auf, in den nächsten 4 Jahren ein IPS zu entwickeln²⁵.

Diese Hyposmie zeigte sich in der Geruchsidentifikation, -diskrimination und auch durch erhöhte Schwellenwerte bei der Geruchswahrnehmung²⁶. Die Angabe der Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Hyposmie und der Diagnose eines IPS variierte zwischen 2 und 11 Jahren^{12,24,25}.

Die Riechleistung kann recht einfach erhoben werden, am häufigsten werden die „Sniffin' Sticks“ und der „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ verwendet^{27,28} (Näheres zur Untersuchung mit „Sniffin' Sticks“ siehe S.13).

Eine Hyposmie ist bei atypischen Parkinsonsyndromen unüblich²⁹. Jedoch ist sie nicht spezifisch dem IPS zuzuordnen, sondern tritt auch als Prodromalmarker bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Erkrankung und der Lewy-Körper-Demenz auf^{30,31}. Desweiteren nimmt der Geruchssinn mit dem Alter ab und das bei >30% der älteren Bevölkerung^{32,33}, das bedeutet, die Spezifität dieses Prodromalmarkers ist recht gering. Dennoch stellt die Hyposmie einen wichtigen Prodromalmarker dar, der zusammen mit anderen prodromalen Symptomen als ein früher Indikator für ein späteres IPS gelten kann.

1.2.2 Motorische Defizite als Prodromalmarker

Patienten, die an einem IPS leiden, erwähnen oft schon Jahre vor der Diagnostikstellung motorische Auffälligkeiten¹². Personen, die von steifen Muskeln, Tremor oder einem gestörten Gleichgewicht berichten, weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für ein späteres IPS auf¹⁶, vor allem bei subjektiven Gleichgewichtsstörungen zeigt sich eine etwa zweifach höhere Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 4 Jahren am IPS zu erkranken³⁴. In zwei prospektiven Studien zeigten alle bzw. über 60% der Probanden, die später ein IPS entwickelten, 5 bzw. 3 Jahre vor der Diagnose Auffälligkeiten bei der motorischen Untersu-

chung mit der „Unified Parkinson Disease Rating Scale“ (UPDRS) III, allerdings war die Anzahl der Probanden hier recht gering^{35,36} (Erläuterungen zum UPDRS III siehe S. 21). RBD-Patienten, die später ein IPS entwickelten, zeigten ca. 4,5 Jahre vor der Diagnose erste auffällige Werte im UPDRS III, in quantitativen Untersuchungen der Motorik sogar noch früher^{9,37}. Motorische Defizite entwickeln sich also erst innerhalb der letzten 3-5 Jahre vor der Diagnose und somit später als die nicht-motorischen Frühmarker^{9,12,35,36}. Die Prävalenz dieser sogenannten Mild Parkinsonian Signs (MPS), die die Diagnosekriterien für ein IPS noch nicht erfüllen, aber Auffälligkeiten im Gangbild bzw. dem Gleichgewicht, Rigor, Bradykinese oder Ruhetremor aufweisen^{38,39}, liegt in der Allgemeinbevölkerung altersabhängig bei 15% bzw. 52%⁴⁰. Damit ist sie viel höher als die Prävalenz des IPS, die - altersabhängig - bei maximal 4% liegt³. Folglich ist die Unterscheidung zwischen einem normalen Alterungsprozess und MPS als prodromalem Marker schwierig und sollte deshalb primär in Kombination mit anderen Prodromalmarkern betrachtet und untersucht werden. Die Ermittlung motorischer Defizite kann durch die klinische Untersuchung eines Neurologen, z.B. mithilfe des UPDRS III^{14,41} erfolgen. Weitere rein quantitative Messmethoden der Motorik stellen unter anderem der Purdue Pegboard Test und der Timed up and go Test dar^{42,43}. Näheres zu diesen Untersuchungen siehe Seite 20f).

1.2.3 Kognitive Beeinträchtigung als Prodromalmarker

Im Verlauf des IPS kommt es häufig zum Auftreten von Demenz, wobei die Inzidenz mit dem Alter und der Krankheitsdauer zunimmt⁴⁴⁻⁴⁶. Aber auch zum Zeitpunkt der Diagnose können leichte kognitive Defizite (= mild cognitive impairment, MCI) festgestellt werden. Die Angaben zu ihrer Häufigkeit variieren, in drei Studien konnten sie bei 24%, 30% bzw. 36% von neu diagnostizierten Patienten mit IPS festgestellt werden^{17,47,48}. In einer weiteren Kohortenstudie zeigten sich 19% der *de novo* IPS-Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung, somit wiesen diese ein 2-fach erhöhtes Risiko für MCI auf verglichen mit der Kontrollgruppe¹⁸. Während in der Allgemeinbevölkerung ein amnestisches MCI den am häufigsten vorkommenden Subtyp darstellt^{49,50}, so scheint bei Personen mit IPS ein nicht-amnestisches MCI zu überwiegen¹⁸.

Exekutive Dysfunktionen und verminderte Aufmerksamkeitsfähigkeit kommen am häufigsten vor^{17,48}. Dies lässt darauf schließen, dass die Prüfung kognitiver Funktionen durchaus nützlich sein könnte, um – in Kombination mit weiteren Prodromalmarkern – Personen, die ein erhöhtes Risiko für ein IPS aufweisen, zu identifizieren.

Die Erhebung kognitiver Leistungen kann mit neuropsychologischen Untersuchungen wie dem CERAD („Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“) erfolgen^{51,52} (genauer zum CERAD s. Seite 25).

1.2.4 Depression als Prodromalmarker

Depression ist ein häufig auftretendes Symptom bei IPS. Sie wird mit einer Dysfunktion mehrerer Neurotransmitter unter anderem in den Raphekernen, im Locus coeruleus und in der Substantia nigra pars compacta assoziiert⁵³. Im Braak Stadium 2 kommt es auch in den Raphekernen und dem Locus coeruleus zur Ausbildung von Lewy-Körperchen⁵⁴, dies deutet auf die Depression als prodromales Symptom für das IPS hin. 30% der Patienten mit IPS haben depressive Symptome, bevor sie motorisch auffällig werden⁵³. Ferner ist bei Personen mit einer anamnestischen Depression die Wahrscheinlichkeit ca. 2-3 fach höher IPS zu entwickeln¹⁰. Ungefähr ein Drittel der Allgemeinbevölkerung erleidet im Laufe des Lebens eine depressive Episode⁵³, d.h. die Spezifität für das IPS ist recht gering. Die Zeitspanne zwischen der ersten depressiven Episode und der Diagnose eines IPS kann von 1 Monat bis zu 36 Jahren sehr weit gefächert sein; durchschnittlich sind es 10 Jahre¹⁰. Die Inzidenz von depressiven Symptomen scheint in den Jahren kurz vor der IPS-Diagnose zuzunehmen⁵³. Die Diagnose einer Depression erfolgt klinisch anhand der ICD-10 Kriterien⁵⁵.

1.2.5 RBD als Prodromalmarker

Eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) zeichnet sich durch einen Verlust der physiologischen Atonie während der REM-Schlafphase aus. Dadurch kommt es zu mit dem Trauminhalt assoziierten Bewegungen^{53,56}.

Pathologisch wurde RBD mit Synucleinopathien im unteren Hirnstamm, entsprechend dem Braak Stadium 2, assoziiert⁵⁷. RBD birgt ein erhöhtes Risiko für eine spätere neurodegenerative Erkrankung⁵⁸⁻⁶⁰: mehr als 50% der Patien-

ten mit idiopathischem RBD entwickeln eine neurodegenerative Erkrankung innerhalb von 10 Jahren⁶¹. Die Mehrheit dieser Patienten bekommt IPS oder eine Lewy-Körper-Demenz⁶⁰. Die mediane Latenzzeit zwischen dem Beginn der RBD-Symptome und der Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung liegt bei ungefähr 13 Jahren⁵³, für eine potentielle neuroprotektive Therapie wäre das ein langes Zeitfenster um eingreifen zu können. Allerdings leiden gerade einmal 30%-50% der IPS-Patienten unter RBD-Symptomen⁶². Eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung kann durch validierte Fragebögen oder eine Polysomnographie beurteilt werden, wobei die Fragebögen eine Sensitivität von 82% bis 96% und eine Spezifität von 87% bis 92% erreichen können⁶³⁻⁶⁵.

1.2.6 Autonome Dysfunktion als Prodromalmarker

Eine autonome Dysfunktion ist ein weiteres wichtiges nicht-motorisches Symptom, das bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung vorhanden sein kann^{14,53}. Im dorsalen Vagus Kern und in weiteren autonomen Zentren des Gehirns konnten bereits im Braak Stadium 1 Lewy-Körperchen gefunden werden¹. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass es auch im peripheren Nervensystem zu postganglionärer sympathischer Denervierung kommt, die sogar zu einem noch früheren Zeitpunkt auftritt⁶⁶. Die Inzidenz vegetativer Symptome bei IPS-Patienten variiert zwischen 14-80%, abhängig von Bevölkerung und Untersuchungstechnik⁶⁷. Betroffen kann das ganze autonome Nervensystem sein, am häufigsten sind jedoch gastrointestinale, urogenitale und kardiovaskuläre Symptome⁶⁷; wobei die Ausprägung und der Schweregrad vegetativer Symptome nicht mit dem Krankheitsstadium korreliert sind⁶⁸. Ob autonome Dysfunktionen vorliegen, wird in der Regel durch spezifische Fragen oder validierte Fragebögen eruiert.

Obstipationen können bereits 10-16 Jahre vor dem Auftreten motorischer Symptome beginnen^{12,15}. In der Honolulu-Asia Aging Study wurden Probanden zu ihrer Stuhlfrequenz befragt. Es zeigte sich, dass Probanden, die <1 Stuhlgang pro Tag hatten, verglichen mit den Probanden mit 1 Stuhlgang pro Tag, eine 2,7-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine spätere Erkrankung mit IPS hatten. Beim Vergleich mit >2 Stuhlgängen pro Tag stieg der Odds Ratio sogar auf 4,5¹⁵. In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie wiesen Probanden mit Obstipa-

tionen eine 2,5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein IPS auf⁶⁹. Insgesamt könnte Obstipation einer der frühesten Marker für ein beginnendes IPS sein. Aufgrund der hohen Prävalenz in der (älteren) Allgemeinbevölkerung (>20%)⁷⁰ sollte auch dieser Marker nur in Kombination mit weiteren Symptomen als hinweisend auf eine mögliche zukünftige IPS-Erkrankung betrachtet werden.

Urogenitale Beschwerden treten bei bis zu 93% aller IPS-Patienten auf. Die häufigsten Symptome sind eine gesteigerte Miktionsfrequenz, erhöhte Dringlichkeit und Dranginkontinenz^{71,72}. Was die Häufigkeit und den prädiktiven Wert urogenitaler Symptome in der prodromalen Phase des IPS angeht, gibt es noch keine schlüssigen Ergebnisse.

Eine orthostatische Hypotension kann bei 60% der Personen in einer frühen Phase der IPS-Erkrankung auftreten⁷³. In einer retrospektiven Studie gaben fast 20% der befragten IPS-Patienten an, bereits vor der Diagnose unter orthostatischem Schwindel gelitten zu haben, die mittlere Dauer bis zur IPS-Diagnose betrug 8 Jahre¹².

1.3 Subjektive Beschwerden in der prodromalen Phase

Im Rahmen der Erforschung der prodromalen Phase des IPS ist auch die Frage nach der Wahrnehmung von Symptomen von Belang. Wie zuverlässig die einzelnen Prodromalsymptome von den Betroffenen selbst bemerkt werden ist teilweise noch unklar. Sollte eine zuverlässige Selbsteinschätzung bzgl. objektiv messbarer Defizite vorliegen, könnten diese subjektiven Angaben zu bestimmten Symptomen auch prädiktiv für eine spätere Erkrankung am IPS sein. Eine einfache Befragung von Personen könnte eine schnelle und kostengünstige Alternative zu aufwendigen objektiven Untersuchungen sein.

Im Allgemeinen scheinen Patienten mit IPS sich selbst als weniger funktions eingeschränkt wahrzunehmen als die sie Pflegenden bzw. ihre Umwelt^{74,75}. Inwiefern dies auch auf die prodromale Phase zutrifft, ist noch unklar. Zur Wahrnehmung einzelner Prodromalmarker gibt es bisher unterschiedliche Studienergebnisse:

Der Großteil der Studien, die sich mit der Wahrnehmung einer Hyposmie beschäftigten, zeigte dass sich sowohl Patienten mit IPS als auch Personen der älteren Allgemeinbevölkerung ihrer Riechminderung oft nicht bewusst sind. In

einer Studie hatten nur 28% der IPS -Patienten ihre Hyposmie selbst bemerkt²⁶, und innerhalb der älteren Allgemeinbevölkerung gaben <33% der objektiv detektierten Hyp- oder Anosmiker an, eine verminderte Riechleistung bemerkt zu haben⁷⁶⁻⁷⁸. Diese Anosognosie schien mit dem Alter anzusteigen⁷⁸ und bei Männern häufiger zu sein als bei Frauen^{76,78}. In einer Studie schnitten die Probanden mit hyposmischer Anosognosie schlechter in einigen neuropsychologischen Untersuchungen (v.a. im Bereich Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit bzw. Verarbeitungsgeschwindigkeit) ab als die sich korrekt einschätzenden Probanden⁷⁶.

Bezüglich der Selbsteinschätzung zur Motorik zeigte sich in zwei großen Studien bei Teilnehmern, die über Gleichgewichtsstörungen, Muskelsteifheit oder Tremor berichteten, ein signifikant erhöhtes Risiko, im weiteren Verlauf ein IPS zu entwickeln; vor allem bei Gleichgewichtsstörungen gab es eine starke Assoziation^{16,34}.

In mehreren prospektiven Studien wurde nachgewiesen, dass subjektive Beschwerden über Gedächtnisverschlechterungen mit einem erhöhten Risiko assoziiert waren, im weiteren Verlauf eine Demenz zu entwickeln, auch wenn objektive kognitive Untersuchungen (noch) unauffällig waren⁷⁹⁻⁸¹.

1.4 Fragestellung

In dieser Dissertation wurde im Rahmen der TREND-Studie untersucht, wie gut die Selbsteinschätzung bzgl. bestimmter prodromaler Symptome des IPS mit objektiven Erhebungen übereinstimmte (näheres zur TREND-Studie siehe S. 11). In der TREND-Studie wurde befragt, wie gut sämtliche Probanden ihre Leistung oder Fähigkeiten zu einzelnen Prodromalmarkern einschätzten. Diese subjektiven Erhebungen wurden in dieser Dissertation mit entsprechenden objektiven Messungen bzw. validierten Fragebögen verglichen. Außerdem wurde analysiert, wie zuverlässig die Selbstbeurteilung innerhalb einzelner Risikokohorten war, z.B. ob Probanden mit einer Depression eine bessere subjektive Einschätzung bzgl. bestimmter Prodromalmarker hatten als Probanden mit einer Hyposmie.

2 Material und Methoden

2.1 Die TREND-Studie

Die TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung Neurodegenerativer Erkrankungen) ist eine prospektive klinische Studie, die der Früherkennung des idiopathischen Parkinson-Syndroms und der Alzheimer-Erkrankung dient.

Die Studie wird als Kooperationsprojekt zwischen der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Klinik und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Sie wird vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DNZE), dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH), dem Zentrum für integrative Neurowissenschaften (CIN) und dem geriatrischen Zentrum der Universitätsklinik Tübingen unterstützt.

In dieser Studie werden Personen mit und ohne Prodromalmarker, von denen bekannt ist, dass sie die Entwicklung eines späteren IPS begünstigen, prospektiv longitudinal beobachtet. In der TREND-Studie werden seit April 2009 ungefähr 1200 Probanden alle 2 Jahre untersucht.

Das Ziel der TREND-Studie ist, klinische Daten der Probanden vor der Diagnose IPS zu erheben, um so die prodromale Phase der Krankheit besser verstehen zu können und eine Diagnosestellung zu einem früheren Zeitpunkt zu ermöglichen. Langfristig könnte eine IPS Früherkennung neue und frühere Therapien ermöglichen, was insbesondere im Kontext einer zunehmend alternenden Gesellschaft besonders wichtig scheint.

2.2 Die Rekrutierung der Probanden

Rekrutiert wurden die Probanden sowohl durch Anzeigen in Lokalzeitungen im Raum Tübingen und Stuttgart, als auch auf Informationsabenden zur Parkinson- und Alzheimer-Erkrankung. Außerdem wurden Informationsbroschüren an Orten ausgelegt, die häufig von der gesuchten Altersgruppe besucht werden (zum Beispiel Seniorenbegegnungsstätten oder bestimmte Restaurants). Niedergelassene Hals-Nasen-Ohren-Ärzte und Neurologen im Raum Tübingen

wurden telefonisch über die TREND-Studie informiert und bei Interesse gebeten, ihre Patienten mit Hyposmie, Depression oder RBD auf die Studie aufmerksam zu machen und Informationsbroschüren zu verteilen.

Nach der Baseline Untersuchung, die ab April 2009 stattfand, wurden die 718 Probanden mit der ersten Follow-Up Untersuchung auf 1102 Probanden aufgestockt. Diese neuen Probanden entstammten der zu diesem Zeitpunkt abgeschlossenen PRIPS-Studie, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen Prodromalmarkern und dem IPS untersuchte²³. Die Teilnehmer der PRIPS-Studie wurden 5 Jahre zuvor vor allem über Unternehmen (Bosch, Walter) rekrutiert, bei diesen Probanden erfolgte keine Rekrutierung spezieller Hochrisikogruppen für die Entwicklung von IPS oder Alzheimer.

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren:

1. Alter zwischen 50 und 80 Jahren
2. Einwilligungsfähigkeit
3. Anamnestisch keine psychiatrische oder neurologische inklusive neurodegenerativer Erkrankung außer dem Vorliegen von Prodromalmarkern
4. Keine aktuellen/anamnestischen Hinweise für Abhängigkeitserkrankungen
5. Keine Einnahme der folgenden Medikamente: Antipsychotika oder antidopaminerge Medikamente die zu parkinsonoiden Symptomen führen können, keine Einnahme klassischer Neuroleptika oder Valproat in den letzten 3 Monaten bzw. anamnestisch über die Dauer von mindestens 2 mal 3 Monaten und keine Einnahme von Benzodiazepinen höher als die Äquivalenzdosis von 1,5 mg Lorazepam/Tag
6. Keine Immobilität (Pfleigestufe >1)
7. Keine signifikante Seh- oder Hörstörung
8. Keine aktuellen oder anamnestischen Hinweise auf Polyneuropathie

2.3 Die Kohorteneinteilung in der 1. Follow-Up Untersuchung

Die Gesamtkohorte wurde nach 3 Prodromalmarkern eingeteilt: Hyposmie, Depression und RBD.

2.3.1 Weitere Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden 8 Probanden mit IPS sowie 2 Probanden mit ätiologisch unklarem PS und 1 Proband mit positivem Dopamintransporter Scan (DAT-Scan), der klinisch unauffällig war. Ein DAT-Scan ist ein SPECT-Verfahren, bei dem Dopamintransporter im Gehirn radioaktiv markiert werden, somit wird grob die Zahl der intakten dopaminergen Neuronen dargestellt¹⁴. Ein Proband mit SWEDD-PD (Scan Without Evidence of Dopaminergic Deficit), das ist ein klinisch diagnostiziertes IPS mit unauffälligem DAT-Scan⁸², wurde ebenfalls ausgeschlossen.

2.3.2 Definition der Hyposmie-Kohorte

Die Probanden rochen an jeweils 16 Riechstiften („Sniffin’ Sticks“) die einen alltäglichen Geruch enthielten. Unter 4 Antwortvorgaben musste der richtige Geruch ausgewählt werden. Die Summe der richtigen Antworten wurde berechnet, die maximal mögliche Punktzahl war 16²⁷. Da die Leistung altersabhängig ist, wurden die Probanden in Altersstufen von jeweils 10 Jahren eingeteilt. Als hyposmisch galten Probanden mit Riechvermögen unterhalb der 10. Perzentile und ohne organische Ursache für den Verlust des Riechvermögens.

Akut, aber nicht permanent ausgeschlossen wurden 17 Probanden mit einer akuten Rhinitis oder aktuellem (!) Heuschnupfen. Permanent ausgeschlossen wurden Probanden mit Riechverlust nach Infekt, Sinusitis, etc. sowie nach langjähriger Lösungsmittlexposition. Des Weiteren wurden Probanden mit Zustand nach Nasennebenhöhlenoperationen und ähnlichen Eingriffen ausgeschlossen, da diese oft die Folge chronischer Sinusitiden darstellen. Zum Ausschluss führte ebenso die anamnestische Angabe von Polyposis nasi und Schädelfrakturen (abhängig von der Lokalisation). Dies betraf insgesamt 42 Probanden⁸³.

2.3.3 Definition der Depressions-Kohorte

Die Zuordnung zur Kohorte der **Depressiven** geschah, wenn entweder (1) eine aktuelle depressive Episode vorlag oder wenn (2) in der Vorgeschichte eine solche ärztlich diagnostiziert wurde. Das heißt, bei TREND wurden akute Depression und Lebenszeitdepression bei der Kohorteneinteilung grundsätzlich zusammengefasst⁸⁴.

(1) Die Einschätzung einer **aktuellen depressiven Episode** basierte auf dem Major Depression Inventory (MDI) nach Bech⁸⁵ gemäß der Kriterien der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 (ICD-10), F32x⁵⁵. Gefragt wurde nach dem Auftreten der folgenden 10 Symptome innerhalb der letzten zwei Wochen:

1. Gedrückte Stimmung
2. Interessenverlust
3. Energie- und Kraftlosigkeit
4. vermindertes Selbstwertgefühl
5. Wertlosigkeits- und Schuldgefühle
6. negative Zukunftsperspektiven
7. Konzentrationsmangel
8. Psychomotorische Unruhe (a) oder Verlangsamung (b)
9. Schlafstörungen
10. Verminderter (a) / vermehrter Appetit (b)

Die Antwortmöglichkeiten waren „nie“, „manchmal“, „etwas weniger als die Hälfte“, „etwas mehr als die Hälfte“, „fast immer“ und „immer“. Abhängig von der Zeitspanne wurde von 0 Punkte (nie) bis 5 Punkten (immer) kodiert. Bei den Fragen 8a b und 10 a b zählte jeweils nur der höchste Wert. Es konnten zwischen 0 und 50 Punkten erreicht werden. Als aktuell depressiv galt, wer mindestens eine leichte depressive Episode nach ICD-10 hatte. Dies galt als erfüllt sobald 2 der Fragen 1-3 und 2 der Fragen 4-10 mit mindestens „mehr als die Hälfte der Zeit“ (3 Punkte) beantwortet waren.

(2) Ob eine ärztlich diagnostizierte **depressive Episode in der Vergangenheit** vorlag, wurde sowohl im Fragebogen, den die Probanden vorab zu Hause ausfüllen mussten und in der Anamnesestation besprochen. In 55 Fällen gab es keine Übereinstimmung zwischen den beiden Angaben. Hier wurde anhand der Kommentare, Depressionsscores und gegebenenfalls vorliegenden aktuellen Episoden eine Entscheidung getroffen.

Zwei Probanden wurden aufgrund einer bipolaren Störung ausgeschlossen, ansonsten wurden alle Probanden mit aktueller oder anamnestischer Depression in diese Kohorte aufgenommen⁸⁴.

2.3.4 Definition der RBD-Kohorte

Das Vorliegen oder das Fehlen einer **REM-Schlaf-Verhaltensstörung** wurde anhand des Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)⁶³ beurteilt: Der RBDSQ ist ein Fragebogen zum Schlafverhalten, der 10 Einzelfragen enthält, wobei Frage 6 aus 4 Einzelfragen besteht. Für jede mit „ja“ beantwortete Frage gab es einen Punkt; die 4 Unterfragen von Frage 6 zählten bei jeder zustimmenden Antwort jeweils einen Punkt. Die maximal mögliche Gesamtpunktzahl betrug 13 Punkte, wobei ein Cut-Off bei mindestens 5 Punkten gesetzt wurde⁶³.

Des Weiteren entsprach die Kohorte den Kriterien einer RBD nach der International Classification of Sleep Disorders 2005 (ICSD)⁸⁶ unter Verwendung des RBDSQ; diese waren:

- Traumbezogene Bewegung des Körpers/der Glieder im Schlaf (Frage 4) UND mindestens einer der folgenden Kriterien:
- potentiell gefährdendes Schlafverhalten (Frage 5)
- Ausleben von Träumen (Frage 6a, b, c oder d)
- Schlafbeeinträchtigung durch Bewegungen („Arousal“; Frage 7)

Das heißt Frage 4 des RBDSQ und mindestens eine der Fragen 5, 6a, b, c, d oder 7 mussten mit „ja“ beantwortet sein, um die Kriterien für eine Einteilung in die RBD-Kohorte zu erfüllen. Aufgrund einer vorliegenden Epilepsie oder Narcolepsie wurden 13 Probanden ausgeschlossen.

Bei fehlenden Werten wurde der Gesamtscore nur berechnet, wenn mehr als zwei Drittel der Fragen beantwortet wurden (≥ 9), der Gesamtscore wurde durch Extrapolation ermittelt (Ersetzen der fehlenden Antworten durch den Mittelwert der gegebenen Antworten). Die dadurch entstehenden Kommazahlen wurden kaufmännisch gerundet. „Jein“- Antworten wurden mit 0,5 gewertet. 2 Probanden wurden ausgeschlossen, weil sie weniger als zwei Drittel der Fragen beantwortet hatten.

2.3.5 Definition der Kontrollgruppe

Die **Kontrollgruppe** umfasste alle Probanden, auf die keiner der Prodromalmarker und oben angegebenen Ausschlusskriterien zutraf.

2.3.6 Kohortendefinition nach Anzahl der Prodromalmarker

Nach Berücksichtigung der allgemeinen sowie der kohortenspezifischen Ausschlusskriterien wurden 1014 Probanden in die Auswertung eingeschlossen.

Da es auch Probanden gab, die mehr als einen dieser Prodromalmarker aufwiesen, kamen insgesamt 8 Kohorten zustande (s. Abbildung 2):

1 Prodromalmarker (317 Probanden, 31,3%):

- Depression (193 Probanden)
- Hyposmie (88 Probanden)
- RBD (36 Probanden)

2 Prodromalmarker (74 Probanden, 7,3%):

- Depression + Hyposmie (28 Probanden)
- Depression + RBD (28 Probanden)
- Hyposmie + RBD (18 Probanden)

3 Prodromalmarker (5 Probanden, 0,5%):

- Depression + Hyposmie + RBD

Kontrollgruppe (618 Probanden, 60,9 %)

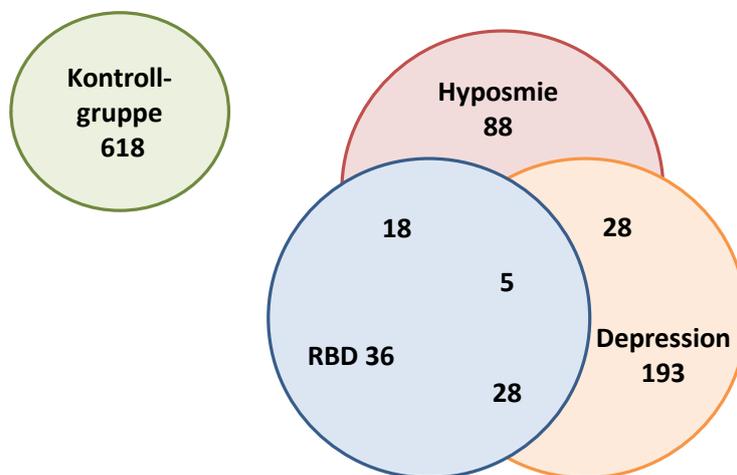


Abbildung 2: Die Anzahl der Probanden in den Kohortengruppe
Abbildung von Ulrike Sünkel, Mitarbeiterin der Studie, Verwendung nach Absprache

2.4 Die Durchführung der TREND-Studie

Folgende Untersuchungen wurden beim 1. Follow-Up der TREND-Studie durchgeführt:

- Fragebögen: Aktuelle- und Vorerkrankungen, Beschwerden von Beweglichkeit und Tremor, kognitiven Beschwerden und Gedächtnisschwierigkeiten, Schlafverhalten, vegetativen Beschwerden, Sozial- und Familienanamnese und zur Medikamenteneinnahme; RBDSQ⁶³, Becks Depressions Inventar-II (BDI-II)⁸⁷, die Geriatrische Depressionsskala (GDS)⁸⁸, und die Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)⁸⁹
- Neurologische Anamnese relevanter neurologischer Diagnosen, diagnostischer Kriterien für eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung nach ICSD 2005 und den MDI nach Bech^{85,90}
- Testung des Riechvermögens: „Sniffin’ Sticks“²⁷
- Farbseh- und Visustest
- Neurologische Untersuchung, UPDRS Teil III (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale)⁴¹, Purdue Pegboardtest⁴², Archimedes- Spirale
- Untersuchung der Feinmotorik, „Q-Motor“⁹¹
- Transkranielle B-Mode und Carotis-Duplex Sonographie
- neuropsychologische Untersuchung: Mini-Mental State Examination (MMSE)⁹², Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD)⁵¹, Trail Making Test A und B (TMT)⁹³
- Blutentnahme
- Bewegungsuntersuchung mit Accelerometer, Timed up and go Test⁴³
- autonome Testung (Herzfrequenzvariabilität, sympathische Hautantwort)
- Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Die Untersuchungsrounden waren aufgebaut wie ein „Zirkeltraining“ mit insgesamt 8 Stationen, somit konnten jeweils 8 Probanden gleichzeitig untersucht werden (vgl. Abbildung 3). Eine Untersuchungsrunde dauerte ca. 3,5 Stunden, die Untersuchung auf einer Station ca. 25 Minuten. Pro Tag wurden 2 bis 3 Untersuchungsrounden durchgeführt. Die 1. Follow-Up-Runde der TREND-Studie fand im März und September 2011 sowie März 2012 statt und wurde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen durchgeführt.

Ablaufschema 1. Follow-Up (2011/2012)

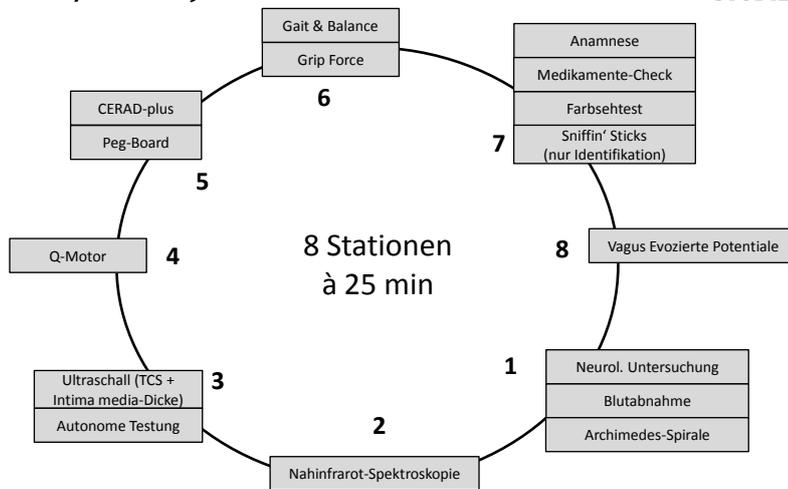


Abbildung 3: Ablauf 1. Follow-Up

2.5 Analyisierte Untersuchungsmaße

Die subjektiven Maße wurden mit nicht validierten Fragebögen erhoben, die den Probanden einige Wochen vor Untersuchungstermin zugeschickt und von ihnen zu Hause ausgefüllt wurden. Mögliche Antworten waren „ja“, „nein“ oder „keine Angabe“. Diese wurden mit objektiven Maßen verglichen, die durch eine objektive Testung erhoben wurden. Alternativ erfolgte der Vergleich mittels eines validierten Fragebogens, welcher standardisiert das Vorliegen einer Symptomatik erhebt. Auch wenn diese Fragebögen großteils (subjektive) Eigenangaben erfassen, wurden auch diese Messverfahren (BDI-II, RBDSQ, UMSARS, vgl. S.27, 15 und 28) im Folgenden als objektive Methode titulierte und den (einfachen, unvalidierten) Selbstangaben gegenübergestellt. Bei jedem Test wurden die Probanden einer auffälligen oder einer unauffälligen Gruppe zugeteilt. Geordnet nach Symptomen wurden alle untersuchten subjektiven Einschätzungen mit objektiven Tests gegenüber gestellt und verglichen.

2.5.1 Geruch

subjektive Einschätzung	objektive Untersuchung
Meine Fähigkeit Gerüche zu erkennen oder zu unterscheiden hat nachgelassen [ja/nein]	Sniffin Sticks

Tabelle 1 Subjektive versus objektive Marker für Geruchsempfindung

Der Probandenfragebogen stellte eine Frage zur Geruchsempfindung, als objektiver Test des Geruchvermögens wurden die **Sniffin' Sticks** verwendet (Tabelle 1). Der Ablauf und die Auswertung der Untersuchung mit Sniffin' Sticks wurde bereits im Kapitel „Weitere Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden 8 Probanden mit IPS sowie 2 Probanden mit ätiologisch unklarem PS und 1 Proband mit positivem Dopamintransporter Scan (DAT-Scan), der klinisch unauffällig war. Ein DAT-Scan ist ein SPECT-Verfahren, bei dem Dopamintransporter im Gehirn radioaktiv markiert werden, somit wird grob die Zahl der intakten dopaminergen Neuronen dargestellt¹⁴. Ein Proband mit SWEDD-PD (Scan Without Evidence of Dopaminergic Deficit), das ist ein klinisch diagnostiziertes IPS mit unauffälligem DAT-Scan⁸², wurde ebenfalls ausgeschlossen.

Definition der Hyposmie-Kohorte“ auf Seite 13 erklärt. Auch die Einteilung der Riechleistung in „auffällig“ oder „unauffällig“ erfolgte analog zur Einteilung in die Hyposmie-Kohorte.

2.5.2 Motorik

subjektive Einschätzung	objektive Untersuchung
Meine Handschrift ist kleiner geworden [ja/nein]	Pegboard
Ich habe Schwierigkeiten mit feinen Tätigkeiten (z.B. Knöpfe zumachen) [ja/nein]	Pegboard
Ich brauche mehr Zeit für alltägliche Vorrichtungen [ja/nein]	klinische Untersuchung Hypokinese
Meine Stimme ist leiser geworden [ja/nein]	UPDRS III, item 1 (Sprache [1-4])
Meine Muskeln fühlen sich steif an [ja/nein]	UPDRS III, item 3 (Rigidität [1-4])
Beim Gehen mache ich kleinere Schritte als früher [ja/nein]	UPDRS III item 10 (Gangbild[1-4]) & TUG
Beim Gehen habe ich das Gefühl dass ein Arm nicht mehr so gut mitschwingt [ja/nein]	klinische Untersuchung Armschwung [ja/nein]
Beim Gehen ist mein Oberkörper oft nach vorne gebeugt [ja/nein]	UPDRS III, item 13 (Körperhaltung [1-4])

Tabelle 2 Subjektive versus objektive Marker für motorische Symptome ITUG=Timed up and go Test, UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale,

In Tabelle 2 und Tabelle 3 sind alle Probandenfragen zu motorischen Einschränkungen aufgelistet und den mit ihnen verglichenen objektiven Tests gegenüber gestellt.

subjektive Einschätzung	objektive Untersuchung
Ich zittere manchmal wenn ich nicht darauf achte [ja/nein]	UPDRS III, item 15-18 (Tremor [1-4])
Ich zittere oft wenn ich mich konzentrieren möchte [ja/nein]	UPDRS III, item 15-18 (Tremor [1-4])
Ich zittere oft wenn ich aufgeregt bin [ja/nein]	UPDRS III, item 15-18 (Tremor [1-4])
Meine Hände zittern oft beim Zeitung lesen [ja/nein]	UPDRS III, item 15-18 (Tremor [1-4])
Meine Hände zittern z.B. wenn ich eine Tasse halte o. Suppe löf fle [ja/nein]	UPDRS III, item 15-18 (Tremor [1-4])
Manchmal zittert mein Kopf [ja/nein]	UPDRS III, item 15-18 (Tremor [1-4])
Oft zittert beim Sprechen meine Stimme [ja/nein]	UPDRS III, item 15-18 (Tremor [1-4])

Tabelle 3 Subjektive versus objektive Marker für motorische Symptome IIUPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Der **Purdue Pegboard Test** überprüft manuelle Geschicklichkeit und Bewegungsgeschwindigkeit⁴². Er besteht aus einer Tafel mit 2 parallel verlaufenden Lochreihen, die jeweils mit 30 Löchern ausgestattet sind. Der Proband muss in diese Löcher kleine Metallstifte stecken, jeweils 30 Sekunden lang schnellstmöglich mit der rechten Hand in die rechte Lochreihe, dann mit der linken Hand in die linke Lochreihe und dann mit beiden Händen in beide Lochreihen. Gezählt wird die Anzahl an Stiften, die in den 30 Sekunden korrekt eingeloht werden. Für jede dieser Übungen gab es 3 Durchgänge, berechnet wurde der Mittelwert der Anzahl an eingesteckten Stiften.

Probanden, deren Leistung in mindestens einer der 3 Untersuchungen (rechte Hand/linke Hand/beide Hände) unterhalb der 25. Perzentile der Gesamtkohorte lag, wurden in die auffällige Gruppe eingeteilt.

Der **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III** beinhaltet die klinische Untersuchung eines Probanden auf motorische Defizite. Es gibt eine Unterteilung in 18 „Items“:

1. Sprache
2. Gesichtsausdruck
3. Rigidity jeweils an den 4 Extremitäten und im Gesicht (1-5 Items)

4. „Fingerklopfen“ (Proband berührt in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger)
5. „Faustschluss“ (Öffnen und Schließen der Hände bei größtmöglicher Amplitude in möglichst rascher Reihenfolge, jede Hand gesondert)
6. Diadochokinese: Pronations- und Supinationsbewegung der Hände (möglichst rasch mit größtmöglicher Amplitude an beiden Händen gleichzeitig; die Beurteilung erfolgt für jede Hand einzeln)
7. Vorfuß-Tippen
8. Agilität der Beine (Ferse in rascher Reihenfolge auf Boden klopfen, das ganze Bein wird angehoben mit einer Amplitude von mindestens 7,5 cm)
9. Aufstehen vom Stuhl (mit vor der Brust verschränkten Armen)
10. Gangbild
11. Blockaden beim Gehen („freezing“)
12. Haltungsstabilität (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Probanden; dieser steht gerade mit leicht auseinanderstehenden Füßen, geöffneten Augen und ist darauf vorbereitet)
13. Körperhaltung
14. Bradykinese und Hypokinese des Körpers (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsarmut)
15. Haltetremor der Hände (jeweils für links und rechts)
16. Aktionstremor der Hände (jeweils für links und rechts)
17. Ruhetremoramplitude (an allen 4 Extremitäten und Gesicht)
18. kontinuierlicher Ruhetremor

Für jedes Item, d.h. für einen konkreten spezifischen motorischen Aspekt wird untersucht, ob „keine“ oder mindestens eine „leichte“ Symptomatik vorliegt. Für jedes Item kann der Proband 0-4 Punkte bekommen; 0 steht für „keine Symptomatik“, 1 „für leichte“, 2 bedeutet „mild“, 3 „moderat“ und 4 „ausgeprägte Symptomatik“^{14,41}. Unauffällig waren Personen mit 0 Punkten, als auffällig wurden die Probanden gewertet, die eine Punktzahl von 1-4 bei dem jeweiligen Item erreichten. Motorische Auffälligkeiten wurden somit differenziert nach den erhobenen Items untersucht.

Der **Timed up and go Test** ist eine Untersuchung, um die Beweglichkeit und das Körpergleichgewicht zu beurteilen⁴³. Der Proband sitzt auf einem Stuhl, auf Aufforderung steht er auf und geht in üblicher Gehgeschwindigkeit drei Meter geradeaus, dreht sich um, geht zurück zum Stuhl und setzt sich wieder hin. Die dafür benötigte Zeit wird mit einer Stoppuhr gemessen und notiert. In die auffällige Gruppe wurden die Probanden eingeteilt, deren Leistung zu den schlechtesten 25% der Gesamtkohorte zählte.

Für die Aussage „Beim Gehen mache ich kleinere Schritte als früher“, waren die objektiven Marker entweder auffällige Werte im Timed up and go Test oder im UPRDS III; Item 10 (Gangbild).

Sämtliche Fragen zur Selbsteinschätzung eines Tremors sind in Tabelle 3 aufgelistet. Sie wurden mit den objektiven Erhebungen des **UPDRS** III Item 15-18 (Tremorerhebungen) verglichen. Da nicht für jede Tremor-Probandenfrage eine eindeutige Zuordnung zu einem UPDRS III Item möglich war, wurden alle subjektiven Probandenangaben zur Tremorsymptomatik in einer Variablen zusammengefasst. D.h. wer bei mindestens einer der Fragen in Tabelle 5 mit „ja“ geantwortet hatte, galt in der subjektiven Erhebung als auffällig. Wer in einem der UPDRS III Items 15-18 mindestens 1 Punkt erzielte galt als auffällig in der objektiven Untersuchung.

Bei den Fragen zur Hypokinese und zum reduzierten Armschwung diente die **körperliche Untersuchung** durch einen Neurologen als objektiver Marker. Die Angabe der neurologischen Untersuchung erfolgte nicht quantitativ sondern qualitativ als Armschwung „vermindert“ oder „nicht vermindert“. Entsprechend wurde dies als „auffällig“ oder „nicht auffällig“ gewertet.

2.5.3 Kognition

subjektive Einschätzung	objektive Untersuchung
Haben Sie den Eindruck, dass ihr Gedächtnis schlechter geworden ist? [ja/nein]	MMSE [0-25], Wortliste Savings (25. Perzentile), konstruktive Praxis Savings (25. Perzentile)
Haben Sie Gedächtnisschwierigkeiten? [ja/nein]	
Haben Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern die erst vor kurzem passiert sind? [ja/nein]	
Haben Sie Schwierigkeiten, sich daran zu erinnern wo Sie Sachen aufbewahrt haben? [ja/nein]	
Haben Sie Schwierigkeiten, sich an den Inhalt von Gesprächen zu erinnern die erst wenige Tage her sind? [ja/nein]	
Haben Sie zunehmend Schwierigkeiten, sich an Termine und Verabredungen zu erinnern? [ja/nein]	

Tabelle 4 Subjektive versus objektive Marker für Kognitionseinschränkungen I, MMSE=Minimal Mental State Examination

Alle Probandenfragen zu Kognitionseinschränkungen und die mit ihnen verglichenen Tests sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 aufgelistet. Zustimmende Antworten auf Fragen zu Gedächtnisschwierigkeiten wurden in eine Variable zusammengefasst und mit der **Minimal Mental State Examination**, der **Wortliste Savings** und **konstruktive Praxis Savings** aus dem CERAD verglichen.

subjektive Einschätzung	objektive Untersuchung
An neuen Orten finde ich mich nicht mehr so gut zurecht wie früher [ja/nein]	konstruktive Praxis (25. Perzentile)
Ich habe das Gefühl langsamer zu denken als früher [ja/nein]	TMT A (25. Perzentile)
Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie früher [ja/nein]	TMT B (25. Perzentile)
Oft fallen mir Namen und Worte nicht gleich ein [ja/nein]	Wortliste Savings (25. Perzentile)

Tabelle 5 Subjektive versus objektive Marker für Kognitionseinschränkungen II CERAD=Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, TMT=Trail making Test

Der **MMSE** stellt ein weit verbreitetes Screening-Instrument zur Beurteilung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus dar⁹². Beurteilt werden zeitliche und räumliche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprach-

verständnis, außerdem Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen. Maximal können 30 Punkte erreicht werden, bei Werten unter 25 ist von kognitiven Defiziten auszugehen^{94,95}.

Das **CERAD** ist eine neuropsychologische Testbatterie, die kognitive Funktionen und das Gedächtnis beurteilt⁵¹. Sie erfasst Hirnleistungen aus den Bereichen, in denen bei der Demenz vom Alzheimer-Typ kognitive Defizite beobachtet werden können: Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung. Insgesamt besteht die Testbatterie aus 8 Aufgaben:

1. Verbale Flüssigkeit (Tiere): Die Probanden sollen innerhalb einer Minute so viele Tiere wie möglich aufzählen. Gewertet wird die Anzahl der Tiere.
2. Boston Naming Test: Die Probanden sollen 15 Objekte benennen, die in Form von Strichzeichnungen dargestellt sind. Gezählt wird die Anzahl richtig benannter Objekte.
3. MMSE: s.o.
4. Wortliste Gedächtnis: Die Probanden lesen nacheinander 10 gedruckte Wörter laut vor und sollen diese anschließend aus dem Gedächtnis frei wiederholen. In zwei weiteren Durchgängen werden die Wörter in einer anderen Reihenfolge erneut gezeigt und sollen daraufhin jeweils wieder frei wiedergegeben werden. Die maximale Anzahl korrekter Antworten nach allen drei Durchgängen beträgt 30.
5. Konstruktive Praxis (Figuren zeichnen): Um die visuokonstruktiven Fähigkeiten zu untersuchen, werden die Probanden gebeten, vier Figuren mit zunehmender Komplexität möglichst genau abzuzeichnen (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel). Die maximale Punktzahl ist 11.
6. Wortliste abrufen: Die Probanden sollen die in Aufgabe 4 gelernten 10 Wörter erneut aufzählen. Die maximale Anzahl korrekter Antworten beträgt 10.
7. Wiedererkennen: Die Probanden sollen die 10 Wörter aus Aufgabe 4 von 10 Distraktoren unterscheiden, der höchstmögliche Wert ist 100%.
8. Konstruktive Praxis abrufen: Als letztes werden die Probanden aufgefordert, die zuvor abgezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis erneut zu zeichnen. Die maximale Punktzahl beträgt 11.

Zusätzlich können noch die Wortliste Savings und die konstruktive Praxis Savings berechnet werden. Die Wortliste Savings stellt einen Wert für die Behaltensleistung in %, die konstruktive Praxis Savings stellt einen Wert für die nonverbale Behaltensleistung (in %) dar.

Die Leistung im CERAD ist abhängig von Alter, Geschlecht und Ausbildung. Deshalb wurde pro CERAD-Variable ein z-Wert berechnet, welcher die individuelle Leistung unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Ausbildung darstellt⁵². Der z-Wert gibt somit in Standardabweichungen an, wie stark die Leistung eines Probanden von der eigentlich von ihm erwarteten Leistung abweicht.

In die auffällige Gruppe wurden alle Probanden eingeteilt, deren Leistung unterhalb der 25. Perzentile lag. Für die **konstruktive Praxis** betraf dies alle z-Werte $\leq 0,342$, für die **Wortliste Savings** alle z-Werte $\leq -0,720$ und für die **konstruktive Praxis Savings** alle z-Werte $\leq -0,236$.

Der **TMT A und B** misst Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität und Arbeitsgedächtnis⁹³. Der A-Teil gilt als Test für visuelles Suchen und motorische Geschwindigkeit, der B-Teil hingegen auch als Test für höhergradige kognitive Fähigkeiten wie z.B. mentale Flexibilität und exekutive Kontrollfunktionen. Im A-Teil muss der Proband die eingekreisten Zahlen 1-25 in nummerisch aufsteigender Reihenfolge mit einem Stift verbinden. Im B-Teil muss der Proband 25 eingekreiste Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden und das abwechselnd zwischen Zahlen und Buchstaben, d.h. nach „1“ kommt „A“, darauf folgt „2“, auf das kommt „B“, usw. Gemessen wird die Zeit, die der Proband für die Durchführung der jeweiligen Tests braucht, wobei Alter, Ausbildungsjahre und Beruf auch hier einen Einfluss auf die Leistung haben. Fehler bei der Durchführung wurden korrigiert und wirkten sich daher auf die Gesamtzeit aus. Auch hier wurden Alters-, Bildungs- und Geschlechts-korrigierte z-Werte berechnet. Probanden, deren Leistung unterhalb der 25. Perzentile lag, wurden als auffällig gewertet. Für den TMT A bedeutete das ein z-Wert $\leq -0,278$ und für den TMT B ein z-Wert $\leq -0,321$.

Da die Aussagen „Mir fällt es schwerer als früher, meinen Alltag zu bewältigen“ und „Ich habe das Gefühl langsamer zu denken als früher“ sowohl Symptome

einer Depression als auch eines kognitiven Abbaus sein können, wurden diese Fragen auch mit dem BDI-II verglichen (s.u.).

2.5.4 Depression

subjektive Einschätzung
Meine Stimmung ist oft etwas gedrückt [ja/nein]
Mir fällt es oft schwer, neue Dinge in Angriff zu nehmen [ja/nein]
Mir fällt es schwerer als früher, meinen Alltag zu bewältigen [ja/nein]
Ich habe das Gefühl langsamer zu denken als früher [ja/nein]
Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie früher [ja/nein]

Tabelle 6 Selbsteinschätzung zu depressiven Symptomen

Bei allen Fragen zur Depression (siehe Tabelle 6) erfolgte der objektive Vergleich mit Hilfe von **Becks Depressions Inventar-II**^{96,97}. Der BDI-II ist ein Fragebogen zur Einschätzung der aktuellen Depressivität. Er besteht aus 21 Fragen mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten, die aufsteigend nach ihrer Intensität geordnet sind. Der Proband bestimmt, welche der vier Aussagen für ihn in dieser Woche am zutreffendsten ist. Zur Auswertung werden die Summenwerte der einzelnen angekreuzten Aussagen addiert, pro Frage sind maximal 3 Punkte möglich. Das Manual des BDI⁹⁷ gibt Gesamtsummen zwischen 11 und 17 Punkte als milde bis moderate Verstimmung an und spricht von klinisch relevanten Symptomen ab einer Summe von 18.

Da auch milde und moderate Verstimmung für die Auswertung relevant waren, wurde der Cut-Off Wert, ab dem die Probanden als auffällig galten, bei 11 gesetzt.

2.5.5 RBD

Tabelle 7 stellt die Probandenfragen zur RBD den mit ihnen verglichenen RBDSQ-Fragen (siehe S. 15) gegenüber.

subjektive Einschätzung	objektive Untersuchung
Ich habe häufig Problemem beim Einschlafen [ja/nein]	RBDSQ 9 (Mein Schlaf ist häufiger gestört)
Bei nächtlichem Erwachen kann ich schlecht wieder Einschlafen [ja/nein]	RBDSQ 9 (Mein Schlaf ist häufiger gestört)
Ich rede oder schreie im Schlaf [ja/nein]	RBDSQ 6.1 (laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen)
Ich habe oft Alpträume [ja/nein]	RBDSQ 2 (meine Träume haben des öfteren aggressiven/ aktionsgeladenen Inhalt)
Ich habe oft lebhaft Träume [ja/nein]	RBDSQ 1 (Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume)
Ich schlage in der Nacht oft um mich [ja/nein]	Summe aus RBDSQ 3,4,5,6.2, 6.3, 6.4, 7

Tabelle 7 Subjektive versus objektive Marker für RBD, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, RBDSQ=Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

2.5.6 Autonome Dysfunktion

subjektive Einschätzung	objektive Untersuchung
Ich habe häufig Verstopfung [ja/nein]	UMSARS 4 (bowel function [1-4])
Ich muss häufig dem Stuhlgang nachhelfen [ja/nein]	UMSARS 4 (bowel function [1-4])
Ich habe häufig Durchfall [ja/nein]	UMSARS 4 (bowel function [1-4])
Ich leide unter Harndrang [ja/nein]	UMSARS 2 (urinary function [1-4])
Ich habe tagsüber Probleme das Wasser zu halten [ja/nein]	UMSARS 2 (urinary function [1-4])
Beim Aufstehen wird mir oft schwindelig oder schwarz vor Augen [ja/nein]	UMSARS 1(orthostatic symptoms [1-4])

Tabelle 8 Subjektive versus objektive Marker für vegetative Symptome UMSARS=Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

In Tabelle 8 sind alle Fragen zu vegetativen Symptomen gelistet, zu denen es einen objektiven Marker gab. Der **Unified Multiple System Atrophy Rating Scale** ist eigentlich eine Beurteilungsskala für die Multisystematrophie⁸⁹. Der erste von insgesamt 4 Teilen besteht aus einer klinischen Untersuchung, die auch Fragen zu vegetativen Symptomen beinhaltet (orthostatische Symptome, Einschränkungen bei Miktion und Stuhlgang sowie sexuelle Funktionsstörungen). Die Antwortmöglichkeiten sind 0=„keine Beeinträchtigung“, 1=„leichte Be-

einträchtigung (keine Medikamenteneinnahme nötig)“, 2=„mäßige Beeinträchtigung (Medikamenteneinnahme nötig)“, 3=„schwere Beeinträchtigung“ und 4=„sehr schwere Beeinträchtigung“. Alle Probanden, die mindestens eine leichte Beeinträchtigung angaben, also mindestens einen Punkt erhielten, wurden in die auffällige Gruppe eingeteilt.

2.6 Statistik

Für jeden als objektiv definierten Test wurden die Probanden einer „Auffälligen“ und einer „Unauffälligen“ – Gruppe nach den in Kapitel 2.5 erläuterten Kriterien zugeordnet. In einer Kreuztabelle wurden sie mit den subjektiven ja/nein – Antworten des Probandenfragebogens verglichen. Ob ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung vorlag, wurde mittels Chi-Quadrat Test bestimmt. Die Stärke des Zusammenhangs dieser zwei Binominalvariablen wurde mit dem Kontingenzkoeffizienten $|\varphi|$ als Effektstärke ermittelt, wobei $|\varphi|$ Werte von 0 bis 1 annehmen kann. Ein $|\varphi|$ von größer 0,5 entspricht einer hohen, ab 0,3 einer mittleren und um 0,1 einer geringen Effektstärke, analog zu Cohen's ω ⁹⁸. Das Signifikanzniveau α lag bei 0,05.

Anhand der Effektstärke wurde bestimmt, wie sehr die subjektive Einschätzung mit den als objektiv definierten Erhebungen innerhalb der Gesamtkohorte übereinstimmte. Desweiteren wurden mögliche Kohortenunterschiede untersucht, das heißt die objektiv vs. subjektiv Vergleiche wurden auch separat für die einzelnen Kohorten berechnet. Zudem wurde untersucht, ob Probanden, die eine subjektive Einschränkung des Geruchsinnes angaben, auch weniger Punkte in der Testung mit Sniffin' Sticks erzielten. Dies erfolgte mittels t-Test zwischen unabhängigen Gruppen, welcher statistische Unterschiede in der erreichten Punktezahl in der Sniffin' Sticks Untersuchung zwischen der subjektiv eingeschränkten und nicht eingeschränkten Probandengruppe bestimmte. Dieser statistische Test wurde in der Gesamtkohorte und den einzelnen Prodromalmarkernkohorten durchgeführt.

Alle statistischen Analysen dieser Dissertation wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 22 durchgeführt.

2.7 Tätigkeit der Promovendin im Rahmen der TREND-Studie

Während der 1. Follow-Up Untersuchung der TREND-Studie im März 2012 führte die Autorin zusammen mit zwei weiteren medizinischen Doktoranden die Erhebungen von Station 4 und Station 7 durch. Der Studienablauf mit den einzelnen Stationen ist in Abbildung 3 (s. Seite 18) dargestellt. Im Folgenden werden die konkreten Aufgaben und Erhebungen dieser Stationen erläutert:

Station 4: Feinmotoriktestung (Q-Motor)⁹¹: Heben und Halten eines definierten Gewichtes sowie Klopfen der Finger und Füße auf eine Unterlage frei und nach Metronomvorgabe. Die methodischen Details der Q-Motor Testung werden hier nicht ausgeführt, da diese zwar von der Autorin erhoben, aber nicht im Rahmen dieser Dissertation ausgewertet wurden.

Station 7: Ermittlung psychiatrischer und neurologischer Vorerkrankungen, Befragung nach diagnostischen Kriterien für eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (laut ICSD-2 2005), Erhebung von Depressionsfragebögen (MDI, GDS, BDI-II), Riechtestung mittels „Sniffin‘ Sticks“, Farbsehtest „Roth 28 Hue“, Visustest
Über einen Zeitraum von vier Wochen wurden insgesamt ca. 400 Probanden von der Promovendin untersucht, pro Person dauerte die Untersuchung etwa 25 Minuten, was einem Gesamtaufwand von ungefähr 200 Untersuchungsstunden entsprach.

Desweiteren war die Promovendin für die strukturierte Dateneingabe der kompletten TREND-Datensätze von 100 Probanden zuständig. Pro Probandenakte betrug der Zeitaufwand 30-45 min.

Es erfolgte die Teilnahme an Ideenwerkstätten zur TREND-Studie, bei denen Inhalte und Daten der TREND-Studie vorgestellt und diskutiert wurden.

Das Thema der hier vorgelegten Dissertation wurde im Rahmen der praktischen Tätigkeit während der TREND-Probandenuntersuchung entwickelt. Die Arbeitshypothesen wurden unter Supervision von Dr. med. Alexandra Gaenslen erarbeitet. Der Doktorandin sind keine weiteren Forschungsarbeiten bekannt, die sich im Rahmen der TREND-Studie mit dem Thema der vorliegenden Dissertation relevant überlappen. Die statistische Auswertung erfolgte selbstständig mithilfe der Statistiksoftware SPSS. Es erfolgte ein selbstständiges Literaturstudium (und ein eigenständiges Erfassen der Dissertation).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Alters- und Geschlechtsstruktur der Probanden

Insgesamt nahmen 1102 Personen an der 1. Follow-Up Untersuchung teil, davon waren 529 Frauen (48%). Die Prävalenz der Prodromalmarker war laut χ^2 -Test innerhalb der Geschlechter ungleich verteilt ($p < 0,001$). In allen Kohorten, die den Prodromalmarker Depression mit einschlossen, überwog der Frauenanteil (Depression=70,5%, Depression + Hyposmie=57,1%, Depression + RBD=60,7%, Dep + Hyp + RBD=60%); dafür war der Männeranteil in den anderen Kohorten (Hyposmie=63,6%, RBD=63,9%, Hyposmie + RBD=83,3%) sowie in der Kontrollgruppe (55,7%) größer (siehe Abbildung 4).

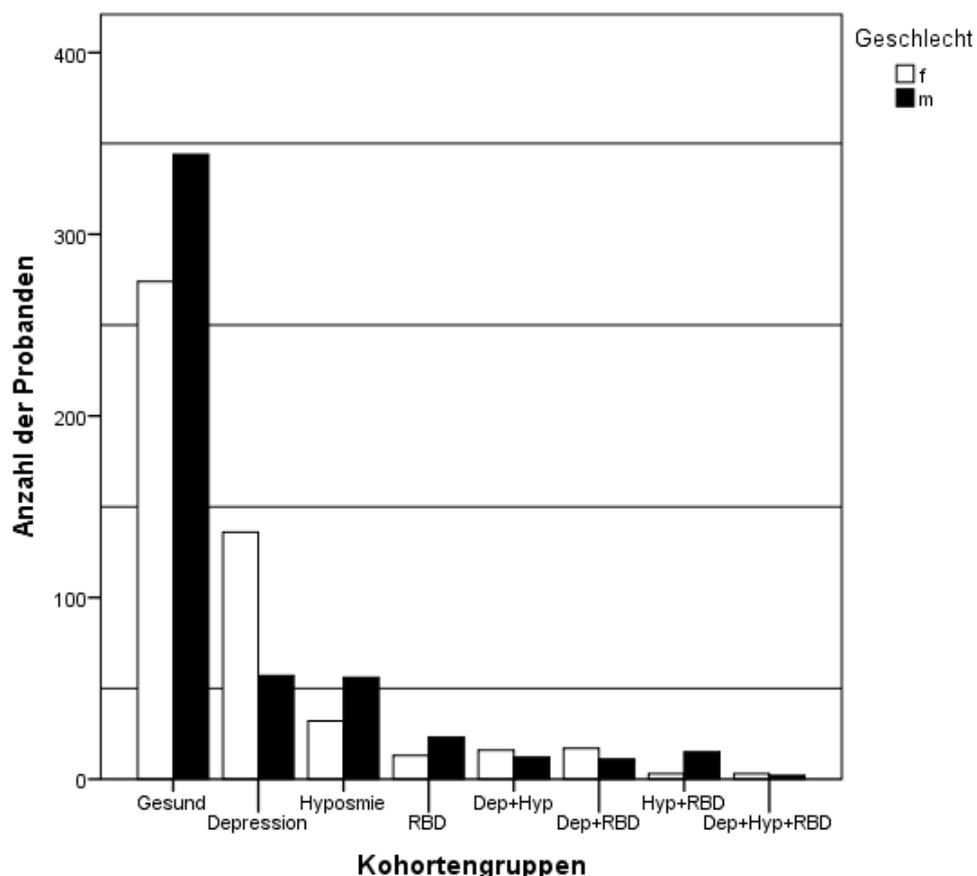


Abbildung 4: Geschlechterverteilung innerhalb der Kohorten Dep= Depression, Hyp= Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Was die Altersstruktur in den einzelnen Kohorten anging, war die Depressionskohorte im Mittel 1 Jahr jünger als die Kontrollgruppe ($md_{\text{Kontroll}}=64,0$; $md_{\text{Dep}}=63,0$; md ist der Medianwert). Die Hyposmie- und die RBD-Kohorten waren hingegen im Durchschnitt 1 bzw. 2 Jahre älter als die Kontrollgruppe ($md_{\text{Hyp}}=65,0$, $md_{\text{RBD}}=66,0$). Auch die anderen beiden Kohorten mit depressiven Probanden waren etwas jünger als die Kontrollgruppe bei $md_{\text{Dep+Hyp}}=62,5$ Jahre und $md_{\text{Dep+RBD}}=63,5$ Jahre. Die Hyposmie + RBD-Kohorte hatte im Durchschnitt 3 Jahre Altersdifferenz zur Kontrollgruppe ($md_{\text{Hyp+RBD}}=67,5$). Die Kohorte mit 3 Prodromalmarkern war bei einem Medianwert von $md_{\text{Dep+Hyp+RBD}}=69,0$ Jahre die älteste Kohorte (siehe Abbildung 5).

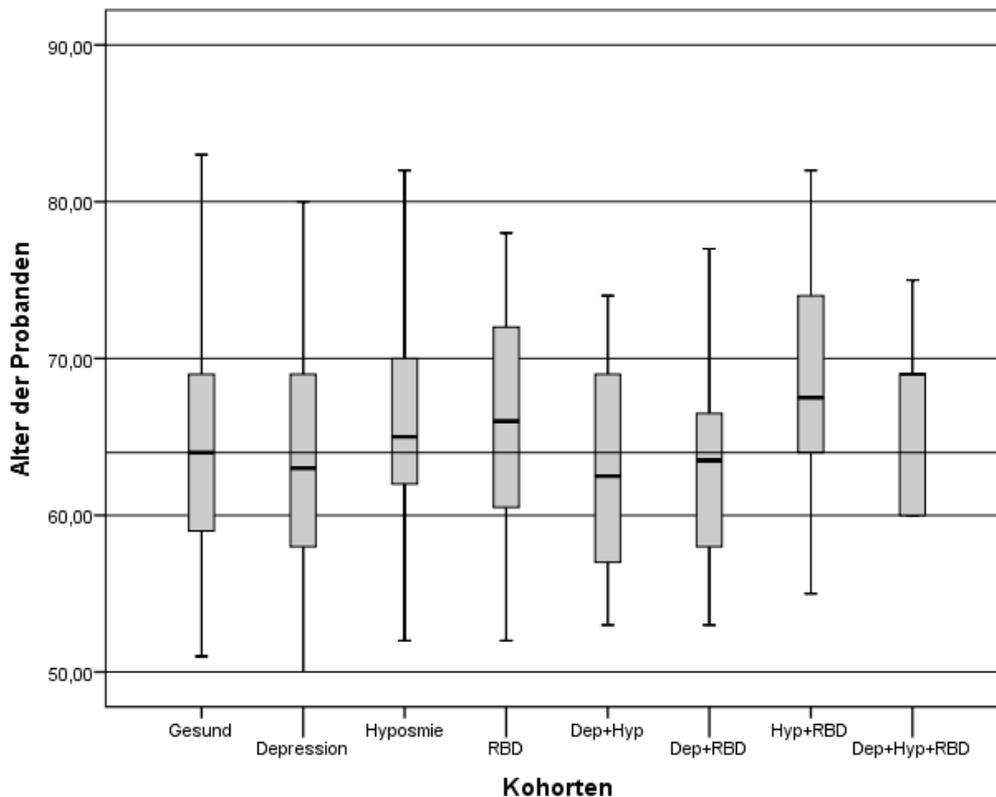


Abbildung 5: Altersverteilung innerhalb der Kohorten, Dep= Depression, Hyp= Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Nach dem Shapiro-Wilk-Test war die Altersverteilung in der Kontrollgruppe, der Depressions- und der Depressions + Hyposmie-Kohorte nicht normalverteilt bei $p_{\text{Kontroll}} < 0,001$, $p_{\text{Dep}} = 0,004$ und $p_{\text{Dep+Hyp}} = 0,047$. In allen anderen Kohorten lag eine Normalverteilung vor (vgl. Tabelle 9).

Kohorten	Shapiro-Wilk
	Signifikanz
Kontrollgruppe	,000
Depression	,004
Hyposmie	,313
Alter 1. RBD	,435
Follow-Up Dep+Hyp	,047
Dep+RBD	,315
Hyp+RBD	,986
Dep+Hyp+RBD	,272

Tabelle 9 Shapiro-Wilk-Test zum Alter der Kohorten, Dep= Depression, Hyp= Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

3.2 Vergleich der Selbsteinschätzung mit objektiven Markern

3.2.1 Geruch

3.2.1.1 Vergleich Selbsteinschätzung und objektive Riechleistung (Sniffin' Sticks) in der Gesamtkohorte

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Selbsteinschätzung der Fähigkeit zur Geruchserkennung und -diskrimination und der tatsächlichen Leistung bei der Untersuchung mit den Sniffin' Sticks. 96 von 137, d.h. 70% der Probanden, deren Geruchssinn anhand der Sniffin' Sticks als vermindert eingestuft wurde, hatten selbst einen eingeschränkten Geruchssinn bemerkt und fast 87% der Probanden ohne Störung des Geruchsinns berichteten, keine Probleme mit dem Riechen zu haben. Das Ergebnis war signifikant mit $p < 0,001$ bei einer Effektstärke von $|\varphi| = 0,477$ (siehe Tabelle 10).

subjektive Einschätzung		objektive Untersuchung		φ - Koeffizient/ Signifikanz
Probandenfragen		Sniffin Sticks		
		auffällig	unauffällig	
Meine Fähigkeit Gerüche zu erkennen oder zu unterscheiden hat nachgelassen	ja (Anzahl)	96	116	0,477/ $p < 0,001$
	%	70,1%	13,4%	
	nein (Anzahl)	41	752	
	%	29,9%	86,6%	

Tabelle 10 Geruchssinn I: Vergleich Selbsteinschätzung versus Sniffin' Sticks in der Gesamtkohorte Innerhalb der Gesamtkohorte zeigte sich in der Gruppe der Probanden, die eine subjektive Einschränkung des Geruchsinns angab, im Mittelwert eine Gesamtpunktzahl von 9,5 Punkten in der Sniffin' Sticks Untersuchung (von 16 maximal möglichen Punkten) bei einer Standardabweichung (SD) von 3,6. In der Gruppe

der Probanden ohne subjektive Einschränkung des Geruchsinnes betrug der Mittelwert in der Sniffin' Sticks Untersuchung 13 Punkte (SD= 1,9). Bei einem t-Wert von 14,0 zeigte sich somit ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$ zwischen den beiden Mittelwerten (vgl. Abbildung 6).

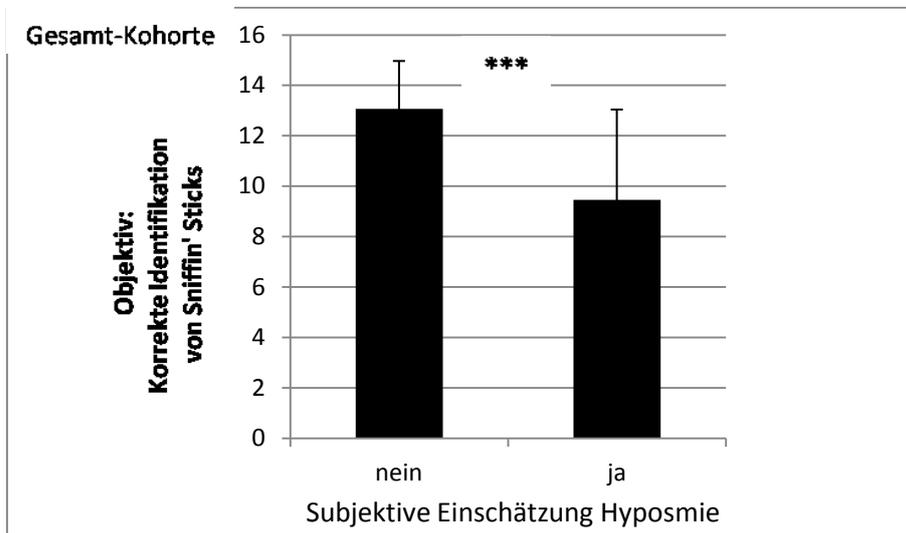


Abbildung 6: Gesamtkohorte: Summenscore Sniffin' Sticks

3.2.1.2 Vergleich Selbsteinschätzung des Geruchsinns zwischen den Kohorten

Da die Hyposmiekohorte durch die Riechtestung definiert wurde, stellte diese einen Sonderfall dar. Keiner der der Hyposmiekohorte zugeteilten Probanden war in der Sniffin' Sticks Untersuchung unauffällig und in den anderen Kohorten gab es keine Probanden mit auffälliger Sniffin' Sticks Untersuchung. Die subjektive Selbsteinschätzung des Geruchsinns in der Hyposmie-Kohorte wurde jeweils mit der Selbsteinschätzung des Geruchsinns in der Depressions-Kohorte, der RBD-Kohorte und der Kontrollgruppe verglichen. Eine Untersuchung von Kohorteneffekten bei Kohorten mit mehr als einem Prodromalmarker war dadurch nicht möglich.

Von den Hyposmikern hatten 65%, das waren 57 von insgesamt 87 Probanden, auch selbst einen reduzierten Geruchsinns bemerkt. Verglichen mit der Kontrollgruppe, von denen 88% korrekterweise angaben, keine Probleme mit dem Riechen zu haben, zeigte sich eine Assoziation mit der Effektstärke $|\varphi|$ von 0,458 (Anmerkung: $|\varphi| > 0,5$ hohe, ab 0,3 mittlere und um 0,1 geringe Effektstärke, s. Seite 29). Am höchsten war der Zusammenhang beim Vergleich der Hyposmie-

mit der Depressionskohorte mit einem Wert von 0,511, wobei sich 85% der Depressiven und 88% der Kontrollgruppe korrekterweise als beschwerdefrei einstuften. In der RBD-Kohorte erklärten 75% der Probanden keine Einschränkung des Geruchs zu empfinden. Im Vergleich mit der Hyposmiekohorte zeigte sich hier der kleinste Zusammenhang von 0,37 bei weiterhin hoher Signifikanz mit $p < 0,001$ (siehe Tabelle 11).

Kohorten	Subjektive Einschätzung				Effektstärke ϕ	Näherungs- weise Sig.
	Meine Fähigkeit Gerüche zu erkennen hat nachgelassen					
	ja		nein			
Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent			
Hyposmie	57	65,5%	30	34,5%		
Gesund	72	11,7%	542	88,3%	,458	$p < 0,001$
Depression	28	14,7%	162	85,3%	,511	$p < 0,001$
RBD	9	25,0%	27	75,0%	,370	$p < 0,001$

Tabelle 11 Geruchssinn II: Vergleich Selbsteinschätzung der Hyposmie-Kohorte mit Kontrollgruppe, Depressions- und RBD-Kohorte, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Beim Vergleich der erreichten Punktzahl in der Sniffin' Sticks Untersuchung in den einzelnen Kohorten erreichten Probanden, die der Hyposmiekohorte zugeordnet waren und auch eine Einschränkung des Geruchsinns bemerkten, einen Mittelwert von $6,2 \pm 2,2$ Punkten (\pm Standardabweichung). Probanden ohne subjektive Geruchseinschränkung erzielten im Mittel $8,5 \pm 2,4$ Punkte in der Sniffin' Sticks Untersuchung. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$; $t=5,5$) zwischen diesen Mittelwerten (s. Abbildung 7).

Probanden der Depressionskohorte, die keine Geruchseinschränkung wahrnahmen, erreichten einen Mittelwert von $13,3 \pm 1,8$ Punkten in der Sniffin' Sticks Untersuchung. Probanden mit einer Depression und subjektiver Einschränkung des Geruchssinns erzielten einen Mittelwert von $9,8 \pm 3,6$ Punkten. Bei $p < 0,001$ ($t=7,0$) war der Unterschied zwischen diesen Mittelwerten hoch signifikant.

Auch in der RBD-Kohorte zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$ ($t=5,5$)) bei der im Durchschnitt erreichten Punktezahl: der Mittelwert der Probanden mit subjektiver Einschränkung betrug $9,1 \pm 3,3$ Punkte in der Sniffin' Sticks Untersuchung, wohingegen Probanden ohne subjektive Geruchseinschränkung im Mittel einen Wert von $12,6 \pm 2,3$ Punkten erzielten.

In der Kontrollgruppe verhielt es sich ähnlich: Probanden mit subjektiver Einschränkung des Geruchsinns erzielten im Mittel $11,8 \pm 1,9$ Punkte in der Sniffin' Sticks Testung. Probanden ohne subjektive Einschränkung erreichten einen Mittelwert von $13,3 \pm 1,5$ Punkten. Somit zeigte sich auch hier ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten bei $p < 0,001$ ($t=6,1$).

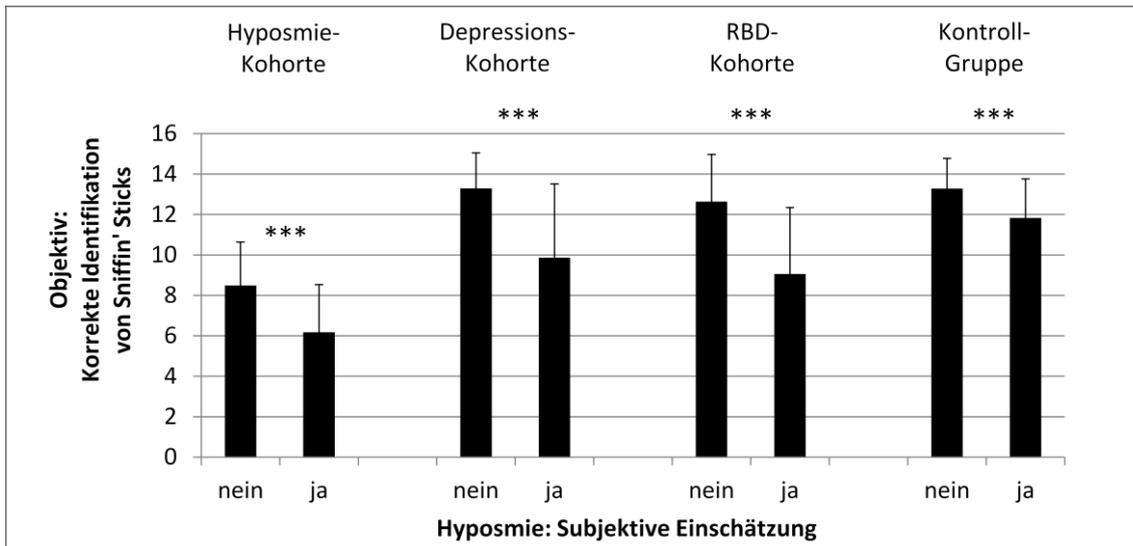


Abbildung 7: Gesamtpunktzahl Sniffin' Sticks vs. subjektive Einschätzung in den einzelnen Kohorten

3.2.2 Motorik

3.2.2.1 Vergleich Selbsteinschätzung und klinische Untersuchung der Motorik in der Gesamtkohorte

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse sind auch in Tabelle 12 und Tabelle 13 zusammengefasst.

Von den 361 Probanden, deren Leistung im Pegboard als pathologisch eingestuft wurde gaben 14, d.h. 4%, an, dass ihre **Handschrift** kleiner geworden sei. Von den im Pegboard unauffälligen Probanden gaben 97% korrekterweise keine Beschwerden an. Bei $|\varphi|=0,011$ konnte kein Zusammenhang der Effektstärke gefunden werden.

Dreißig Prozent der Probanden, die in der Pegboard-Untersuchung pathologische Werte hatten, gaben auch an, Probleme bei **feineren Tätigkeiten** zu haben; umgekehrt erklärten 87% der unauffälligen, keine Probleme in dieser Hinsicht zu haben. Der Zusammenhang betrug $|\varphi|=0,188$, das α -Niveau war mit

$p < 0,001$ signifikant. Dieser Frage hatten 185 Probanden zugestimmt, davon hatten auch 102 pathologische Werte im Pegboard.

subjektive Einschätzung		objektive Untersuchung		ϕ -Koeffizient/ Signifikanz
Probandenfragen		auffällig	unauffällig	
		Pegboard		
		auffällig	unauffällig	
Meine Handschrift ist kleiner geworden	ja (Anzahl)	14	22	0,011/ $p=0,723$
	%	3,9%	3,4%	
	nein (Anzahl)	347	617	
	%	96,1%	96,6%	
Ich habe Schwierigkeiten mit feinen Tätigkeiten (z.B. Knöpfe zumachen)	ja (Anzahl)	102	83	0,188/ $p < 0,001$
	%	28,3%	13,0%	
	nein (Anzahl)	259	554	
	%	71,7%	87,0%	
		klinische Untersuchung (Hypokinese)		
		auffällig	unauffällig	
Ich brauche mehr Zeit für alltägliche Vorrichtungen	ja (Anzahl)	34	91	0,095/ $p=0,003$
	%	19,2%	11,0%	
	nein (Anzahl)	143	737	
	%	80,8%	89,0%	
		UPDRS 1		
		auffällig	unauffällig	
Meine Stimme ist leiser geworden	ja (Anzahl)	3	43	0,096/ $p=0,002$
	%	21,4%	4,3%	
	nein (Anzahl)	11	952	
	%	78,6%	95,7%	
		UPDRS 3		
		auffällig	unauffällig	
Meine Muskeln fühlen sich steif an	ja (Anzahl)	4	177	0,007/ $p=0,813$
	%	20,0%	18,0%	
	nein (Anzahl)	16	809	
	%	80,0%	82,0%	

Tabelle 12 Motorik 1. Teil: Vergleich Selbsteinschätzung versus klinische Untersuchung in der Gesamtkohorte, UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III

Von den 177 Probanden, die in der klinischen Untersuchung durch eine **Hypokinese** auffielen, gaben 34 (19%) an, eine Verlangsamung im Alltag bemerkt zu haben. Von den 828 Unauffälligen gaben 89% an keine Auffälligkeiten bemerkt zu haben. Es zeigte sich demnach eine geringe Effektstärke von 0,095 ($p=0,003$).

Vierzehn Probanden waren mit ihrer **Sprache** bei der klinischen Untersuchung nach UPDRS III auffällig, davon gaben 3 (21%) an, dass sie den Eindruck hätten, ihre Stimme sei leiser geworden. Von insgesamt 995 unauffälligen Probanden meinten 43 (4%), eine Veränderung in ihrer Stimme bemerkt zu haben,

obwohl sie im UPDRS III 1 keine Auffälligkeiten zeigten. $|\phi|$ betrug 0,096, der Zusammenhang der Effektstärke war also recht gering bei $p=0,002$.

Achtzig Prozent der Probanden (16 Individuen), die bei der Untersuchung mittels UPDRS III eine erhöhte **Rigidität** aufwiesen, behaupteten, selbst nicht das Gefühl steifer Muskeln zu haben. Insgesamt zeigten nur 20 Probanden in der klinischen Untersuchung eine Rigidität gegenüber 986 unauffälligen. 82% (809 Individuen) der klinisch unauffälligen gaben korrekterweise keine Beschwerden an. Die Effektstärke betrug 0,007 und die Signifikanz $p>0,05$.

subjektive Einschätzung		objektive Untersuchung		ϕ -Koeffizient/ Signifikanz
Probandenfragen		auffällig	unauffällig	
		UPDRS 10 & TUG		
		auffällig	unauffällig	
Beim Gehen mache ich kleinere Schritte als früher	ja (Anzahl)	42	48	0,144/ $p<0,001$
	%	15,7%	6,5%	
	nein (Anzahl)	225	696	
	%	84,3%	93,5%	
		klinische Untersuchung		
		auffällig	unauffällig	
Beim Gehen habe ich das Gefühl dass ein Arm nicht mehr so gut mitschwingt	ja (Anzahl)	3	21	0,015/ $p=0,644$
	%	1,9%	2,5%	
	nein (Anzahl)	157	825	
	%	98,1%	97,5%	
		UPDRS 13		
		auffällig	unauffällig	
Beim Gehen ist mein Oberkörper oft nach vorne gebeugt	ja (Anzahl)	15	116	0,152/ $p<0,001$
	%	38,5%	11,9%	
	nein (Anzahl)	24	855	
	%	61,5%	88,1%	
		Summe UPDRS 15-18		
		auffällig	unauffällig	
Summe der positiven Tremorfragen	ja (Anzahl)	60	81	0,384/ $p<0,001$
	%	50,4%	9,1%	
	nein (Anzahl)	59	810	
	%	49,6%	90,9%	

Tabelle 13 Motorik 2. Teil: Vergleich Selbsteinschätzung versus klinische Untersuchung in der Gesamtkohorte, UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III, TUG=Timed up and go test

Alle Probanden, die im UPDRS III ein pathologisches Gangbild zeigten, gehörten auch in ihrer Leistung im TUG-Test zu den schlechtesten 25%. Von den Probanden, die im TUG-Test verlangsamt waren, erklärten knapp 16%, auch

selbst den Eindruck zu haben beim **Gehen** kleinere Schritte als früher zu machen. Von den unauffälligen Probanden behaupteten 93%, selbst keine Veränderungen bemerkt zu haben. Zwischen dem subjektiven Eindruck, kleinere Schritte zu gehen und einem auffälligen TUG zeigte sich ein Zusammenhang der Effektstärke $|\varphi|$ von 0,144 mit einer Signifikanz von $p < 0,001$.

Lediglich 3 (2%) von 160 Probanden, bei denen in der klinischen Untersuchung ein verminderter **Armschwung** aufgefallen war, hatten dies selbst bemerkt. Siebenundneunzig Prozent (825 von 846) der Probanden mit normalem Armschwung schätzten dies richtig ein. Die Effektstärke lag bei $|\varphi| = 0,015$ ($p = 0,644$).

Achtunddreißig Prozent der Probanden (15 Individuen), die in der klinischen Untersuchung nach UPDRS III eine auffällige **Körperhaltung** zeigten, hatten selbst bemerkt, beim Gehen einen nach vorne geneigten Oberkörper zu haben. Achtundachtzig Prozent (855 Individuen) kreuzten diese Frage mit „nein“ an. Es zeigte sich ein Zusammenhang $|\varphi|$ von 0,152 mit $p < 0,001$.

In der klinischen Untersuchung nach UPDRS III fielen 119 Probanden durch einen **Tremor** auf. Von ihnen hatten auch 50% mindestens eine der Fragen, des Tremor-Fragebogens bejaht. Von den klinisch unauffälligen Probanden kreuzten 91% sämtliche Fragen zum Tremor mit „nein“ an. Die Effektstärke $|\varphi|$ betrug 0,384 mit einer Signifikanz $p < 0,001$ (s. Tabelle 13).

3.2.2.2 Vergleich Selbsteinschätzung und klinische Untersuchung der Motorik in den einzelnen Kohorten

Beim Betrachten der Einzelkohorten stimmte die Frage, ob die Handschrift kleiner geworden sei, nicht mit einer als pathologisch definierten Pegboard-Untersuchung überein. Am höchsten war der Effekt in der RBD Gruppe bei 0,243, wobei hier 2 von 18 auffälligen Probanden „ja“ angekreuzt hatten und keiner der unauffälligen eine kleinere Handschrift bemerkt hatte. In der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern betrug $|\varphi| = 0,167$, in den übrigen Kohorten war $|\varphi| < 0,1$. In der Hyposmie + RBD-Kohorte hatte keiner der Probanden eine zustimmende Antwort gegeben, obwohl die Hälfte der Probanden dieser Kohorte in der Pegboarduntersuchung als auffällig eingestuft wurde (s. Tabelle 14).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungs- weise Sig.
Kohorten	Pegboard	Meine Handschrift ist kleiner geworden					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	6	3,0%	197	97,0%	,007	,858
	unauffällig	11	2,7%	396	97,3%		
Depression	auffällig	1	1,4%	72	98,6%	,060	,405
	unauffällig	4	3,3%	116	96,7%		
Hyposmie	auffällig	2	5,6%	34	94,4%	,034	,751
	unauffällig	2	4,1%	47	95,9%		
RBD	auffällig	2	11,1%	16	88,9%	,243	,146
	unauffällig	0	0,0%	18	100,0%		
Dep+Hyp	auffällig	1	10,0%	9	90,0%	,038	,846
	unauffällig	2	12,5%	14	87,5%		
Dep+RBD	auffällig	1	9,1%	10	90,9%	,042	,823
	unauffällig	2	11,8%	15	88,2%		
Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	8	100,0%		
	unauffällig	0	0,0%	9	100,0%		
Dep+Hyp+ RBD	auffällig	1	50,0%	1	50,0%	,167	,709
	unauffällig	1	33,3%	2	66,7%		

Tabelle 14 Handschrift: Vergleich Selbsteinschätzung versus Pegboard in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Während sich in der Gesamtkohorte ein signifikanter Zusammenhang zwischen selbst bemerkten Problemen bei feinmotorischen Tätigkeiten und einer auffälligen Pegboard-Untersuchung zeigte, galt dies nicht für alle Subkohorten. Nur in der Kontrollgruppe, der Depressions- und der Hyposmie + RBD-Kohorte war $p < 0,05$. Die größten Effektstärken zeigten sich in der Hyposmie + RBD-, der RBD- und der Depressions + Hyposmie-Kohorte mit $|\varphi| = 0,491$, $|\varphi| = 0,248$ bzw. $|\varphi| = 0,256$. In fast allen Kohorten gaben maximal 38% der objektiv auffälligen Probanden subjektive Beschwerden an (mit Ausnahme der Depressions + Hyposmie-Kohorte und der Kohorte mit 3 Prodromalmarkern, hier waren es 50%; vgl. Tabelle 15).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke φ	Näherungs- weise Sig.
Kohorten	Pegboard	Ich habe Schwierigkeiten mit feinen Tätigkeiten (z.B. Knöpfe zumachen)					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	47	23,2%	156	76,8%	,175	,000
	unauffällig	41	10,1%	366	89,9%		
Depression	auffällig	25	34,7%	47	65,3%	,174	,016
	unauffällig	23	19,2%	97	80,8%		
Hyposmie	auffällig	10	27,0%	27	73,0%	,180	,098
	unauffällig	6	12,8%	41	87,2%		
RBD	auffällig	7	38,9%	11	61,1%	,248	,137
	unauffällig	3	16,7%	15	83,3%		
Dep+Hyp	auffällig	5	50,0%	5	50,0%	,256	,192
	unauffällig	4	25,0%	12	75,0%		
Dep+RBD	auffällig	4	36,4%	7	63,6%	,073	,700
	unauffällig	5	29,4%	12	70,6%		
Hyp+RBD	auffällig	3	37,5%	5	62,5%	,491	,043
	unauffällig	0	0,0%	9	100,0%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	1	50,0%	1	50,0%	,167	,709
	unauffällig	1	33,3%	2	66,7%		

Tabelle 15 Feinmotorik: Vergleich Selbsteinschätzung versus Pegboard in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die klinische Untersuchung zur Hypokinesie zeigte in der Gesamtkohorte keine Übereinstimmung mit der Aussage „**ich brauche mehr Zeit für alltägliche Vorrichtungen als früher**“. Auch in den einzelnen Kohorten war der Zusammenhang recht gering. In fast allen Gruppen verneinten (mindestens) 57% der Probanden, die in der klinischen Untersuchung eine Hypokinesie aufwiesen, die Frage nach Verlangsamung im Alltag. Die größte Effektstärke zeigte sich in der Depressions + RBD-Kohorte bei $|\varphi|=0,345$ und in der Hyposmie + RBD-Kohorte bei $|\varphi|=0,339$. In der Depressionskohorte war $|\varphi|=0,221$ und in der Depressions + Hyposmie-Kohorte $0,229$. Alle Probanden der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern wurden der unauffälligen Gruppe zugeteilt, von ihnen gaben 4 von 5 eine negative Antwort auf die Selbsteinschätzung. P war allein in der Depressionskohorte $<0,05$ (s. Tabelle 16).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
Kohorten	klinische Untersuchung (Hypokinese)	Ich brauche mehr Zeit für alltägliche Vorrichtungen					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	11	10,9%	90	89,1%	,050	,215
	unauffällig	37	7,3%	473	92,7%		
Depression	auffällig	13	41,9%	18	58,1%	,221	,002
	unauffällig	28	17,3%	134	82,7%		
Hyposmie	auffällig	3	13,0%	20	87,0%	,082	,443
	unauffällig	5	7,7%	60	92,3%		
RBD	auffällig	1	14,3%	6	85,7%	,094	,574
	unauffällig	7	24,1%	22	75,9%		
Dep+Hyp	auffällig	3	42,9%	4	57,1%	,229	,235
	unauffällig	4	20,0%	16	80,0%		
Dep+RBD	auffällig	2	100,0%	0	0,0%	,345	,068
	unauffällig	9	34,6%	17	65,4%		
Hyp+RBD	auffällig	1	16,7%	5	83,3%	,339	,163
	unauffällig	0	0,0%	11	100,0%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	1	20,0%	4	80,0%		

Tabelle 16 Hypokinese: Vergleich Selbsteinschätzung versus klinische Untersuchung in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die Antworten auf die Frage, die Stimme sei leiser geworden, deckten sich auch in den Einzelkohorten kaum mit der objektiven Untersuchung mittels UPDRS III. Allein bei der Kohorte der Depressiven und der Depressions + RBD-Kohorte zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Hier hatten 2 von 4 bzw. 1 von 1 auffälligen Probanden Veränderungen an der Stimme bemerkt, die Effektstärke $|\varphi|$ betrug 0,251 ($p=0,001$) bzw. 0,471 ($p=0,013$). In der Kontrollgruppe, der Hyposmie- und der RBD-Kohorte war $|\varphi|<0,1$. Alle Probanden der übrigen Kohorten waren im UPDRS III Item 1 unauffällig, deshalb konnte $|\varphi|$ nicht berechnet werden. In jeder dieser Kohorten hatten mindestens 70% der Probanden eine negative Antwort zur subjektiven Einschätzung gegeben (s. Tabelle 17).

		Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung					
Kohorten	UPDRS 1	Meine Stimme ist leiser geworden				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.	
		ja		nein				
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent			
Gesund	auffällig	0	0,0%	7	100,0%	,016	,696	
	unauffällig	13	2,1%	596	97,9%			
Depression	auffällig	2	50,0%	2	50,0%	,251	,001	
	unauffällig	11	5,9%	175	94,1%			
Hyposmie	auffällig	0	0,0%	1	100,0%	,023	,826	
	unauffällig	4	4,6%	83	95,4%			
RBD	auffällig	0	0,0%	1	100,0%	,051	,760	
	unauffällig	3	8,6%	32	91,4%			
Dep+Hyp	auffällig	0	0,0%	0	0,0%			
	unauffällig	8	28,6%	20	71,4%			
Dep+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,471	,013	
	unauffällig	3	11,1%	24	88,9%			
Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%			
	unauffällig	0	0,0%	18	100,0%			
Dep+Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%			
	unauffällig	1	20,0%	4	80,0%			

Tabelle 17 Stimme: Vergleich Selbsteinschätzung versus UPDRS III 1 in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III

Wie bereits in der Gesamtkohorte war auch in den Einzelkohorten der Zusammenhang zwischen dem Gefühl, steifere Muskeln zu haben und einer pathologischen Untersuchung im UPDRS III Item 3 nicht konsistent. Allein in der Gruppe der Hyposmiker konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden: Der einzige Proband, bei dem ein Rigor festgestellt wurde, schätzte sich auch korrekt ein und 77 von insgesamt 87 unauffälligen Hyposmikern gaben selbst an, keine Einschränkungen bemerkt zu haben. $|\varphi|$ betrug hier 0,284 bei $p=0,008$. In den anderen Kohorten schien vor allem der Anteil derer, die trotz unauffälligem UPDRS III Item 3 den Eindruck hatten, steifere Muskeln zu haben, relativ hoch: abgesehen von der Kontrollgruppe und der Hyposmiekohorte lag er bei über 23%. Des Weiteren war nur noch in der RBD-Kohorte die Effektstärke $>0,1$ mit $|\varphi|=0,291$ ($p>0,05$). In der Depressions + Hyposmie-, der Depressions + RBD-Kohorte sowie der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern zeigte kein Proband einen pathologischen UPDRS III Item 3 (vergleiche Tabelle 18).

		Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung					
Kohorten	UPDRS 3	Meine Muskeln fühlen sich steif an				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.	
		ja		nein				
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent			
Gesund	auffällig	0	0,0%	12	100,0%	,057	,158	
	unauffällig	86	14,3%	517	85,7%			
Depression	auffällig	1	33,3%	2	66,7%	,029	,692	
	unauffällig	44	23,5%	143	76,5%			
Hyposmie	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,284	,008	
	unauffällig	10	11,5%	77	88,5%			
RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,291	,085	
	unauffällig	8	23,5%	26	76,5%			
Dep+Hyp	auffällig	0	0,0%	0	0,0%			
	unauffällig	10	35,7%	18	64,3%			
Dep+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%			
	unauffällig	10	37,0%	17	63,0%			
Hyp+RBD	auffällig	1	33,3%	2	66,7%	,051	,829	
	unauffällig	6	40,0%	9	60,0%			
Dep+Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%			
	unauffällig	3	60,0%	2	40,0%			

Tabelle 18 Rigor: Vergleich Selbsteinschätzung versus UPDRS III 3 in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III

Während sich das Gefühl beim Gehen kleinere Schritte als früher zu machen in der Gesamtkohorte signifikant mit der objektiven Untersuchung mittels TUG bzw. UPRDS deckte, galt dies kaum für die Einzelkohorten: am stärksten zeigte sich eine Übereinstimmung in der Hyposmie + RBD-Kohorte bei $|\varphi|=0,679$ und $p=0,004$. Nur jeweils 1 Proband hatte in dieser Kohorte der subjektiven Einschätzung „fälschlicherweise“ zugestimmt bzw. diese verneint. Des Weiteren war nur in der Kontrollgruppe und der Hyposmie-Kohorte $p<0,05$, mit $|\varphi|=0,16$ bzw. $0,294$. In der Gruppe mit allen 3 Prodromalmarkern betrug die Effektstärke $0,408$ und in der Depressions + RBD-Kohorte $0,125$. In allen anderen Kohorten war $|\varphi|<0,1$ (siehe Tabelle 19).

		Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke ϕ	Näherungsweise Sig.
Kohorten	UPDRS 10 & TUG	Beim Gehen mache ich kleinere Schritte als früher						
		ja		nein				
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent			
Gesund	auffällig	23	13,9%	142	86,1%	,160	,000	
	unauffällig	21	4,6%	431	95,4%			
Depression	auffällig	7	13,0%	47	87,0%	,090	,210	
	unauffällig	10	7,2%	128	92,8%			
Hyposmie	auffällig	3	16,7%	15	83,3%	,294	,006	
	unauffällig	1	1,4%	68	98,6%			
RBD	auffällig	2	20,0%	8	80,0%	,009	,958	
	unauffällig	5	19,2%	21	80,8%			
Dep+Hyp	auffällig	1	16,7%	5	83,3%	,016	,932	
	unauffällig	4	18,2%	18	81,8%			
Dep+RBD	auffällig	3	37,5%	5	62,5%	,125	,508	
	unauffällig	5	25,0%	15	75,0%			
Hyp+RBD	auffällig	3	75,0%	1	25,0%	,679	,004	
	unauffällig	1	7,1%	13	92,9%			
Dep+Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	2	100,0%	,408	,361	
	unauffällig	1	33,3%	2	66,7%			

Tabelle 19 Gangbild: Vergleich Selbsteinschätzung versus UPDRS III, Item 10 und TUG in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, TUG=Timed up and go test, UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III

Was die Beurteilung des Armschwungs anging, konnte weder in der Gesamtkohorte noch in den Einzelkohorten eine Übereinstimmung zwischen der subjektiven Wahrnehmung und den Ergebnissen der klinischen Untersuchung gefunden werden. In den Kohorten mit 2 Prodromalmarkern lag $|\phi|$ zwischen 0,13 (Hyposmie + RBD-Kohorte) und 0,10 (Depressions + Hyposmie-Kohorte). In der Kohorte mit 3 Prodromalmarkern war kein Proband in der klinischen Untersuchung auffällig und nur 1 von den 5 Probanden hatte angegeben dass er das Gefühl eines reduzierten Armschwungs habe. In allen Kohorten (außer der Kohorte mit 3 Risikomarkern) hatten mindestens 92% der Probanden einen verminderten Armschwung verneint, unabhängig davon, ob die Einteilung in „auffällig“ oder in „unauffällig“ erfolgt war (vergleiche Tabelle 20).

Kohorten	Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
	klinische Untersuchung	Beim Gehen habe ich das Gefühl dass ein Arm nicht mehr so gut mitschwingt					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	2	1,9%	102	98,1%	,017	,674
	unauffällig	7	1,4%	501	98,6%		
Depression	auffällig	1	3,7%	26	96,3%	,002	,982
	unauffällig	6	3,6%	160	96,4%		
Hyposmie	auffällig	0	0,0%	10	100,0%	,038	,719
	unauffällig	1	1,3%	77	98,7%		
RBD	auffällig	0	0,0%	8	100,0%	,090	,588
	unauffällig	1	3,6%	27	96,4%		
Dep+Hyp	auffällig	0	0,0%	3	100,0%	,100	,603
	unauffällig	2	8,3%	22	91,7%		
Dep+RBD	auffällig	0	0,0%	4	100,0%	,118	,540
	unauffällig	2	8,7%	21	91,3%		
Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	4	100,0%	,130	,582
	unauffällig	1	7,1%	13	92,9%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	1	20,0%	4	80,0%		

Tabelle 20 Armschwung: Vergleich Selbsteinschätzung versus klinische Untersuchung in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Während in der Gesamtkohorte der Zusammenhang zwischen dem UPDRS III 13 und der Aussage „beim Gehen ist mein Oberkörper oft nach vorne gebeugt“ signifikant war, stimmte vor allem in der Hyposmie + RBD-Kohorte die objektive Untersuchung mit der subjektiven Einschätzung überein. Der einzige Proband, der in dieser Kohorte in der Untersuchung auffällig war, hatte in der Selbsteinschätzung auch eine bestätigende Antwort gegeben und von den 16 unauffälligen Probanden hatten 15 Probleme mit der Körperhaltung verneint. Die Effektstärke betrug 0,685 bei $p=0,005$. Auch in der Kontrollgruppe, der Depressions- und der Hyposmie-Kohorte war $p<0,05$ bei $|\varphi|_{\text{Kontroll}}=0,116$, $|\varphi|_{\text{Dep}}=0,201$ und $|\varphi|_{\text{Hyp}}=0,286$. Sowohl in der Depressions + RBD-Kohorte als auch in der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern war kein Proband in der klinischen Untersuchung auffällig. In beiden Gruppen gaben über 78% der Probanden auch eine negative Antwort bei der Selbsteinschätzung (s. Tabelle 21).

		Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung					
Kohorten	UPDRS 13	Beim Gehen ist mein Oberkörper oft nach vorne gebeugt				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.	
		ja		nein				
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent			
Gesund	auffällig	8	29,6%	19	70,4%	,116	,004	
	unauffällig	66	11,2%	524	88,8%			
Depression	auffällig	2	66,7%	1	33,3%	,201	,006	
	unauffällig	23	12,2%	165	87,8%			
Hyposmie	auffällig	2	50,0%	2	50,0%	,286	,007	
	unauffällig	7	8,3%	77	91,7%			
RBD	auffällig	1	33,3%	2	66,7%	,106	,526	
	unauffällig	6	18,2%	27	81,8%			
Dep+Hyp	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,333	,078	
	unauffällig	6	22,2%	21	77,8%			
Dep+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%			
	unauffällig	6	21,4%	22	78,6%			
Hyp+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,685	,005	
	unauffällig	1	6,3%	15	93,8%			
Dep+Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%			
	unauffällig	1	20,0%	4	80,0%			

Tabelle 21 Körperhaltung: Vergleich Selbsteinschätzung versus UPDRS III 13 in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III

Während sich die Selbsteinschätzung zum Tremor mit den Ergebnissen des UPDRS III Item 15-18 bereits in der Gesamtkohorte deckte, zeigte sich dies auch in fast allen Einzelkohorten. Am höchsten war der Zusammenhang der Effektstärke in der Kohorte der Depressiven und der Hyposmiker bei $|\varphi|=0,541$ bzw. $0,524$. Der geringste, aber noch signifikante Zusammenhang zeigte sich in der Kohorte der Gesunden, $|\varphi|$ betrug hier $0,339$. Nur in den Kohorten Hyposmie + RBD und in der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang bei $|\varphi|=0,014$ und $p=0,95$ bzw. $|\varphi|=0,250$ und $p=0,576$.

In der RBD-Kohorte und allen Kohorten mit Depression hatten mindestens 73% der in der UPDRS III Item 15-18 Untersuchung auffälligen mindestens eine Frage zum Tremor bejaht. Umgekehrt war in allen Kohorten (bis auf die Hyposmiker) weniger als die Hälfte der Probanden, die eine subjektive Einschränkung bemerkten, in der objektiven Untersuchung auffällig.

In der Kontrollgruppe hatten 39% derer, die in der objektiven Untersuchung auffällig waren, dies auch bei sich bemerkt. Auch in der Hyposmie + RBD-Kohorte stimmte nur bei 2 von 5 auffälligen Probanden die objektive Erhebung mit der subjektiven überein. In der Hyposmiekohorte hatten sich 53% der Probanden entsprechend der objektiven Erhebung als auffällig deklariert (siehe Tabelle 22).

Kohorten	Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
	Summe UPDRS 15- 18	Summe aller Tremorfragen					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	27	39,1%	42	60,9%	,339	p<0,001
	unauffällig	36	6,6%	513	93,4%		
Depression	auffällig	14	73,7%	5	26,3%	,541	p<0,001
	unauffällig	15	8,8%	155	91,2%		
Hyposmie	auffällig	8	53,3%	7	46,7%	,524	p<0,001
	unauffällig	4	5,5%	69	94,5%		
RBD	auffällig	3	75,0%	1	25,0%	,449	,007
	unauffällig	5	15,6%	27	84,4%		
Dep+Hyp	auffällig	3	75,0%	1	25,0%	,420	,026
	unauffällig	5	20,8%	19	79,2%		
Dep+RBD	auffällig	2	100,0%	0	0,0%	,372	,049
	unauffällig	8	30,8%	18	69,2%		
Hyp+RBD	auffällig	2	40,0%	3	60,0%	,014	,952
	unauffällig	5	38,5%	8	61,5%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,250	,576
	unauffällig	3	75,0%	1	25,0%		

Tabelle 22 Tremor: Vergleich Selbsteinschätzung versus klinische Untersuchung in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III

3.2.3 Kognition

3.2.3.1 Vergleich Selbsteinschätzung und objektive Kognitionsleistung (MMSE, CERAD und TMT) in der Gesamtkohorte

Alle Probanden, die in mindestens einer Frage zu Gedächtnisproblemen zustimmten, wurden in eine Variable zusammengefasst. Diese wurde mit dem MMSE, der Wortliste Savings und der Konstruktiven Praxis Savings verglichen. Elf Probanden der TREND-Studie hatten einen auffälligen Wert im MMSE, von diesen Probanden hatten alle mindestens einer Frage zu Gedächtnisproblemen

zugestimmt. Aber auch bei den 953 unauffälligen Probanden hatten das 691, also über 70%, getan. Die Effektstärke betrug demnach 0,066 und $p=0,042$.

Ähnlich verhielt es sich mit der Wortliste Savings: 78% der Probanden, deren Leistung zu den schlechtesten 25% zählte, gaben Gedächtnisprobleme an, 71% der restlichen Probanden taten das auch. $|\varphi|$ war hier 0,072 und $p=0,025$.

Auch beim Vergleich mit der Konstruktiven Praxis Savings kreuzten über 70% sowohl der auffälligen, als auch der unauffälligen Probanden mindestens eine Frage zu Gedächtnisproblemen mit „ja“ an. Die Effektstärke betrug 0,013 und $p=0,689$ (siehe Tabelle 23).

objektive Untersuchung		Gedächtnisprobleme				φ - Koeffizient / Signifikanz
		ja (Anzahl)	%	nein (Anzahl)	%	
MMSE	auffällig	11	100,0%	0	0,0%	0,066/ $p=0,042$
	unauffällig	691	72,5%	262	27,5%	
Wortliste Savings	auffällig	189	78,4%	52	21,6%	0,072/ $p=0,025$
	unauffällig	514	71,0%	210	29,0%	
konstruktive Praxis Savings	auffällig	171	71,8%	67	28,2%	0,013/ $p=0,689$
	unauffällig	532	73,2%	195	26,8%	

Tabelle 23 Gedächtnis I: Vergleich Selbsteinschätzung versus objektive Untersuchung in der Gesamtkohorte; MMSE=Minimal Mental State Examination

Die im Folgenden besprochenen Ergebnisse finden sich zur besseren Übersicht in Tabelle 24: Sechszwanzig von insgesamt 253 Probanden (10%), deren Leistung in der Konstruktiven Praxis auffällig war, gaben an, sich an **neuen Orten nicht mehr so gut zurecht** zu finden wie früher. Auch 11% der Probanden die unauffällig waren kreuzten diese Frage mit „ja“ an, bei einer Effektstärke von 0,01 und $p=0,746$ konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

„Ich habe das **Gefühl, langsamer zu denken** als früher“ sagten 85 (34%) von insgesamt 248 Probanden, deren Durchführung des TMT A zu den schlechtesten 25% gehörte. Aber auch 210 (28%) von 749 unauffälligen Probanden gaben hier eine subjektive Einschränkung an. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang bei $|\varphi|=0,059$ und $p=0,062$.

Immerhin 43,4% der Probanden (108 von 249), die durch ihre Leistung im TMT B der auffälligen Gruppe zugeordnet wurden, gaben auch selbst an, sich nicht mehr so gut **konzentrieren** zu können wie früher; 68% der unauffälligen Pro-

banden verneinten diese Frage. Der Test zeigte sich signifikant bei $p=0,002$ und eine Effektstärke von 0,1 wurde ermittelt.

Von 253 Probanden stimmten 194, also 77%, die mit ihrer Leistung in der Wortliste Savings in die Gruppe der auffälligen eingeteilt wurden, der Aussage „Oft fallen mir **Namen und Worte** nicht gleich ein“ zu. Aber auch 71% der übrigen Probanden gaben bei dieser Frage eine zustimmende Antwort, sodass $|\phi|$ hier 0,055 und p den Wert 0,08 annahm.

subjektive Einschätzung		objektive Untersuchung		ϕ - Koeffizient/ Signifikanz
Probandenfragen		auffällig	unauffällig	
		Konstruktive Praxis		
		auffällig	unauffällig	
An neuen Orten finde ich mich nicht mehr so gut zurecht wie früher	ja (Anzahl)	26	83	0,01/ $p=0,746$
	%	10,3%	11,0%	
	nein (Anzahl)	227	671	
	%	89,7%	89,0%	
		TMT A		
		auffällig	unauffällig	
Ich habe das Gefühl langsamer zu denken als früher	ja (Anzahl)	85	210	0,059/ $p=0,062$
	%	34,3%	28,0%	
	nein (Anzahl)	163	539	
	%	65,7%	72,0%	
		TMT B		
		auffällig	unauffällig	
Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie früher	ja (Anzahl)	108	242	0,100/ $p=0,002$
	%	43,4%	32,4%	
	nein (Anzahl)	141	506	
	%	56,6%	67,6%	
		Wortliste Savings		
		auffällig	unauffällig	
Oft fallen mir Namen und Worte nicht gleich ein	ja (Anzahl)	194	536	0,055/ $p=0,080$
	%	76,7%	71,0%	
	nein (Anzahl)	59	219	
	%	23,3%	29,0%	

Tabelle 24 Kognition: Vergleich Selbsteinschätzung versus objektive Untersuchung in der Gesamtkohorte, TMT=Trail Making Test

3.2.3.2 Vergleich Selbsteinschätzung und objektive Kognitionsleistung in MMSE, CERAD und TMT in den einzelnen Kohorten

Beim Vergleich der Selbsteinschätzung mit dem MMSE innerhalb der Einzelkohorten erklärten über 70% der unauffälligen Probanden in (fast) allen Kohorten, Probleme mit dem **Gedächtnis** zu haben. Ausgenommen davon war die Kontrollgruppe, in der es 65% der unauffälligen taten. Die meisten Probanden, deren MMSE-Score unterhalb des definierten Grenzwertes von 25 Punkten lag, befanden sich in der Depressionskohorte (4 Probanden). Die Effektstärke bewegte sich in allen Kohorten in einem Bereich zwischen $|\varphi|=0,04$ (Depression + Hyposmie-Kohorte) und 0,068 (Hyposmie-Kohorte), p lag jeweils weit über 0,05. Keiner der Probanden in der RBD- und der Depressions + RBD-Kohorte hatte einen pathologischen MMSE-Wert und alle Probanden in der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern gaben Probleme mit dem Gedächtnis an, $|\varphi|$ konnte deshalb nicht berechnet werden (vgl. Tabelle 25).

Kohorten	Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
	MMSE	Gedächtnis: alle die einmal ja sagen					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	3	100,0%	0	0,0%	,053	,203
	unauffällig	379	64,9%	205	35,1%		
Depression	auffällig	4	100,0%	0	0,0%	,055	,458
	unauffällig	159	87,8%	22	12,2%		
Hyposmie	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,068	,539
	unauffällig	58	72,5%	22	27,5%		
RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	26	74,3%	9	25,7%		
Dep+Hyp	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,040	,838
	unauffällig	24	96,0%	1	4,0%		
Dep+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	26	92,9%	2	7,1%		
Hyp+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,063	,797
	unauffällig	15	93,8%	1	6,3%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%		
	unauffällig	4	100,0%	0	0,0%		

Tabelle 25 Gedächtnis II: Vergleich Selbsteinschätzung versus MMSE in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, MMSE=Minimal Mental State Examination, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung;

Beim Vergleich der Selbsteinschätzung der Gedächtnisleistung mit der Wortliste Savings aus dem CERAD in den Einzelkohorten gaben in allen Kohorten mindestens 67% der auffälligen Probanden auch Probleme mit dem Gedächtnis an. In allen Einzelkohorten gaben über 70% der in der Wortliste Savings als unauffällig eingeteilten Probanden bei mindestens einer Frage zu Gedächtnisproblemen eine subjektive Einschränkung an; abgesehen von der Kontrollgruppe, in der 63% der unauffälligen Probanden Gedächtniseinschränkungen angaben. In der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern waren 2 von insgesamt 5 Probanden auffällig (siehe Tabelle 26).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke ϕ	Näherungs- weise Sig.
Kohorten	Wortliste Savings	Gedächtnis: alle die einmal ja sagen					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	101	72,7%	38	27,3%	,088	,033
	unauffällig	282	62,8%	167	37,2%		
Depression	auffällig	45	91,8%	4	8,2%	,069	,347
	unauffällig	118	86,8%	18	13,2%		
Hyposmie	auffällig	20	76,9%	6	23,1%	,063	,570
	unauffällig	39	70,9%	16	29,1%		
RBD	auffällig	5	71,4%	2	28,6%	,033	,847
	unauffällig	21	75,0%	7	25,0%		
Dep+Hyp	auffällig	9	100,0%	0	0,0%	,146	,458
	unauffällig	16	94,1%	1	5,9%		
Dep+RBD	auffällig	2	66,7%	1	33,3%	,352	,062
	unauffällig	24	96,0%	1	4,0%		
Hyp+RBD	auffällig	5	83,3%	1	16,7%	,339	,163
	unauffällig	11	100,0%	0	0,0%		
Dep+Hyp+ RBD	auffällig	2	100,0%	0	0,0%		
	unauffällig	3	100,0%	0	0,0%		

Tabelle 26 Gedächtnis III: Vergleich Selbsteinschätzung versus Wortliste Savings in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Auch beim Vergleich der Selbsteinschätzung zu Gedächtnisproblemen mit der konstruktiven Praxis Savings innerhalb der Einzelkohorten konnten keine signifikanten Zusammenhänge oder hohe Effektstärken gefunden werden. In jeder Kohorte war der prozentuale Anteil der „ja“- Sager, ob sie in der Gruppe der unauffälligen oder der auffälligen Probanden eingeteilt waren, fast gleich. Der Anteil der Probanden mit subjektiven Gedächtniseinbußen und auffälligen Wer-

ten in der konstruktive Praxis Savings Untersuchung lag in jeder Kohorte mindestens über 62%. Die größten Effektstärken zeigten sich in der Hyposmie + RBD-Kohorte und in der Depressions + Hypsomie-Kohorte mit $|\varphi|=0,161$ und $0,110$. In allen anderen Kohorten nahm $|\varphi|$ Werte $<0,1$ an (siehe Tabelle 27).

Kohorten	Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
	konstruktive Praxis Savings	Gedächtnis: alle die einmal ja sagen					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	82	62,1%	50	37,9%	,034	,409
	unauffällig	301	66,0%	155	34,0%		
Depression	auffällig	43	86,0%	7	14,0%	,040	,590
	unauffällig	120	88,9%	15	11,1%		
Hyposmie	auffällig	18	72,0%	7	28,0%	,013	,910
	unauffällig	41	73,2%	15	26,8%		
RBD	auffällig	5	71,4%	2	28,6%	,033	,847
	unauffällig	21	75,0%	7	25,0%		
Dep+Hyp	auffällig	6	100,0%	0	0,0%	,110	,576
	unauffällig	19	95,0%	1	5,0%		
Dep+RBD	auffällig	11	91,7%	1	8,3%	,040	,832
	unauffällig	15	93,8%	1	6,3%		
Hyp+RBD	auffällig	5	100,0%	0	0,0%	,161	,506
	unauffällig	11	91,7%	1	8,3%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%		
	unauffällig	4	100,0%	0	0,0%		

Tabelle 27 Gedächtnis IV: Vergleich Selbsteinschätzung versus konstruktive Praxis Savings in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, MMSE=Minimal Mental State Examination, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Beim Vergleich einer schlechten Leistung in der konstruktiven Praxis und der Frage „An neuen Orten finde ich mich nicht mehr so gut zurecht wie früher“ konnte in den Einzelkohorten nur ein signifikanter Zusammenhang in der Depressions + Hyposmie-Kohorte gefunden werden: 50% der Probanden (4 von 8), die schlecht in der konstruktiven Praxis abschnitten, bejahten diese Frage. In dieser Kohorte stimmten 95% der in der konstruktiven Praxis unauffälligen Probanden dieser Selbsteinschätzung nicht zu, es zeigte sich eine Effektstärke von $0,526$ und $p=0,006$. In den restlichen Kohorten verneinten mindestens 67% sowohl der Probanden, die in der konstruktiven Praxis Auffälligkeiten zeigten, als auch diejenigen ohne Auffälligkeiten in dieser Untersu-

chung die Frage nach einer schlechteren Orientierung an neuen Orten (s. Tabelle 28).

		Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
Kohorten	Konstruktive Praxis	An neuen Orten finde ich mich nicht mehr so gut zurecht wie früher						
		ja		nein				
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent			
Gesund	auffällig	11	6,9%	148	93,1%	,027	,507	
	unauffällig	25	5,5%	431	94,5%			
Depression	auffällig	6	13,6%	38	86,4%	,126	,080	
	unauffällig	39	26,4%	109	73,6%			
Hyposmie	auffällig	3	13,0%	20	87,0%	,144	,182	
	unauffällig	3	4,8%	60	95,2%			
RBD	auffällig	0	0,0%	6	100,0%	,239	,151	
	unauffällig	8	26,7%	22	73,3%			
Dep+Hyp	auffällig	4	50,0%	4	50,0%	,526	,006	
	unauffällig	1	5,3%	18	94,7%			
Dep+RBD	auffällig	1	20,0%	4	80,0%	,016	,932	
	unauffällig	5	21,7%	18	78,3%			
Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	5	100,0%	,219	,352	
	unauffällig	2	15,4%	11	84,6%			
Dep+Hyp+RBD	auffällig	1	33,3%	2	66,7%	,408	,361	
	unauffällig	0	0,0%	2	100,0%			

Tabelle 28 Orientierung: Vergleich Selbsteinschätzung versus Konstruktive Praxis in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Auch innerhalb der Einzelkohorten konnte keine signifikante Übereinstimmung zwischen dem TMT A und der Aussage „**Ich habe das Gefühl langsamer zu denken als früher**“ gefunden werden. Die Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern und die Depressions + RBD-Kohorte wiesen relativ hohe Effektstärken bei $|\varphi|=0,408$ bzw. $|\varphi|=0,243$ auf. In diesen Kohorten hatten alle Probanden, die im TMT A auffällig waren, auch eine subjektive Einschränkung angegeben. Der Anteil der Probanden, die eine subjektive Einschränkung trotz unauffälligem TMT A angaben, betrug jedoch 74% bzw. 50%, der Zusammenhang war somit nicht signifikant. (vergleiche Tabelle 29).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke φ	Näherungs- weise Sig.
Kohorten	TMT A	Ich habe das Gefühl langsamer zu denken als früher					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	38	25,5%	111	74,5%	,069	,090
	unauffällig	88	19,0%	374	81,0%		
Depression	auffällig	23	46,0%	27	54,0%	,010	,894
	unauffällig	65	47,1%	73	52,9%		
Hyposmie	auffällig	8	33,3%	16	66,7%	,125	,247
	unauffällig	13	21,3%	48	78,7%		
RBD	auffällig	3	37,5%	5	62,5%	,071	,674
	unauffällig	8	29,6%	19	70,4%		
Dep+Hyp	auffällig	6	85,7%	1	14,3%	,239	,214
	unauffällig	12	60,0%	8	40,0%		
Dep+RBD	auffällig	5	100,0%	0	0,0%	,243	,198
	unauffällig	17	73,9%	6	26,1%		
Hyp+RBD	auffällig	1	25,0%	3	75,0%	,094	,688
	unauffällig	5	35,7%	9	64,3%		
Dep+Hyp+ RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,408	,361
	unauffällig	2	50,0%	2	50,0%		

Tabelle 29 Verlangsamtes Denken: Vergleich Selbsteinschätzung versus TMT A in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, TMT=Trail Making Test

Der Aussage „Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie früher“ stimmten in allen Depressionskohorten mindestens 57% der Probanden zu, egal ob sie im TMT B der auffälligen oder der unauffälliger Gruppe zugeteilt waren. In allen anderen Kohorten kreuzten mindestens 50% der Probanden diese Aussage mit „nein“ an, sowohl die laut TMT B auffälligen als auch die unauffälligen (siehe Tabelle 30).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke ϕ	Näherungs- weise Sig.
Kohorten	TMT B	Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie früher					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	46	32,2%	97	67,8%	,094	,020
	unauffällig	106	22,6%	364	77,4%		
Depression	auffällig	36	66,7%	18	33,3%	,091	,214
	unauffällig	75	56,8%	57	43,2%		
Hyposmie	auffällig	7	30,4%	16	69,6%	,046	,670
	unauffällig	16	25,8%	46	74,2%		
RBD	auffällig	3	50,0%	3	50,0%	,121	,474
	unauffällig	10	34,5%	19	65,5%		
Dep+Hyp	auffällig	6	75,0%	2	25,0%	,115	,551
	unauffällig	12	63,2%	7	36,8%		
Dep+RBD	auffällig	8	80,0%	2	20,0%	,026	,891
	unauffällig	14	77,8%	4	22,2%		
Hyp+RBD	auffällig	1	25,0%	3	75,0%	,152	,518
	unauffällig	6	42,9%	8	57,1%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,250	,576
	unauffällig	3	75,0%	1	25,0%		

Tabelle 30 Konzentration: Vergleich Selbsteinschätzung versus TMT B in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, TMT=Trail Making Test

Auch innerhalb der Einzelkohorten konnte keine signifikante Interaktion zwischen der Aussage „Oft fallen mir Namen und Worte nicht gleich ein“ und der Wortliste Savings gefunden werden. Der relative Anteil der Probanden, die dieser Frage zustimmten, während ihre Leistung im Wortliste Savings unauffällig war, betrug in jeder Kohorte mindestens 65%. In der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern hatte keiner der Probanden diese Frage mit „nein“ beantwortet. Nur in der RBD- und in der Depressions + Hyposmie-Kohorte nahm $|\phi|$ mit 0,244 und 0,191 Werte $>0,1$ an (vergleiche Tabelle 31).

		Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke ϕ	Näherungs- weise Sig.
Kohorten	Wortliste Savings	Oft fallen mir Namen und Worte nicht gleich ein						
		ja		nein				
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent			
Gesund	auffällig	107	73,3%	39	26,7%	,074	,066	
	unauffällig	304	65,1%	163	34,9%			
Depression	auffällig	42	82,4%	9	17,6%	,025	,732	
	unauffällig	113	80,1%	28	19,9%			
Hyposmie	auffällig	20	74,1%	7	25,9%	,053	,621	
	unauffällig	42	68,9%	19	31,1%			
RBD	auffällig	5	62,5%	3	37,5%	,244	,143	
	unauffällig	24	85,7%	4	14,3%			
Dep+Hyp	auffällig	9	100,0%	0	0,0%	,191	,312	
	unauffällig	17	89,5%	2	10,5%			
Dep+RBD	auffällig	3	100,0%	0	0,0%	,096	,611	
	unauffällig	23	92,0%	2	8,0%			
Hyp+RBD	auffällig	6	85,7%	1	14,3%	,081	,732	
	unauffällig	10	90,9%	1	9,1%			
Dep+Hyp+ RBD	auffällig	2	100,0%	0	0,0%			
	unauffällig	3	100,0%	0	0,0%			

Tabelle 31 Wörter- und Namensgedächtnis: Vergleich Selbsteinschätzung versus Wortliste Savings in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

3.2.4 Depression

3.2.4.1 Vergleich Selbsteinschätzung und Antworten des BDI-II in der Gesamtkohorte

Zu den im Folgenden beschriebenen Ergebnissen siehe Tabelle 32: Von den 173 Probanden, deren BDI-II Score über dem definierten Grenzwert von 11 Punkten Score auffällig waren⁹⁷, gaben 123 (71%) an, oft eine etwas **gedrückte Stimmung** zu haben. Von den 829 unauffälligen Probanden verneinten 88%, also 728 Probanden, diese Frage. Die korrekte Selbsteinschätzung bzgl. der gedrückten Stimmung zeigte einen signifikanten Zusammenhang bei $|\phi|=0,531$ und $p<0,001$.

Auch die Frage „Mir fällt es oft schwer, **neue Dinge in Angriff** zu nehmen“, kreuzten 65% der Probanden oberhalb des BDI-II-Grenzwertes mit „ja“ an. Hier

stimmte die Probandenfrage mit einem pathologischen BDI-II überein, die Effektstärke betrug 0,451 und p war $<0,001$.

„Mir fällt es schwerer als früher, meinen **Alltag zu bewältigen**“ behaupteten 61% der Probanden mit pathologischem BDI-II-Wert; 89% derer, die im BDI-II einen Score <11 hatten, kreuzten diese Frage mit „nein“ an. Hier zeigte sich erneut eine signifikante Übereinstimmung bei $p<0,001$ mit $|\phi|=0,476$.

Achtundsechzig Prozent der Probanden, deren Werte oberhalb des BDI-II-Grenzwertes lagen, stimmten der Aussage, das Gefühl zu haben **langsamer zu denken** als früher, zu. 79% der unauffälligen Probanden verneinten diese Frage. Beide Aussagen zeigten eine konsistente Übereinstimmung bei einer Effektstärke von 0,391 und $p<0,001$.

subjektive Einschätzung Probandenfragen		objektive Untersuchung		ϕ -Koeffizient/ Signifikanz
		auffällig	unauffällig	
Meine Stimmung ist oft etwas gedrückt	ja (Anzahl)	123	103	0,531/ $p<0,001$
	%	71,1%	12,4%	
	nein (Anzahl)	50	726	
	%	28,9%	87,6%	
Mir fällt es oft schwer, neue Dinge in Angriff zu nehmen	ja (Anzahl)	113	122	0,451/ $p<0,001$
	%	65,3%	14,8%	
	nein (Anzahl)	60	705	
	%	34,7%	85,2%	
Mir fällt es schwerer als früher, meinen Alltag zu bewältigen	ja (Anzahl)	105	91	0,476/ $p<0,001$
	%	61,0%	10,9%	
	nein (Anzahl)	67	742	
	%	39,0%	89,1%	
Ich habe das Gefühl langsamer zu denken als früher	ja (Anzahl)	118	176	0,391 / $p<0,001$
	%	68,6%	21,4%	
	nein (Anzahl)	54	647	
	%	31,4%	78,6%	
Ich kann nicht mehr so gut konzentrieren wie früher	ja (Anzahl)	131	219	0,390/ $p<0,001$
	%	75,7%	26,6%	
	nein (Anzahl)	42	603	
	%	24,3%	73,4%	

Tabelle 32 Depression: Vergleich Selbsteinschätzung versus BDI-II in der Gesamtkohorte, BDI=Becks Depressions Inventar-II

Die letzte Frage zu Depressionssymptomen, „Ich kann mich nicht mehr so gut **konzentrieren** wie früher“ deckte sich signifikant mit einem pathologischen BDI-II Ergebnis: 131 (76%) von 173 auffälligen Probanden gaben eine subjektivi-

ve Einschränkung an, von den 822 unauffälligen sagten 603 (73%) dass dem nicht so sei. $|\varphi|$ betrug 0,39.

Zusammengefasst waren alle Fragen zu depressiven Symptomen konsistent mit dem BDI-II (siehe Tabelle 32 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Probanden mit einem pathologischen BDI-II-Score hatten signifikant häufiger die oben beschriebenen Fragen zu Symptomen der depressiven Stimmung mit „Ja“ beantwortet. Die Prozentwerte der „richtig“ Wahrnehmenden betragen zwischen 61-76%.

3.2.4.2 Vergleich Selbsteinschätzung und Antworten des BDI-II in den einzelnen Kohorten

Analog zur Gesamtkohorte deckte sich auch in den meisten Einzelkohorten die Frage „Meine Stimmung ist oft etwas gedrückt“ signifikant mit einem BDI-II-Wert über dem definierten Grenzwert. Am größten war der Zusammenhang einer korrekten Selbsteinschätzung in der RBD- und der Hyposmie-Kohorte, die Effektstärke betrug hier 0,636 bzw. 0,578 bei $p < 0,001$. Die geringste, aber immer noch signifikante Übereinstimmung ($p < 0,001$) zeigte sich in der Kontrollgruppe bei $|\varphi| = 0,284$. Um diese Effektstärke zu verdeutlichen, können die jeweiligen prozentualen Anteile der subjektiv richtig bzw. falsch eingeschätzten Personen gegenübergestellt werden (siehe Tabelle 33). Beispielsweise stimmten in der Depressionskohorte 87% der als objektiv auffällig definierten Probanden dieser subjektiven Erhebung zu, wobei 92% der Probanden der als objektiv unauffällig definierten Kontrollgruppe diese Frage verneinten. Kein signifikanter Zusammenhang zeigte sich in der Hyposmie + RBD-Kohorte und in der Kohorte mit 3 Prodromalmarkern, die Effektstärke betrug hier allerdings nur 0,108 bei $p = 0,645$ bzw. 0,167 bei $p = 0,709$ (siehe Tabelle 33).

	Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
Kohorten	BDI	Meine Stimmung ist oft etwas gedrückt					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	21	40,4%	31	59,6%	,284	p<0,001
	unauffällig	47	8,4%	515	91,6%		
Depression	auffällig	66	86,8%	10	13,2%	,528	p<0,001
	unauffällig	37	33,3%	74	66,7%		
Hyposmie	auffällig	5	83,3%	1	16,7%	,578	p<0,001
	unauffällig	6	7,5%	74	92,5%		
RBD	auffällig	2	66,7%	1	33,3%	,636	p<0,001
	unauffällig	1	3,0%	32	97,0%		
Dep+Hyp	auffällig	13	92,9%	1	7,1%	,535	,005
	unauffällig	6	42,9%	8	57,1%		
Dep+RBD	auffällig	14	77,8%	4	22,2%	,559	,003
	unauffällig	2	20,0%	8	80,0%		
Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	1	100,0%	,108	,645
	unauffällig	3	17,6%	14	82,4%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	2	66,7%	1	33,3%	,167	,709
	unauffällig	1	50,0%	1	50,0%		

Tabelle 33 Gedrückte Stimmung: Vergleich Selbsteinschätzung versus BDI-II in den einzelnen Kohorten, BDI=Becks Depressions Inventar-II, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die Aussage „Mir fällt es oft schwer, neue Dinge in Angriff zu nehmen“ deckte sich in der Gesamtkohorte signifikant mit den Ergebnissen zum pathologischen BDI-II-Score. Insbesondere in allen Depressionskohorten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit $|\varphi|_{\text{Dep}}=0,420$, $|\varphi|_{\text{Dep+Hyp}}=0,433$ und $|\varphi|_{\text{Dep+RBD}}=0,445$. (siehe Tabelle 34). Beispielsweise stimmten in der Depressionskohorte 72% der als objektiv auffällig eingeteilten Probanden dieser subjektiven Erhebung zu. Neunzig Prozent der als objektiv unauffällig definierten Probanden der Kontrollgruppe verneinten diese Frage. In der Kontrollgruppe und der Hyposmiekohorte war der Zusammenhang noch geringer ($|\varphi|_{\text{Kon}}=0,285$; $|\varphi|_{\text{Hyp}}=0,266$), da beispielsweise auch 56% bzw. 50% der objektiv auffälligen dies subjektiv nicht angegeben hatten. In der RBD- und der Hyposmie + RBD-Kohorte waren nur 3 von 35 bzw. 1 von 18 Probanden im BDI-II auffällig; entsprechend war die Selbsteinschätzung nicht signifikant. In der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern gaben alle 3 im BDI-II auffälligen Probanden auch eine subjektive Einschränkung an ($|\varphi|=0,612$; $p>0,05$; siehe Tabelle 34).

	Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung					
Kohorten	BDI	Mir fällt es oft schwer, neue Dinge in Angriff zu nehmen				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	23	44,2%	29	55,8%	,285	p<0,001
	unauffällig	56	10,0%	506	90,0%		
Depression	auffällig	55	72,4%	21	27,6%	,420	p<0,001
	unauffällig	33	29,7%	78	70,3%		
Hyposmie	auffällig	3	50,0%	3	50,0%	,266	,014
	unauffällig	10	12,7%	69	87,3%		
RBD	auffällig	2	66,7%	1	33,3%	,287	,090
	unauffällig	7	21,9%	25	78,1%		
Dep+Hyp	auffällig	11	78,6%	3	21,4%	,433	,022
	unauffällig	5	35,7%	9	64,3%		
Dep+RBD	auffällig	15	83,3%	3	16,7%	,445	,019
	unauffällig	4	40,0%	6	60,0%		
Hyp+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,304	,197
	unauffällig	6	35,3%	11	64,7%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	3	100,0%	0	0,0%	,612	,171
	unauffällig	1	50,0%	1	50,0%		

Tabelle 34 Antrieb: Vergleich Selbsteinschätzung versus BDI-II in den einzelnen Kohorten, BDI=Becks Depressions Inventar-II, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Ein BDI-II Score oberhalb des Grenzwertes stimmte auch in der Mehrheit der Subgruppen signifikant mit der Aussage „Mir fällt es schwerer als früher, meinen Alltag zu bewältigen“ überein. Am stärksten zeigte sich der Zusammenhang in der Depression + RBD-Kohorte bei $|\varphi|=0,71$ ($p<0,001$). Dreiundachtzig Prozent der als objektiv auffällig definierten Probanden dieser Kohorte hatten eine subjektive Einschränkung angegeben. Die geringste noch signifikante Übereinstimmung zeigte sich in der Kontrollgruppe bei $|\varphi|=0,33$. In der RBD-, der Depression + Hyposmie-Kohorte und in der Kohorte mit 3 Prodromalmarkern war kein statistisch signifikanter Zusammenhang bei Effektstärken von $|\varphi|=0,132$, $|\varphi|=0,298$ und $|\varphi|=0,167$ zu finden (vergleiche auch Tabelle 35).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke ϕ	Näherungs- weise Sig.
Kohorten	BDI	Mir fällt es schwerer als früher, meinen Alltag zu bewältigen					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	23	45,1%	28	54,9%	,330	p<0,001
	unauffällig	44	7,8%	521	92,2%		
Depression	auffällig	53	69,7%	23	30,3%	,420	p<0,001
	unauffällig	31	27,2%	83	72,8%		
Hyposmie	auffällig	3	50,0%	3	50,0%	,419	p<0,001
	unauffällig	4	5,1%	75	94,9%		
RBD	auffällig	1	33,3%	2	66,7%	,132	,436
	unauffällig	5	15,6%	27	84,4%		
Dep+Hyp	auffällig	7	50,0%	7	50,0%	,298	,115
	unauffällig	3	21,4%	11	78,6%		
Dep+RBD	auffällig	15	83,3%	3	16,7%	,710	p<0,001
	unauffällig	1	10,0%	9	90,0%		
Hyp+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,542	,021
	unauffällig	2	11,8%	15	88,2%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	2	66,7%	1	33,3%	,167	,709
	unauffällig	1	50,0%	1	50,0%		

Tabelle 35 Alltagsbewältigung: Vergleich Selbsteinschätzung versus BDI-II in den einzelnen Kohorten, BDI=Becks Depressions Inventar-II, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die Aussage „Ich habe das Gefühl langsamer zu denken als früher“ deckte sich nur in 3 Kohorten signifikant mit dem pathologischen BDI-II-Score: In der Hyposmie-Kohorte gaben 83% der Probanden, die einen BDI-II-Wert oberhalb des definierten Grenzwerts erreichten, eine zustimmende Antwort, während 80% derer, die im BDI-II weniger als 11 Punkte hatten, diese Frage auch verneinten. $|\phi|$ war 0,375 ($p=0,001$). Auch in der Kontrollgruppe und in der Depressions-Kohorte zeigte sich eine signifikante Übereinstimmung, hier betrug die Effektstärke jeweils 0,340 bzw. 0,289 und $p<0,001$.

In den Kohorten mit zwei Prodromalmarkern lag $|\phi|$ zwischen 0,367 (Depressions + Hyposmie-Kohorte) und 0,337 (Depressions + RBD-Kohorte). In der RBD-Kohorte betrug der Zusammenhang 0,207 und am geringsten war er in der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern bei 0,167, p nahm in diesen Kohorten Werte $>0,05$ an (siehe Tabelle 36).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke ϕ	Näherungs- weise Sig.
Kohorten	BDI	Ich habe das Gefühl langsamer zu denken als früher					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	34	65,4%	18	34,6%	,340	p<0,001
	unauffällig	91	16,3%	467	83,7%		
Depression	auffällig	49	64,5%	27	35,5%	,289	p<0,001
	unauffällig	39	35,1%	72	64,9%		
Hyposmie	auffällig	5	83,3%	1	16,7%	,375	,001
	unauffällig	16	20,3%	63	79,7%		
RBD	auffällig	0	0,0%	3	100,0%	,207	,220
	unauffällig	11	34,4%	21	65,6%		
Dep+Hyp	auffällig	11	84,6%	2	15,4%	,367	,057
	unauffällig	7	50,0%	7	50,0%		
Dep+RBD	auffällig	16	88,9%	2	11,1%	,337	,074
	unauffällig	6	60,0%	4	40,0%		
Hyp+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,343	,146
	unauffällig	5	29,4%	12	70,6%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	2	66,7%	1	33,3%	,167	,709
	unauffällig	1	50,0%	1	50,0%		

Tabelle 36 Verlangsamtes Denken: Vergleich Selbsteinschätzung versus BDI-II in den einzelnen Kohorten, BDI=Becks Depressions Inventar-II, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Verglichen mit der Gesamtkohorte zeigte sich auch in der Mehrheit der Subgruppen eine signifikante Beziehung zwischen der hohen BDI-II-Punktezahl und der Aussage „Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie früher“. Wie bereits in der Frage „Mir fällt es schwerer als früher, neue Dinge in Angriff zu nehmen“, zeigte sich auch hier in allen Kohorten mit depressiven Probanden die höchste Übereinstimmung: $|\phi|$ betrug hier 0,413 (Depressions-Kohorte, $p<0,001$), 0,577 (Depression + Hyposmie-Kohorte, $p=0,003$) und 0,519 (Depression + RBD-Kohorte, $p=0,006$). Jeweils 84%, 93% und 95% der objektiv auffällig definierten Probanden hatten der subjektiven Einschränkung zugestimmt. Auch in der Hyposmie-Kohorte und der Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit einer Effektstärke von 0,246 und 0,232. Die verbliebenen 3 Kohorten zeigten keine signifikante Übereinstimmung bei Effektstärken zwischen 0,408 (Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern) und 0,235 (RBD-Kohorte; vergleiche Tabelle 37).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
Kohorten	BDI	Ich kann nicht mehr so gut konzentrieren wie früher					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	30	57,7%	22	42,3%	,232	p<0,001
	unauffällig	122	21,8%	438	78,2%		
Depression	auffällig	64	84,2%	12	15,8%	,413	p<0,001
	unauffällig	47	43,1%	62	56,9%		
Hyposmie	auffällig	4	66,7%	2	33,3%	,246	,023
	unauffällig	19	24,1%	60	75,9%		
RBD	auffällig	0	0,0%	3	100,0%	,235	,164
	unauffällig	13	40,6%	19	59,4%		
Dep+Hyp	auffällig	13	92,9%	1	7,1%	,577	,003
	unauffällig	5	38,5%	8	61,5%		
Dep+RBD	auffällig	17	94,4%	1	5,6%	,519	,006
	unauffällig	5	50,0%	5	50,0%		
Hyp+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,304	,197
	unauffällig	6	35,3%	11	64,7%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	2	66,7%	1	33,3%	,408	,361
	unauffällig	2	100,0%	0	0,0%		

Tabelle 37 Konzentration: Vergleich Selbsteinschätzung versus BDI-II in den einzelnen Kohorten, BDI=Becks Depressions Inventar-II, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung

3.2.5 RBD

3.2.5.1 Vergleich Selbsteinschätzung und Antworten des RBDSQ in der Gesamtkohorte

Es zeigte sich bei allen Probandenfragen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Selbsteinschätzung von Schlafproblemen im Vergleich mit dem RBDSQ ($p < 0,001$). Die höchsten Effektstärken $> 0,5$ fanden sich bei der Aussage „ich rede oder schreie im Schlaf“ mit $|\varphi| = 0,654$ und „bei nächtlichem Erwachen kann ich schlecht wieder einschlafen“ mit $|\varphi| = 0,529$.

„Ich habe häufig Probleme beim Einschlafen“ sagten 46% der als objektiv auffällig definierten Probanden, 92% der objektiv unauffälligen verneinten diese Aussage. Es zeigte sich ein Zusammenhang von $|\varphi| = 0,438$.

Bei der Aussage „bei nächtlichem Erwachen kann ich schlecht wieder einschlafen“, kreuzten 70% der Probanden mit pathologischem RBDSQ 9 „ja“ an. Die Effektstärke betrug 0,529 und p war $< 0,001$.

subjektive Einschätzung		RBDSQ		ϕ -Koeffizient/ Signifikanz
Probandenfragen		auffällig	unauffällig	
		RBDSQ 9		
		auffällig	unauffällig	
Ich habe häufig Probleme beim Einschlafen	ja (Anzahl)	139	57	0,438/ p<0,001
	%	46,2%	8,2%	
	nein (Anzahl)	162	634	
	%	53,8%	91,8%	
Bei nächtlichem Erwachen kann ich schlecht wieder Einschlafen	ja (Anzahl)	216	116	0,529/ p<0,001
	%	71,1%	16,9%	
	nein (Anzahl)	88	572	
	%	28,9%	83,1%	
		RBDSQ 6.1		
		auffällig	unauffällig	
Ich rede oder schreie im Schlaf	ja (Anzahl)	77	10	0,654/ p<0,001
	%	53,8%	1,2%	
	nein (Anzahl)	66	838	
	%	46,2%	98,8%	
		RBDSQ 2		
		auffällig	unauffällig	
Ich habe oft Alpträume	ja (Anzahl)	36	35	0,394/ p<0,001
	%	38,7%	3,8%	
	nein (Anzahl)	57	878	
	%	61,3%	96,2%	
		RBDSQ 1		
		auffällig	unauffällig	
Ich habe oft lebhaftere Träume	ja (Anzahl)	206	12	0,390/ p<0,001
	%	64,8%	1,8%	
	nein (Anzahl)	112	673	
	%	35,2%	98,2%	
		RBDSQ 3 - 7		
		auffällig	unauffällig	
Ich schlage in der Nacht oft um mich	ja (Anzahl)	33	1	0,244/ p<0,001
	%	9,6%	,2%	
	nein (Anzahl)	310	595	
	%	90,4%	99,8%	

Tabelle 38 RBD: Vergleich Selbsteinschätzung versus Antworten des RBDSQ in der Gesamtkohorte, RBDSQ=Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

„Ich rede oder schreie im Schlaf“ behaupteten lediglich 54% der als objektiv auffällig definierten Probanden, 99% der als objektiv unauffällig definierten Probanden verneinten diese Aussage. $|\phi|$ betrug somit 0,654.

Neununddreißig Prozent der Probanden, die pathologische Werte im RBDSQ 2 hatten, stimmten der Aussage zu, dass sie Item **häufig Alpträume** hätten. Sechsendneunzig Prozent der unauffälligen Probanden verneinten diese Frage. Es zeigte sich eine Effektstärke von 0,394 und $p < 0,001$.

„**Ich habe oft lebhafte Träume**“ deckte sich signifikant mit einem als objektiv auffällig definierten RBDSQ: 65% der im RBDSQ 1 auffälligen Probanden stimmten dieser Aussage zu, 98% der unauffälligen Probanden kreuzten die Frage mit „nein“ an. $|\varphi|$ betrug 0,390 ($p < 0,001$).

Bei der letzte Frage zu RBD, „**Ich schlage in der Nacht oft um mich**“ stimmten 10% der als objektiv auffällig definierten Probanden dieser Aussage zu, da fast 100% der objektiv unauffälligen Probanden dies verneinten zeigte sich dennoch eine signifikante Übereinstimmung bei $|\varphi| = 0,244$ (s. Tabelle 38).

3.2.5.2 Vergleich Selbsteinschätzung und Antworten des RBDSQ in den einzelnen Kohorten

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse sind auch in Tabelle 39 dargestellt. Wie bereits in der Gesamtkohorte zeigte sich auch in fast allen einzelnen Kohorten ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aussage „**Ich habe häufig Probleme beim Einschlafen**“ und einem RBDSQ-Score oberhalb des definierten Grenzwertes. Der stärkste Zusammenhang zeigte sich in der Depressions + Hyposmie-Kohorte mit $|\varphi| = 0,478$. Vierundvierzig Prozent der Probanden mit auffälligem RBDSQ stimmten dieser Aussage zu, 95% der Probanden mit unauffälligem RBDSQ verneinten diese Aussage. Auch in der Depressions-, der RBD- und der Depressions + RBD-Kohorte betrug die Effektstärke Werte $> 0,4$. In der Kontrollgruppe lag $|\varphi|$ bei 0,373, den kleinsten Wert nahm $|\varphi|$ in der Hyposmiekohorte mit 0,368 an. Alle Probanden der Kohorte mit 3 Prodromalmarkern hatten pathologische Werte im RBDSQ, deshalb konnte $|\varphi|$ hier nicht berechnet werden. 2 von 5 Probanden in dieser Kohorte hatten eine subjektive Einschränkung angegeben.

Auch bei der Frage „**bei nächtlichem Erwachen kann ich schlecht wieder einschlafen**“ zeigte sich analog zur Gesamtkohorte in den meisten Kohorten eine signifikante Übereinstimmung mit dem RBDSQ. In der Depressionskohor-

te, der Hyposmie + RBD-Kohorte und in der Kontrollgruppe lag die Effektstärke $>0,5$. Achtzig Prozent, 89% bzw. 70% der Probanden mit pathologischem RBDSQ hatten dieser Aussage zugestimmt. In der Hyposmie-, der Depressions + Hyposmie- und der Depressions + RBD-Kohorte betrug der Zusammenhang zwischen 0,478 und 0,386. Nur in der RBD-Kohorte war $p > 0,05$, in dieser Kohorte zeigte sich auch die geringste Effektstärke mit $|\varphi| = 0,289$. In der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern hatten auch bei dieser Untersuchung alle Probanden pathologische RBDSQ-Werte, 3 von 5 hatten eine subjektive Einschränkung bejaht.

Die Aussage „**Ich rede oder schreie im Schlaf**“ hatte von allen Selbsteinschätzungen zur RBD in der Gesamtkohorte den stärksten signifikanten Zusammenhang mit einem pathologischen RBDSQ gezeigt, auch in fast allen Einzelkohorten zeigte sich eine konsistente Übereinstimmung. Mit Ausnahme der Hyposmie + RBD-Kohorte hatten mindestens 95% der Probanden sämtlicher Kohorten mit unauffälligem RBDSQ diese Fragestellung verneint. Allein in der Hyposmie + RBD-Kohorte war p nicht signifikant bei $|\varphi| = 0,396$. In der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern lag der Zusammenhang bei 1 (s. Tabelle 39).

RBDSQ			Kohorten															
			Gesund		Depression		Hyposmie		RBD		Dep+Hyp		Dep+RBD		Hyp+RBD		D+H+RBD	
			+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Ich habe häufig Probleme beim Einschlafen	ja	Anzahl	51	33	54	16	7	4	7	1	4	1	12	2	2	0	2	0
		%	38,1	7	60,7	16,2	35	6	38,9	5,6	44	5,3	66,7	22,2	25	0	40	0
	nein	Anzahl	83	438	35	83	13	63	11	17	5	18	6	7	6	8	3	0
		%	61,9	93	39,3	83,8	65	94	61,1	94,4	56	95	33,3	77,8	75	100	60	0
			$ \varphi $,373		,460		,368		,401		,478		,419		,378		
		Sig. p	$p < 0,001$,011		,029		,131									
Bei nächtlichem Erwachen kann ich schlecht wieder einschlafen	ja	Anzahl	95	69	71	25	12	9	9	4	6	5	16	4	4	0	3	0
		%	69,9	14,6	79,8	25,5	60	13,8	50	22,2	67	26	88,9	44,4	44,4	0	60	0
	nein	Anzahl	41	402	18	73	8	56	9	14	3	14	2	5	5	8	2	0
		%	30,1	85,4	20,2	74,5	40	86,2	50	77,8	33	73	11,1	55,6	55,6	100	40	0
			$ \varphi $,518		,542		,454		,289		,386		,478		,523		
		Sig. p	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$,083		,041		,013		,031			
Ich rede oder schreie im Schlaf	ja	Anzahl	17	2	13	4	3	2	16	0	4	1	10	0	10	1	4	0
		%	38,6	0,4	46,4	2,6	33,3	2,7	76,2	0	80	5	55,6	0	71,4	25	100	0
	nein	Anzahl	27	566	15	152	6	73	5	15	1	19	8	9	4	3	0	1
		%	61,4	99,6	53,6	97,4	66,7	97,3	23,8	100	20	95	44,4	100	28,6	75	0	100
			$ \varphi $,570		,544		,401		,756		,750		,542		,396		1,000
		Sig. p	$p < 0,001$,005		,093		,025									

Tabelle 39 RBD 1. Teil: Vergleich Selbsteinschätzung versus Antworten des RBDSQ in den einzelnen Kohorten; + steht für „auffällige Untersuchung“ und – für „unauffällige Untersuchung“, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, RBDSQ=Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

Während in der Gesamtkohorte die Aussage „**ich habe oft Alpträume**“ signifikant mit einem pathologischen RBDSQ-Score übereinstimmte, zeigte sich vor allem in der Depressions + Hyposmie- und der Hyposmie + RBD-Kohorte ein signifikanter Zusammenhang bei $|\varphi|=0,659$ bzw. $|\varphi|=0,564$. Hundert Prozent bzw. 55% der Probanden dieser Kohorten mit als objektiv auffällig definiertem RBDSQ stimmten dieser Aussage zu, 87% bzw. 100% der objektiv unauffälligen verneinten diese Frage. Auch in der Depressions- und der RBD-Kohorte war $p<0,05$ mit Effektstärken von 0,452 und 0,356. Alle 5 Probanden der Kohorte mit 3 Prodromalmarkern hatten in der Selbsteinschätzung eine Einschränkung angegeben.

Analog zur Gesamtkohorte war auch in allen Kohorten die Übereinstimmung zwischen der Aussage „**ich habe oft lebhaft Träume**“ und einem pathologischen RBDSQ konsistent. Der größte Zusammenhang zeigte sich in der Depressions + Hyposmie-Kohorte mit $|\varphi|=0,92$, 100% (3 von 3) der Probanden mit pathologischem RBDSQ-Wert stimmten dieser Aussage zu, 87% der Probanden mit unauffälligem RBDSQ kreuzten diese Frage mit „nein“ an. Die geringste Effektstärke betrug in der Hyposmie + RBD-Kohorte 0,57. In den übrigen Kohorten lag $|\varphi|>0,631$. Auch bei dieser Frage hatten alle Probanden der Kohorte mit 3 Prodromalmarkern der Selbsteinschätzung zugestimmt.

In der letzten Frage zum Schlafverhalten („**ich schlage in der Nacht oft um mich**“) hatte sich in der Gesamtkohorte, verglichen mit den anderen Fragen zum Schlafverhalten, die geringste Effektstärke gezeigt. In den einzelnen Kohorten konnte in keiner Kohorte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden: abgesehen von der Hyposmie+ RBD- Kohorte und der Kohorte mit 3 Prodromalmarkern hatten in den übrigen Kohorten mindestens 74% der Probanden, die einen auffälligen RBDSQ-Score zeigten, diese Aussage verneint.

In der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern hatten 3 von 5 Probanden die Frage zur Selbsteinschätzung verneint (siehe Tabelle 40).

RBDSQ		Kohorten																
		Gesund		Depression		Hyposmie		RBD		Dep+Hyp		Dep+RBD		Hyp+RBD		D+H+RBD		
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
Ich habe oft Alpträume	ja	Anzahl	2	14	9	11	0	1	7	3	3	3	4	3	6	0	5	0
		%	6,9	2,4	56,3	6,3	0	1,3	46,7	14,3	100	13	50	15,8	54,5	0	100	0
	nein	Anzahl	27	575	7	163	6	79	8	18	0	20	4	16	5	7	0	0
		%	93,1	97,6	43,8	93,7	100	98,8	53,3	85,7	0	87	50	84,2	45,5	100	0	0
		φ	,060		,452		,030		,356		,659		,356		,564			
		Sig. p	,135		p < 0,001		,783		,032		,001		,064		,017			
Ich habe oft lebhaftere Träume	ja	Anzahl	84	6	50	5	11	1	20	0	9	0	14	0	13	0	5	0
		%	56,8	1,3	68,5	4,3	52,4	1,5	74,1	0	90	0	77,8	0	81,3	0	100	0
	nein	Anzahl	64	459	23	112	10	65	7	9	1	16	4	10	3	2	0	0
		%	43,2	98,7	31,5	95,7	47,6	98,5	25,9	100	10	100	22,2	100	18,8	100	0	0
		φ	,671		,689		,631		,645		,920		,745		,570			
		Sig. p	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		,016			
Ich schlage in der Nacht oft um mich	ja	Anzahl	3	1	2	0	1	0	8	0	1	0	6	0	10	0	2	0
		%	1,8	0,2	3,1	0	4,3	0	25,8	0	10	0	22,2	0	58,8	0	40	0
	nein	Anzahl	162	406	63	113	22	63	23	0	9	13	21	0	7	0	3	0
		%	98,2	99,8	96,9	100	95,7	100	74,2	0	90	100	77,8	0	41,2	0	60	0
		φ	,085		,141		,180				,243							
		Sig. p	,041		,061		,096				,244							

Tabelle 40 RBD 2. Teil: Vergleich Selbsteinschätzung versus Antworten des RBDSQ in den einzelnen Kohorten; + steht für „auffällige Untersuchung“ und – für „unauffällige Untersuchung“ , Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, RBDSQ=Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

3.2.6 Autonome Dysfunktion

3.2.6.1 Vergleich Selbsteinschätzung und Antworten des UMSARS zu autonomen Symptomen in der Gesamtkohorte

Die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Ergebnisse sind auch in Tabelle 41 und Tabelle 42 dargestellt.

Von den 19 Probanden, die im UMSARS 4 auffällig waren, erklärten 17, **häufig Verstopfung** zu haben. Unter den 965 Probanden, die im UMSARS 4 keine Probleme angaben, hatten 901, also 93%, die Frage nach häufiger Verstopfung verneint. Der Zusammenhang betrug 0,415 und $p < 0,001$.

Auch die Frage „Ich muss häufig dem **Stuhlgang nachhelfen**“ wurde von 78% der Probanden, die im UMSARS 4 mindestens leichte Beschwerden angegeben hatten, bejaht. Umgekehrt verneinten 96% der auch im UMSARS unauffälligen diese Frage. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von $p < 0,001$ bei $|\varphi| = 0,452$.

Die Aussage „Ich habe **häufig Durchfall**“ zeigte dafür überhaupt keine Übereinstimmung mit dem UMSARS: von 19 Probanden, die eine Beeinträchtigung im UMSARS angaben, bejahte nur einer diese Frage und 94% derer, die im

UMSARS keine Probleme angeben, verneinten auch diese Frage. Die Effektstärke lag hier bei 0,003 und p betrug 0,919.

subjektive Einschätzung		objektive Untersuchung		φ -Koeffizient/ Signifikanz
Probandenfragen		auffällig	unauffällig	
		UMSARS 4		
		auffällig	unauffällig	
Ich habe häufig Verstopfung	ja (Anzahl)	17	64	0,415/ $p < 0,001$
	%	89,5%	6,6%	
	nein (Anzahl)	2	901	
	%	10,5%	93,4%	
Ich muss häufig dem Stuhlgang nachhelfen	ja (Anzahl)	14	36	0,452/ $p < 0,001$
	%	77,8%	3,7%	
	nein (Anzahl)	4	928	
	%	22,2%	96,3%	
Ich habe häufig Durchfall	ja (Anzahl)	1	56	0,003/ $p = 0,919$
	%	5,3%	5,8%	
	nein (Anzahl)	18	907	
	%	94,7%	94,2%	

Tabelle 41 Stuhlgang: Vergleich Selbsteinschätzung zu Problemen mit Stuhlgang versus UMSARS 4 in der Gesamtkohorte; UMSARS=Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

Im UMSARS 2 waren insgesamt 82 Probanden auffällig, davon behaupteten 74% (61), **Probleme beim Wasserlassen** zu haben; 73% der unauffälligen Probanden verneinten diese Frage. Der Zusammenhang zeigte sich signifikant mit $p < 0,001$ und $|\varphi| = 0,285$.

„Ich habe **tagsüber Probleme das Wasser zu halten**“ sagten 43% der Probanden, die auch im UMSARS 2 Beschwerden angaben. Einundneunzig Prozent der Probanden in der unauffälligen Gruppe verneinten diese Frage. Auch hier stimmten beide Aussagen signifikant überein mit einer Effektstärke von 0,303.

Auch Auffälligkeiten im UMSARS 1 deckten sich signifikant mit der Aussage „**Beim Aufstehen wird mir oft schwindelig oder schwarz vor Augen**“ bei einer Effektstärke von 0,272. 18 von insgesamt 44 im UMSARS auffälligen Probanden stimmten dieser Aussage zu, 902 von 959 (94%) unauffälligen widersprachen dieser Frage (siehe Tabelle 42).

subjektive Einschätzung		objektive Untersuchung		ϕ -Koeffizient/ Signifikanz
Probandenfragen		auffällig	unauffällig	
		UMSARS 2		
		auffällig	unauffällig	
Ich leide unter Harndrang	ja (Anzahl)	61	244	0,285/ p<0,001
	%	74,4%	26,6%	
	nein (Anzahl)	21	672	
	%	25,6%	73,4%	
Ich habe tagsüber Probleme das Wasser zu halten	ja (Anzahl)	35	76	0,303/ p<0,001
	%	43,2%	8,3%	
	nein (Anzahl)	46	842	
	%	56,8%	91,7%	
		UMSARS 1		
		auffällig	unauffällig	
Beim Aufstehen wird mir oft schwindelig oder schwarz vor Augen	ja (Anzahl)	18	57	0,272/ p<0,001
	%	40,9%	5,9%	
	nein (Anzahl)	26	902	
	%	59,1%	94,1%	

Tabelle 42 Vegetative Symptome: Vergleich Selbsteinschätzung versus UMSARS in der Gesamtkohorte; UMSARS=Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

3.2.6.2 Vergleich Selbsteinschätzung und Antworten des UMSARS zu autonomen Symptomen in den einzelnen Kohorten

Auch beim Vergleich in den einzelnen Kohorten deckte sich die Aussage „**Ich habe häufig Verstopfung**“ signifikant mit dem UMSARS 4.

In der RBD-, Depressions+ Hyposmie- und der Hyposmie+ RBD- Kohorte hatte keiner der Probanden Auffälligkeiten im UMSARS 4 gezeigt. Mindestens 77% der Probanden dieser Kohorten verneinten auch die subjektive Einschätzung. In den übrigen Kohorten hatten mindestens 75% der im UMSARS 4 auffälligen auch eine subjektive Einschränkung angegeben und umgekehrt mindestens 77% der im UMSARS 4 unauffälligen keine subjektiven Beschwerden angegeben. Es zeigten sich somit hohe Effektstärken zwischen $|\phi|=0,343$ (Kontrollgruppe) und $|\phi|=1$ (Kohorte mit 3 Risikomarkern; siehe Tabelle 43).

Kohorten	Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke ϕ	Näherungsweise Sig.
	UMSARS 4	Ich habe häufig Verstopfung					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	6	75,0%	2	25,0%	,343	<0,001
	unauffällig	29	4,8%	570	95,2%		
Depression	auffällig	6	100,0%	0	0,0%	,442	<0,001
	unauffällig	21	11,9%	155	88,1%		
Hyposmie	auffällig	2	100,0%	0	0,0%	,621	<0,001
	unauffällig	3	3,6%	80	96,4%		
RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	1	2,9%	34	97,1%		
Dep+Hyp	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	6	23,1%	20	76,9%		
Dep+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,469	,017
	unauffällig	3	12,0%	22	88,0%		
Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	1	5,6%	17	94,4%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	2	100,0%	0	0,0%	1,000	,025
	unauffällig	0	0,0%	3	100,0%		

Tabelle 43 Verstopfung I: Vergleich Selbsteinschätzung mit UMSARS 4 in den einzelnen Kohorten, Dep= Depression, Hyp= Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, UMSARS=Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

Wie bereits in der Gesamtkohorte zeigte sich auch in den einzelnen Kohorten ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem UMSARS 4 und der Aussage „Ich muss häufig dem Stuhlgang nachhelfen“. Alle Probanden der Depressions-, der Depressions+ RBD- und der Kohorte mit 3 Risikomarkern, die einen auffälligen UMSARS 4 zeigten, hatten dieser Probandenfrage zugestimmt. Es zeigten sich hohe Effektstärken zwischen 0,632 und 1,0.

In der RBD-, der Depressions+ Hyposmie- und der Hyposmie+ RBD-Kohorte hatten, wie oben erwähnt, keiner der Probanden Auffälligkeiten im UMSARS 4 gezeigt. Mindestens 92% der Probanden dieser Kohorten verneinten eine subjektive Einschränkung (siehe Tabelle 44).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
Kohorten	UMSARS 4	Ich muss häufig dem Stuhlgang nachhelfen					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	5	62,5%	3	37,5%	,332	<0,001
	unauffällig	21	3,5%	579	96,5%		
Depression	auffällig	5	100,0%	0	0,0%	,632	<0,001
	unauffällig	7	4,0%	168	96,0%		
Hyposmie	auffällig	1	50,0%	1	50,0%	,291	,007
	unauffällig	4	4,8%	79	95,2%		
RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	1	2,9%	34	97,1%		
Dep+Hyp	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	2	8,0%	23	92,0%		
Dep+RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,693	<0,001
	unauffällig	1	4,0%	24	96,0%		
Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	0	0,0%	18	100,0%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	2	100,0%	0	0,0%	1,000	,025
	unauffällig	0	0,0%	3	100,0%		

Tabelle 44 Verstopfung II: Vergleich Selbsteinschätzung mit UMSARS 4 in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, UMSARS=Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

Während der UMSARS 2 in der Gesamtkohorte signifikant mit der Aussage „**Ich leide unter Harndrang**“ übereinstimmte, traf dies nicht auf alle Kohorten zu. Am größten war der Zusammenhang in der Depression + Hyposmie- und in der RBD-Kohorte mit $|\varphi|=0,478$ bzw. $|\varphi|=0,418$. In der Depression + RBD- und der Hyposmie + RBD-Kohorte betrug der Zusammenhang 0,346 und 0,329 bei $p>0,05$. In allen Kohorten gaben mindestens 68% der Probanden, die im UMSARS 2 auffällig waren, an, unter Harndrang zu leiden. Mindestens 56% der im UMSARS 2 unauffälligen Probanden aller Kohorten verneinten diese Aussage. Eine Ausnahme bildete die Kohorte mit 3 Prodromalmarkern: kein Proband zeigte auffällige Werte im UMSARS 2, 3 von 5 Probanden gaben an, unter Harndrang zu leiden (vergleiche Tabelle 45).

Kohorten	Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
	UMSARS 2	Ich leide unter Harndrang					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	28	68,3%	13	31,7%	,271	<0,001
	unauffällig	123	21,7%	445	78,3%		
Depression	auffällig	13	68,4%	6	31,6%	,213	,003
	unauffällig	58	34,1%	112	65,9%		
Hyposmie	auffällig	4	80,0%	1	20,0%	,252	,020
	unauffällig	24	29,6%	57	70,4%		
RBD	auffällig	4	100,0%	0	0,0%	,418	,012
	unauffällig	11	34,4%	21	65,6%		
Dep+Hyp	auffällig	6	100,0%	0	0,0%	,478	,013
	unauffällig	9	42,9%	12	57,1%		
Dep+RBD	auffällig	3	100,0%	0	0,0%	,346	,067
	unauffällig	11	44,0%	14	56,0%		
Hyp+RBD	auffällig	3	75,0%	1	25,0%	,329	,163
	unauffällig	5	35,7%	9	64,3%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	3	60,0%	2	40,0%		

Tabelle 45 Harndrang: Vergleich Selbsteinschätzung mit UMSARS 2 in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, UMSARS=Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

In den Kohorten mit einem Prodromalmarker zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aussage „ich habe tagsüber Probleme das Wasser zu halten“ und dem UMSARS 2. Die höchste Effektstärke zeigte sich in der RBD-Kohorte bei $|\varphi|=0,553$, in der Kontrollgruppe, der Hyposmie- und der Depressionskohorte lag $|\varphi|$ zwischen 0,321 und 0,256. In diesen Kohorten hatten mindestens 85% der Probanden mit unauffälligem UMSARS 2 eine subjektive Einschränkung verneint. In der Kontrollgruppe, der Hyposmiekohorte und der Depressionskohorte hatten 40% bzw. 47% der im UMSARS 2 auffälligen Probanden eine subjektive Einschränkung angegeben. In der Kohorte mit allen 3 Prodromalmarkern waren alle Probanden, wie oben erwähnt, unauffällig, 3 von 5 gaben an, keine Probleme zu haben (siehe Tabelle 46).

Kohorten	Objektive Untersuchung	Subjektive Einschätzung				Effektstärke $ \varphi $	Näherungsweise Sig.
	UMSARS 2	Ich habe tagsüber Probleme das Wasser zu halten					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	16	40,0%	24	60,0%	,321	<0,001
	unauffällig	31	5,4%	539	94,6%		
Depression	auffällig	9	47,4%	10	52,6%	,256	<0,001
	unauffällig	25	14,7%	145	85,3%		
Hyposmie	auffällig	2	40,0%	3	60,0%	,263	,014
	unauffällig	6	7,3%	76	92,7%		
RBD	auffällig	3	75,0%	1	25,0%	,553	,001
	unauffällig	3	9,4%	29	90,6%		
Dep+Hyp	auffällig	3	50,0%	3	50,0%	,294	,127
	unauffällig	4	19,0%	17	81,0%		
Dep+RBD	auffällig	1	33,3%	2	66,7%	,101	,595
	unauffällig	5	20,0%	20	80,0%		
Hyp+RBD	auffällig	1	25,0%	3	75,0%	,451	,063
	unauffällig	0	0,0%	13	100,0%		
Dep+Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	2	40,0%	3	60,0%		

Tabelle 46 Kontinenz: Vergleich Selbsteinschätzung mit UMSARS 2 in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, UMSARS=Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

Beim Vergleich vom UMSARS 1 mit der Aussage „beim Aufstehen wird mir oft schwindelig oder schwarz vor Augen“ zeigte sich der höchste Zusammenhang in der Depressions + Hyposmie-Kohorte und in der Gruppe mit 3 allen Prodromalmarkern bei $|\varphi|=0,757$ und $|\varphi|=0,612$. In der Depressions + RBD-Kohorte, der Kontrollgruppe und der Depressionskohorte nahm $|\varphi|$ Werte zwischen 0,338 und 0,152 an. In der Hyposmie- und der RBD-Kohorte zeigte sich ein Zusammenhang $<0,1$. Kein Proband in der Hyposmie + RBD-Kohorte war in der objektiven Untersuchung auffällig, 83% der Probanden in dieser Kohorte erklärten sie hätten keine orthostatischen Beschwerden (vergleiche Tabelle 47).

Objektive Untersuchung		Subjektive Einschätzung				Effektstärke φ	Näherungs- weise Sig.
Kohorten	UMSARS 1	Beim Aufstehen wird mir oft schwindelig oder schwarz vor Augen					
		ja		nein			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Gesund	auffällig	8	47,1%	9	52,9%	,282	<0,001
	unauffällig	31	5,2%	568	94,8%		
Depression	auffällig	3	23,1%	10	76,9%	,152	,036
	unauffällig	12	6,8%	164	93,2%		
Hyposmie	auffällig	0	0,0%	2	100,0%	,029	,787
	unauffällig	3	3,5%	82	96,5%		
RBD	auffällig	0	0,0%	2	100,0%	,080	,645
	unauffällig	3	9,7%	28	90,3%		
Dep+Hyp	auffällig	4	80,0%	1	20,0%	,757	<0,001
	unauffällig	1	4,3%	22	95,7%		
Dep+RBD	auffällig	2	50,0%	2	50,0%	,338	,079
	unauffällig	3	13,0%	20	87,0%		
Hyp+RBD	auffällig	0	0,0%	0	0,0%		
	unauffällig	3	16,7%	15	83,3%		
Dep+Hyp+ RBD	auffällig	1	100,0%	0	0,0%	,612	,171
	unauffällig	1	25,0%	3	75,0%		

Tabelle 47 Orthostase: Vergleich Selbsteinschätzung mit UMSARS 1 in den einzelnen Kohorten, Dep=Depression, Hyp=Hyposmie, RBD=REM-Schlaf-Verhaltensstörung, UMSARS=Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

4 Diskussion

Die vorliegende Dissertation untersucht Daten der TREND-Studie, welche Prodromalmarker und Frühzeichen erforscht, die auf eine spätere Entwicklung eines IPS hinweisen können. Im Rahmen dieser Dissertation wurde die (subjektive) Wahrnehmung prodromaler Zeichen dieser Erkrankung untersucht, (objektiven) Ergebnissen validierter Messinstrumente gegenübergestellt und das Maß an Übereinstimmung statistisch analysiert. Die Selbsteinschätzungen und objektiven Testergebnisse wurden in der Gesamtkohorte der TREND-Studie und innerhalb einzelner Untergruppen, wie Kohorten mit „Hyposmie“, „Depression“, „RBD“, sowie in Personen mit mehreren bzw. ohne diese Prodromalmarker untersucht. Je nach Merkmal, d.h. Gegenstand der Einschätzung bzw. Untersuchung zeigten sich starke Übereinstimmungen oder deutliche Unterschiede zwischen der subjektiven und objektiven Erhebung der prodromalen Zeichen des IPS. Im Folgenden werden die Ergebnisse nach den Symptomkomplexen „Hyposmie“, „Motorik“, „Kognition“, „Depression“, „RBD“ und „autonome Dysfunktion“ geordnet und hinsichtlich inhaltlicher und methodischer Aspekte sowie vor dem Hintergrund der Erkenntnisse aus der wissenschaftlichen Literatur diskutiert.

4.1 Geruch

Bezüglich der Riechleistung zeigten in der Gesamtkohorte 70% der subjektiv eingeschränkten Probanden pathologisch auffällige Werte in der Sniffin' Sticks Untersuchung. Im Vergleich berichteten 87% der Personen, die keine auffällige Riechleistung zeigten, auch selber keine Einschränkung in der Riechleistung. Der Zusammenhang zwischen der subjektiven und objektiven Erhebung zeigte insgesamt eine mittelgroße Effektstärke von $|\phi|=0,48$.

In der Hyposmiekohorte, d.h. in Personen mit objektiver Einschränkung der Riechleistung, gaben lediglich 66% der Probanden an, ihre Geruchswahrnehmung habe nachgelassen. In der Sniffin' Sticks Untersuchung erreichten sie im Mittel 6,2 Punkte. Probanden dieser Kohorte ohne subjektiv eingeschränkte Geruchsleistung erzielten hingegen einen Mittelwert von 8,5 Punkten. Auch die

Probanden aller anderen Kohorten (inkl. der Gesamtkohorte) erzielten signifikant weniger Punkte in der Sniffin' Sticks Untersuchung, wenn sie auch selbst eine Geruchseinschränkung angaben. Leichtgradige Geruchsminderungen scheinen nicht oder zumindest vermindert wahrgenommen zu werden. Es braucht erst „höhergradige“ Einschränkungen, bis diese von Betroffenen bemerkt werden. Eine subjektiv nicht wahrgenommene Geruchsminderung bei objektiv auffälligem Geruchstest bedeutet demnach also nicht ein generelles „Nicht-wahrnehmen“ bzw. eine Anosognosie der Hyposmie. Es scheint vielmehr, dass die Hyposmie dann noch zu geringgradig ist, um von den Personen wahrgenommen zu werden.

Ähnlich zu den Ergebnissen dieser Dissertation zeigte sich in einer Studie von White⁹⁹, dass von 203 Patienten zwischen 18 und 80 Jahren, die sich mit unterschiedlichen Ursachen einer Dysosmie in einer Klinik für Geruchs- und Geschmacksstörungen vorstellten, um die 60% ihre Riechleistung korrekt einschätzten.

Im Gegensatz dazu hatten in 3 Studien mindestens 77% der Probanden aus der älteren Allgemeinbevölkerung ihre Hyp- oder Anosmie nicht bemerkt⁷⁶⁻⁷⁸. Auch bei Patienten mit IPS wurden geringere Übereinstimmungen zwischen subjektiver und objektiver Einschätzung der Reichleistung berichtet. So konnte in einer Studie bei 96 IPS-Patienten im Vergleich zwischen subjektiver Einschränkung des Geruchsinn und ihrer Leistung in einer objektiven Riechtestung nur ein Korrelationskoeffizient von 0,47 gezeigt werden, was weniger als 25% aufgeklärter Varianz entspricht²⁰. In all diesen Studien wurde jedoch nicht der Schweregrad der Hyposmie untersucht, es erfolgte lediglich eine Einteilung in Hyposmiker und Normosmiker.

In einer weiteren Studie mit 81 Patienten mit IPS konnte gezeigt werden, dass sich nur 28% der Probanden ihrer Riechminderung bewusst waren²⁶. Die Probanden, die eine Geruchseinschränkung bemerkten, erzielten auch in dieser Studie signifikant weniger Punkte in der objektiven Untersuchung (18 von maximal 40 Punkten vs. 22 Punkte in der Gruppe ohne subjektive Einschränkung; $p=0,023$).

Bei den vorher erwähnten Studien stammten die Teilnehmer entweder aus der Allgemeinbevölkerung oder es waren IPS-Patienten, und diese entsprachen daher nicht der Zusammensetzung der TREND-Kohorte mit einer Anreicherung von Personen mit einem oder mehreren IPS Prodromalmarkern, was zum Teil die Unterschiede in den Ergebnissen erklären könnte.

Zusammenfassend ergibt sich hinsichtlich der Fragestellung der Dissertation für den Bereich der Hyposmie, dass die subjektive Angabe „Meine Fähigkeit, Gerüche zu erkennen oder zu unterscheiden hat nachgelassen“ in einem zukünftigen Screening-Fragebogen zur Erhebung von Hochrisikopersonen für ein IPS mit aufgenommen werden sollte. Auch wenn eine Verneinung keine definitive Aussage über eine Normosmie geben kann, so liefert eine Zustimmung zu dieser Aussage doch häufig (in 70% der Fälle) einen korrekten Hinweis auf eine verminderte Leistung in einer objektiven Riechtestung. Da die Erhebung der subjektiven Einschätzung der Riechleistung durch eine einfache Frage deutlich weniger Zeit-, Kosten- und Personal-intensiv ist als eine objektive Erhebung ist, könnte diese für ein erstes Screening einer sehr großen Stichprobe von großem praktischen Vorteil sein. Für eine genauere und sensitivere Erhebung (einer kleineren Stichprobe) sollte jedoch eine objektive (und quantitative) Erhebung der Riechleistung bevorzugt werden. Insbesondere bei (noch) wenig eingeschränkten Hyposmikern könnte die Rate der Falsch-Negativ identifizierten Personen relativ hoch sein kann. Um das prodromale IPS-Risiko aufgrund einer Hyposmie genauer und sensitiver bestimmen zu können bietet sich somit eher die objektive Erhebung der Geruchsleistung an.

4.2 Motorik

4.2.1 Allgemeine Diskussionspunkte zur Motorik

Da sich motorische Fähigkeiten bzw. deren subjektive und/oder objektive Einschränkung vielseitig zeigen können, werden im Folgenden zunächst allgemeine Diskussionspunkte behandelt, bevor die spezifischen subjektiv und objektiv erhobenen Bewegungsaspekte diskutiert werden.

Normale Alterserscheinungen oder degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates, wie z.B. eine Arthritis oder Arthrose, können Ursachen für mo-

torische Einschränkungen darstellen. Beispielsweise wurden für häufige Erkrankungen im Alter, wie z.B. Arthritis oder Spondylose, erhöhte Werte im UPDRS III gezeigt¹⁰⁰.

Da alle Teilnehmer mindestens 50 Jahre alt waren, könnten normale Altersassoziierte Ursachen, und nicht neurologische Defizite aufgrund prodromaler neurodegenerativer Änderungen, für die subjektiven und/oder objektiven Einschränkungen verantwortlich sein. Fraglich ist auch, ob die objektiv erhobenen motorischen Defizite im weiteren Verlauf bestehen bleiben werden, sich verschlechtern oder vielleicht sogar verbessern. Einige Probanden könnten aufgrund einer guten (bzw. schlechten) Verfassung am Untersuchungstag eine ungewöhnlich gute (bzw. schlechte) motorische Leistung gezeigt haben, wodurch sich eine Diskrepanz zwischen subjektiver und objektiver Erhebung ergeben kann.

Subjektive Beschwerden über steife Muskeln, Tremor oder Gleichgewichtsstörungen wurden vormals mit einem erhöhten IPS Risiko assoziiert^{16,34}.

Vielleicht wird sich langfristig die Selbsteinschätzung als zuverlässiger Parameter für eine spätere Erkrankung am IPS erweisen, unabhängig oder ergänzend zu auffälligen Werten in der objektiven Untersuchung. Um das herauszufinden, muss der weitere Studienverlauf abgewartet und weiter untersucht werden, welche Symptome bzw. Prodromalmarker mit einem erhöhten Prodromalmarker für ein IPS assoziiert sind.

Jedoch könnten viele der subjektiven Einschätzungen auch davon abhängen, ob Probanden verheiratet sind oder mit Lebenspartnern zusammen wohnen. Hierdurch kann eine Rückmeldung bzgl. gewisser Defizite erfolgen, die von den Probanden sonst nicht bemerkt würden. Dies könnte Unterschiede bei den subjektiven Einschätzungen hervorrufen, die bei den objektiven nicht auftreten.

Zahlreiche als objektiv auffällig eingestuft Probanden schätzten ihre motorischen Fähigkeiten falsch ein: im extremsten Fall hatten nur 3 von 160 Probanden mit vermindertem Armschwung diesen auch bei sich selbst bemerkt (siehe unten). Es ist möglich, dass schleichende Veränderungen motorischer Fähigkeiten von Probanden (noch) nicht wahrgenommen werden, da der subjektive

Schwellenwert noch nicht überschritten ist– ähnlich des oben diskutierten Riechdefizits.

Andererseits zeigte eine Studie, dass ein Teil der Patienten mit IPS (28%) dazu neigte, Dyskinesien zu verneinen oder zu verharmlosen⁹⁴. Eine weitere Publikation fand heraus, dass IPS-Patienten sich selbst als weniger funktionseingeschränkt wahrzunehmen schienen als ihre Angehörigen⁷⁵. Diese Anosognosie könnte als Bestandteil der Pathologie auch in der prodromalen Phase vorhanden sein.

Fraglich ist aber auch, inwieweit eine spezifische motorische Einschränkung im Alltagsleben relevant ist und tatsächliche Funktionseinbußen bedeutet und daher persönlich auffällt. Je nach Art der motorischen Einschränkung könnten unterschiedliche Aspekte eine Rolle für deren subjektive Einschätzung spielen.

4.2.2 Spezifische Diskussion der einzelnen motorischen Erhebungen

Bei der Frage „Meine **Handschrift** ist **kleiner** geworden“ konnte, verglichen mit der objektiven Untersuchung, kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden, und das weder in der Gesamt- noch in den einzelnen Kohorten. Von den objektiv auffälligen Probanden hatten sich in der Gesamtkohorte nur 4% als eingeschränkt eingeschätzt. Ein Grund für die schlechte Übereinstimmung könnte eine fehlende Referenz bezüglich des Zeitaspekts gewesen sein: es war unklar, in Bezug auf welchen Zeitpunkt die Handschrift kleiner geworden ist. Eventuell war auch die Art der Fragestellung hier ungünstig: eine Frage nach einer zunehmend unleserlichen Handschrift wäre gegebenenfalls passender gewesen. Es könnte generell eher eine Rückmeldung von anderen Personen nötig sein, um selbst Änderungen der Handschrift wahrzunehmen.

Im Vergleich zu den anderen Erhebungen zu motorische Einschränkungen hatten bei der Frage „Ich habe Schwierigkeiten mit **feinen Tätigkeiten** (z.B. Knöpfe zumachen)“ die größte absolute Anzahl an Probanden eine subjektive Einschränkung angegeben (insgesamt 185). Dies könnte daran liegen, dass wie bei den allgemeinen Diskussionspunkten bereits erwähnt, gerade bei dieser Frage generelle Alterserscheinungen bzw. degenerative Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis der Fingergelenke und nicht primär neurodegenerative Veränderungen zur einer Zustimmung der Frage geführt haben könnten. Für

z.B. die rheumatoide Arthritis wurde ein Einfluss auf die Leistung in der Pegboarduntersuchung¹⁰¹ vormals gezeigt. Ungeachtet der Ursache für die motorische Einschränkung hätte sich eine entsprechende Übereinstimmung zwischen subjektiver und objektiver Untersuchung zeigen müssen. Dies zeigte sich jedoch nicht in der TREND-Studie: lediglich 28% der objektiv auffälligen Probanden der Gesamtkohorte hatten dieser Aussage zugestimmt. Ebenso verhielt es sich in den Einzelkohorten mit maximal 39% Bestätigung der objektiv Auffälligen.

Der Schwellenwert zur Einteilung in auffällig/unauffällig war die 25. Perzentile der Leistung in der Pegboard-Untersuchung der Gesamtkohorte. Die Vergleiche wurden bei dieser Frage auch explorativ mit der 10. Perzentile berechnet (die Ergebnisse werden in dieser Dissertation nicht gezeigt). Bei dieser Berechnung zeigte sich jedoch ebenfalls eine schlechte Selbsteinschätzung (d.h. von 134 Auffälligen laut Pegboard-Definition hatten nur 49 Probanden der Frage zugestimmt.).

Auch bei der Frage nach **Hypokinese** („Ich brauche mehr Zeit für alltägliche Vorrichtungen“) zeigte sich keine gute Übereinstimmung ($|\phi| < 0,1$) zwischen objektiver und subjektiver Untersuchung. Sowohl in der Gesamtkohorte als auch bei fast allen Einzelkohorten gaben weniger als 43% der auffälligen Probanden an, selbst eine Verlangsamung bemerkt zu haben. Auch hier könnte der Zeitaspekt einen Einfluss auf die Beantwortung der Frage gehabt haben, da der Referenzzeitpunkt zur Bewertung der motorischen Verschlechterung bei der subjektiven Erhebung nicht genannt wurde. Eine Änderung der Lebensumstände könnte ebenfalls einen Einfluss haben: Mit dem Beginn des Ruhestandes haben die Probanden oft mehr Zeit, welche auch für alltägliche Vorrichtungen verwendet werden kann. So könnte der subjektive Eindruck entstehen, dass im Vergleich zu „früher“ mehr Zeit für diese Tätigkeiten benötigt wird, obwohl einfach nur mehr Zeit zur Verfügung steht.

Bei den Untersuchungen zur **Sprache** („Meine Stimme ist leiser geworden“) konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen objektiver und subjektiver Erhebung gefunden werden ($|\phi| < 0,1$). Einer der Gründe hierfür könnte sein, dass durch zunehmende Hörminderung im Alter eine leisere Stimme nicht wahrge-

nommen wird. Auch fällt eine leisere Stimme vor allem in Interaktion mit anderen auf. Insbesondere in der Depressionskohorte könnte durch das Vermeiden sozialer Situationen eine hierfür nötige Rückmeldung ausbleiben. Andererseits zeigte sich gerade in der Depressions- und Depressions- + RBD-Kohorte ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($|\varphi|=0,25$ bzw. $0,47$) zwischen subjektiver und objektiver Erhebung. Eine Erklärung hierfür konnte eine erhöhte Achtsamkeit für die eigene Sprache bzw. bewusstes leise sprechen und soziale Rückmeldungen in der Depressionskohorte darstellen. Bei manchen Depressiven könnte daher eine korrekte Selbsteinschätzung der leisen Stimme erfolgen. Auch bei der **Rigidität** war kein Zusammenhang zwischen objektiver und subjektiver Erhebung feststellbar ($|\varphi|<0,01$). Auffällig war, dass im Vergleich zu den übrigen Erhebungen zur Motorik der Anteil der Probanden, die über steife Muskeln klagten, relativ hoch war (181/1006). Von diesen wurden jedoch nur 4 in der objektiven Untersuchung als auffällig eingestuft. Ähnlich verhielt es sich in der Rotterdam Studie, bei der ein Drittel der Teilnehmer über steife Muskeln berichteten¹⁶. In dieser Studie zeigte sich für ein subjektives Steifigkeitsgefühl eine (etwa verdoppelte) erhöhte Wahrscheinlichkeit später an IPS zu erkranken, und zwar mit einer Hazard Ratio von 2,11 (95% CI, 1,25-3,55; $p=0,005$). Ob sich dies auch bei den Teilnehmern der TREND-Studie zeigt, muss noch durch die zukünftigen Verlaufsuntersuchungen gezeigt werden. Auch ist die Fragestellung sehr allgemein, und evtl. wurde bei der Beantwortung der Frage an bestimmte Muskelgruppen nicht gedacht, wohingegen diese in der objektiven Erhebung überprüft wurden.

Bei der Frage nach einem **kleinschrittigen Gangbild** zeigte sich mit $|\varphi|=0,14$ eine geringe Effektstärke des Zusammenhangs zwischen objektiver und subjektiver Erhebung. Knapp die Hälfte (42 von 90) der dieser Aussage zustimmenden Probanden wurde auch in der objektiven Untersuchung als auffällig eingestuft. Ein Grund hierfür könnte eine verzerrte Erinnerung sein. Auch hier könnte der ungenaue Zeitvergleich einen Einfluss gehabt haben (wann war „früher“?). Nach Maier¹⁰² scheinen bei Parkinsonpatienten vermehrte Gangschwierigkeiten und posturale Instabilität mit einer verminderten Wahrnehmung motorischer Defizite korreliert zu sein. Dies könnte allgemein auf die Wahrnehmung von

Gangschwierigkeiten zutreffen, da das Gangbild auch perspektivenabhängig ist und eine externe Wahrnehmung nicht unbedingt der Eigenbeobachtung entspricht. Die Kleinschrittigkeit des Gangbildes ist zudem bei der subjektiven Erhebung nicht klar definiert, was zur Abweichung zwischen objektiver und subjektiver Erhebung beigetragen haben könnte.

Obwohl 160 Probanden in der objektiven Untersuchung einen **auffälligen Armschwung** beim Gehen zeigten, hatten nur 3 davon eine Einschränkung selbst bemerkt. Die Selbsteinschätzung wich also sehr stark von der objektiven Untersuchung ab. Ein Grund könnte auch hierfür eine verzerrte Erinnerung sein. In einer retrospektiven Studie, in der IPS-Patienten bezüglich des Auftretens prodromaler Symptome befragt wurden, waren im Mittel 2,2 Jahre vor der Diagnosestellung von einem reduzierten Armschwung berichtet worden¹². Eine Publikation von Bruijn zeigte bei Probanden mit fehlendem Armschwung eine ähnliche Gangstabilität wie bei normalem Armschwung. Es zeigte sich jedoch bei Störung des Gehens (durch kurzzeitige Kraftereinwirkung auf den Stamm) eine verzögerte Erholung des Gangbildes bei fehlendem Armschwung¹⁰³. Dies könnte ein Grund für die schlechte Selbstwahrnehmung sein. Da ein verminderter Armschwung oft keinen störenden Einfluss auf die Gangstabilität beim normalen Gehen zu haben scheint, könnte dieser oftmals subjektiv nicht auffallen.

Bezüglich der **gebeugten Körperhaltung** („beim Gehen ist mein Oberkörper oft nach vorne gebeugt“) zeigte sich in der Gesamtkohorte eine geringe Effektstärke $|\varphi|=0,15$. Die Fragestellung „oft“ könnte hier zu Verwirrung geführt haben. Auch wurden degenerative oder rheumatologische Rückenerkrankungen bei dieser Frage nicht berücksichtigt, die ebenfalls einen Einfluss auf die (Rücken-) Haltung haben können^{104,105}. Zudem erfordern manche Tätigkeiten (z.B. im Haushalt) eine gebeugte Haltung und Personen könnten die subjektive Angabe daher positiv beantwortet haben, obwohl objektiv kein motorisches Defizit vorlag.

Bzgl. der Wahrnehmung von **Tremor**-Symptomen hatten 50% der Probanden der Gesamtkohorte, die in der objektiven Untersuchung auffällig waren, selbst ein Zittern bei sich bemerkt; $|\varphi|$ betrug 0,38. Auch in den Einzelkohorten konnte in den meisten Gruppen ein mittelstarker Zusammenhang gefunden werden,

wobei $|\varphi|$ zwischen 0,34 (Kontrollgruppe) und 0,54 (Depressions-Kohorte) lag. Besonders in der RBD-Kohorte und in allen Kohorten mit Depression deckten sich die objektiven Erhebungen relativ gut mit den Selbsteinschätzungen.

In den vorher diskutierten Untersuchungen zur Motorik war die Anzahl der auffälligen Probanden im UPDRS III in den einzelnen UPDRS III Unterpunkten immer sehr gering (<40). Bei der Untersuchung des Tremors war die Gesamtzahl der in der objektiven Untersuchung auffälligen Probanden höher (mit insgesamt 119 objektiv auffälligen Probanden). Die Menge der auffälligen und unauffälligen Probanden war somit besser ausgeglichen, im Gegensatz zu anderen Untersuchungen des UPDRS III, bei denen die Anzahl auffälliger Probanden oft viel geringer war. Im Vergleich zu ungleichen Gruppengrößen könnte dies die statistische Power bzw. die Robustheit des Befundes erhöht haben. Ein möglicher Grund für die recht gute Übereinstimmung der objektiven und subjektiven Marker des Tremors könnte sein, dass ein Tremor der Hand ein allgemein sehr augenfälliges und für IPS sehr bekanntes Symptom ist. Daher könnte ein Tremor Patienten und auch Angehörigen eher auffallen als andere Parkinsonsymptome wie z.B. eine verminderte Beweglichkeit¹⁴.

Zusammengefasst konnten im 1. Follow-Up der TREND-Studie bezüglich motorischer Symptome kaum Zusammenhänge zwischen objektiver Untersuchung und subjektiver Erhebung gefunden werden. Die Aussagen „Ich habe Schwierigkeiten mit feinen Tätigkeiten (z.B. Knöpfe zumachen)“, „Beim Gehen mache ich kleinere Schritte als früher“ und „Beim Gehen ist mein Oberkörper oft nach vorne geneigt“ sowie subjektive Erhebungen bezüglich eines Tremors scheinen zumindest eine geringe Aussagekraft bezüglich einer objektiven Einschränkung zu geben und könnten in einem Screening-Fragebogen zur Risikoerfassung eines IPS Anwendung finden. Insgesamt scheinen Einschränkungen in der Motorik jedoch durch objektive Untersuchungen zuverlässiger erhoben zu werden als durch subjektive Angaben der motorischen Einschränkungen.

4.3 Kognition

Von insgesamt 965 Probanden hatten 703 bei mindestens einer Frage zur subjektiven Einschränkung der **Gedächtnis**leistung zugestimmt. Gerade einmal 11

Probanden zeigten jedoch im MMSE Auffälligkeiten. Jeder dieser 11 Probanden hatte auch bei sich selbst Gedächtniseinbußen festgestellt und diese angegeben.

Der MMSE ist ein gut geeignetes Untersuchungsinstrument für fortgeschrittene kognitive Einschränkungen. Bei milden kognitiven Einbußen ist seine Differenzierungsfähigkeit jedoch begrenzt^{106,107}. Da bei den meisten TREND-Probanden wenn überhaupt nur eine leichte kognitive Beeinträchtigung vorlag, könnte dies der Grund für die geringe Anzahl auffälliger Probanden im MMSE sein.

Bei dem Vergleich zwischen subjektiven Gedächtniseinbußen und der Wortliste Savings bzw. der konstruktiven Praxis Savings herrschte ein besseres Zahlenverhältnis, da das am schlechtesten abschneidende Quartil der gesamten Kohorte als auffällig eingestuft wurde (und nicht wie beim MMSE anhand einer Punktzahl von 0-25 von 30 Punkten). Insbesondere bei der Wortliste Savings zeigte sich eine bessere Übereinstimmung, 78% der objektiv auffälligen Teilnehmer (189 Probanden) gaben auch Gedächtnisschwierigkeiten an. Allerdings war die Anzahl der objektiv unauffälligen Probanden, die dennoch über Gedächtniseinbußen berichteten, mit 514 sehr hoch. Dadurch war die Effektstärke sehr gering mit $|\varphi| < 0,1$ ($p = 0,03$).

Zusammengefasst gaben >70% der Teilnehmer Gedächtniseinbußen an, obwohl sie im objektiven Test keine Auffälligkeiten zeigten. Somit konnten keine Zusammenhänge zwischen objektiver und subjektiver Erhebung gefunden werden. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte in mehreren Studien eine Prävalenz von Gedächtnisbeschwerden in der Allgemeinbevölkerung zwischen 22% und 56% gefunden werden⁸¹, bei den Teilnehmern der TREND-Studie lag sie jedoch weit darüber. Die Zusammensetzung der TREND-Kohorte entsprach aber auch nicht der Allgemeinbevölkerung, sondern die Teilnehmer waren eine Hochrisikokohorte für IPS und Alzheimer, was die erhöhte Menge an subjektiven Gedächtnisbeschwerden erklären könnte. Ein weiterer möglicher Grund für den hohen Anteil an subjektiv angegebenen Gedächtniseinbußen wäre, dass der Eindruck einer verminderten Gedächtnisleistung durchaus auch für einige Probanden ein Beweggrund für die Studienteilnahme gewesen sein könnte. Bei der Rekrutierung und Vorstellung der TREND-Studie wurde das Ziel der

IPS und Alzheimer Früherkennung klar den Probanden kommuniziert. Damit vor allem Alzheimer früh erkannt werden kann, könnten manche Probanden „vorsorglich“ bzw. „helfend“ die subjektive kognitive Einschränkung angegeben haben, damit auch eine leichte Einschränkung in jedem Fall entdeckt wird, obwohl dieses durch die objektive Erhebung in vielen Fällen aber evtl. nicht möglich ist. Mehrere prospektive Studien kamen zu dem Ergebnis, dass subjektive Gedächtnisschwierigkeiten mit einem erhöhten Risiko einhergehen, im weiteren Verlauf eine Demenz zu entwickeln, auch wenn objektive kognitive Untersuchungen noch unauffällig sind⁷⁹⁻⁸¹. Ähnlich könnte es sich auch mit der TREND-Kohorte verhalten, hierzu müssen jedoch die Daten weiterer Follow-Up Untersuchungen analysiert werden.

Fast 90% der Probanden verneinten die Aussage, dass sie sich an **neuen Orten nicht mehr so gut zurecht** fänden wie früher – egal ob sie in der damit verglichenen objektiven Untersuchung „konstruktive Praxis“ in die auffällige oder unauffällige objektive Gruppe eingeteilt wurden. Ähnlich verhielt es sich in den Einzelkohorten. Die konstruktive Praxis stellt ein Maß für visuokonstruktive Fähigkeiten dar⁵². Sie scheint jedoch zu abstrakt zu sein, um mit tatsächlichen Orientierungsproblemen unter realen Bedingungen vergleichbar zu sein. Auch könnte eine verzerrte Erinnerung ein Grund für die schlechte Selbsteinschätzung sein.

Der Aussage „Ich habe das Gefühl **langsamer zu denken** als früher“ stimmten 34% der im TMT A auffälligen Probanden zu. Ein Grund für die schlechte Übereinstimmung könnte sein, dass diese Einschätzung perspektivenabhängig ist – die Eigenwahrnehmung entspricht nicht unbedingt der externen Beobachtung. Bei der Frage „**Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie früher**“ gaben 43% der im TMT B auffälligen Probanden eine Einschränkung an. Im Vergleich zu den übrigen Erhebungen zur Kognition zeigte sich hier die höchste Übereinstimmung zwischen subjektiver und objektiver Untersuchung bei einer Effektstärke $|\varphi|=0,10$ ($p=0,002$). Dies könnte daran liegen, dass Verschlechterungen der Konzentrationsfähigkeit ggf. aufgrund einer nur schleichenden Veränderung nicht wahrgenommen werden. Auch in dieser Frage fehlte ein klarer Zeitpunkt, auf den Bezug genommen werden soll.

Auch auf die Aussage „**Oft fallen mir Namen und Worte nicht gleich ein**“ gaben 730 von 1008 Probanden eine zustimmende Antwort, 71% der objektiv unauffälligen Probanden empfanden bei sich Einschränkungen. Eventuell wurde von einigen Probanden diese Frage missverstanden, da sie aufgrund von leichten Schwierigkeiten, sich nicht immer sofort an die Namen von Bekannten zu erinnern, der Frage zustimmten. Das kommt in der allgemeinen älteren Bevölkerung jedoch durchaus häufig vor und ist nicht zwangsläufig pathologisch, sondern Teil eines physiologischen Alterungsprozesses, welcher häufig auch mit kognitiver Verlangsamung oder Einschränkung im Vergleich zu gesunden jungen Erwachsenen einhergeht¹⁰⁸. Dieser Punkt wollte aber vielmehr Probleme bei dem Benennen von Dingen erfragen. Bei dieser Frage könnte es sich ähnlich wie bei den bereits erörterten subjektiven Gedächtniseinschränkungen verhalten: die Zusammensetzung der Teilnehmer als Risikokohorte könnte die erhöhte Anzahl an Gedächtnisbeschwerden erklären und subjektiv wahrgenommene Einbußen stellen einen wichtigen Motivationsgrund für die Studienteilnahme dar. Bei dieser Probandeneinschätzung könnten, wie bei anderen Gedächtnisbeschwerden auch, subjektive Leistungsminderungen erste Anzeichen eines kognitiven Abbaus sein trotz objektiv noch nicht messbaren Defiziten.

Mit Ausnahme der Frage nach Orientierung hatten in allen Erhebungen zur Kognition Probanden der **Depressionskohorten** häufiger subjektiven Einbußen zugestimmt. Auch psychische Faktoren bzw. ein beeinträchtigtes Selbstwertgefühl, wie es bei der Depression häufig ist⁵⁵, können die Selbstwahrnehmung zum schlechteren hin verändern, obwohl keine objektive Verschlechterung vorliegt. Dies würde den vorliegenden Ergebnissen entsprechen. Auch in mehreren Studien konnte eine depressive Symptomatik mit vermehrten subjektiven Beschwerden über Gedächtnisprobleme assoziiert werden^{81,109,110}.

Insgesamt wich die Selbsteinschätzung zu Kognition stark von den objektiven Erhebungen ab, sodass keine dieser Fragen in einen Screening-Fragebogen aufgenommen werden sollte.

4.4 Depression

Bei allen Vergleichen zwischen den subjektiven und objektiven Untersuchungen zu depressiven Symptomen zeigte sich eine mittelstark ausgeprägte Übereinstimmung. In der Gesamtkohorte betrugen die Effektstärken zwischen 0,39 und 0,53 bei $p < 0,001$, wobei bei jedem Punkt 61%-75% der im BDI-II auffälligen Probanden subjektiven Einschränkungen zustimmten. Auch in den Einzelkohorten nahm $|\varphi|$ immer Werte $> 0,1$ an, wobei nur die RBD-Kohorte und einige Kombinationskohorten häufig keine signifikanten Zusammenhänge zeigten.

Die objektive Untersuchung und Einteilung beruhte auf dem BDI-II, ein validierter Fragebogen zur Einschätzung der Depressivität. Somit handelte es sich hier vielmehr um einen Vergleich zwischen zwei Fragebögen. Warum $|\varphi|$ trotzdem nur mittlere Zusammenhänge zeigte, könnte daran liegen, dass der BDI-II das Befinden innerhalb der letzten 2 Wochen beurteilt. Der Probandenfragebogen wurden aber bereits einige Wochen vor der Untersuchung verschickt. Da eine Depression episodisch verlaufen bzw. die Symptomatik auch Schwankungen unterliegen kann, könnte der unterschiedliche Erhebungszeitpunkt eine Rolle bei der Stärke der Übereinstimmung gespielt haben.

Ob Fragen nach depressiven Symptomen in einen Screening-Fragebogen zur Risikoerfassung neurodegenerativer Erkrankungen mit aufgenommen werden sollten lässt sich anhand der hier vorliegenden Ergebnisse somit nicht beurteilen. Auch bei diesen Symptomen müssen weitere Langzeitergebnisse der Studie bezüglich auftretender Erkrankungen abgewartet werden und dann ein eventueller Zusammenhang mit prodromalen Symptomen untersucht werden.

4.5 RBD

Bei allen subjektiven Erhebungen zur REM-Schlaf-Verhaltensstörung zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) mit der objektiven Erhebung, $|\varphi|$ lag bei fast allen Untersuchungen zwischen 0,39 (häufig lebhafte Träume) und 0,65 (im Schlaf sprechen/schreien). Bei diesen Erhebungen gaben zwischen 39% (häufige Alpträume) bis 71% (erschwertes Wiedereinschlafen) derer, die in der objektiven Untersuchung auffällig waren, auch subjektive Einschränkungen an.

Am geringsten zeigte sich die Übereinstimmung bei der Frage nach nächtlichem um sich schlagen, $|\phi|$ lag hier bei 0,24 ($p < 0,001$). Diese subjektive Erhebung wurde mit den RBDSQ Punkten 3-7 verglichen. Der Unterpunkt RBDSQ 4 (traumbezogene Bewegung des Körpers oder der Glieder im Schlaf) ist jedoch ein erforderliches Diagnosekriterium für eine RBD, deshalb waren alle Probanden mit einer RBD bei diesem Vergleich in die objektiv auffällige Gruppe eingeteilt. Nicht jede Person mit einer RBD schlägt jedoch auch nachts um sich⁸⁶; dies könnte der Grund dafür sein, dass nur knapp 10% der objektiv auffälligen Probanden auch eine subjektive Einschränkung angaben und $|\phi|$ mit 0,24 eine recht schwache Übereinstimmung zeigte. Durch den Vergleich der zwei Fragebögen konnte meist eine mittelstark ausgeprägte bis hohe Übereinstimmung in den Aussagen der Probanden gefunden werden. Dass es bei einigen Erhebungen nur zu mittelstark ausgeprägten Zusammenhängen kam, könnte daran liegen, dass die Fragebögen nicht immer exakt das Gleiche erfragten, z.B. wurde die subjektive Einschätzung „ich habe oft lebhafte Träume“ mit der RBDSQ Frage 1 „ich habe teilweise sehr lebhafte Träume“ verglichen oder „ich habe oft Alpträume“ mit der RBDSQ Frage 2 „meine Träume haben des Öfteren aggressiven/ aktionsgeladenen Inhalt“. Diese Erhebungen zeigten dann auch nur mittelstark ausgeprägte Zusammenhänge von $|\phi|=0,39$; jeweils 65% bzw. 39% der Probanden, die in den RBDSQ Fragen auffällig waren, gaben auch subjektive Einschränkungen an.

Bei den Untersuchungen zur RBD basierte die objektive Erhebung auf einem validierten Fragebogen. Die hohe Effektstärke des Zusammenhanges der subjektiv-objektiv Vergleiche könnte jedoch eher das Ergebnis eines Test-Retest Vergleiches weitestgehend subjektiver Angaben zum nächtlichen Schlafverhalten widerspiegeln. Eine rein objektive Untersuchung würde die Polysomnographie darstellen. Eine Diagnosestellung wäre mit dieser Methode zwar ziemlich zuverlässig, für so eine große Kohorte ist diese Untersuchung jedoch zu zeit- und kostenaufwendig. Eine validierte und einfache Screening-Frage konnte eine hohe Sensitivität und Spezifität von etwa 90% für die Erkennung von RBD erreichen⁶⁵. Diese Frage (RBD1Q) erhebt das Kernsymptom der RBD: „Wurde Ihnen jemals gesagt oder vermuten Sie selbst, dass Sie während

des Schlafes den Inhalt Ihrer Träume ausführen? (z.B. Schlagen, Arme schwingen, Laufbewegungen machen, usw.)“

Zusammengefasst empfiehlt es sich nach diesen Untersuchungen, den RBDSQ und/oder den RBD1Q als validierte Messinstrumente mit einer hohen Sensitivität und Spezifität^{63,65} in einen Screening-Fragebogen mit aufzunehmen.

Insgesamt lässt sich auch bei diesen Untersuchungen anhand der bisherigen Ergebnisse nicht sicher sagen, ob die Fragen der subjektiven Erhebungen zur RBD in einen Screening-Fragebogen mit aufgenommen werden sollten. Auch bei diesen Symptomen wird es davon abhängen, welche Probanden der Studie eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln werden, um im Nachhinein die subjektiven Aussagen in der prodromalen Phase sicher beurteilen zu können. Für das (subjektive) RBD-Screening bietet es sich, auch für den späteren Vergleich mit anderen Studien, jedoch an zumindest validierte Fragebögen (RBDSQ) oder eine validierte Frage (RBD1Q) anstatt der hier untersuchten nicht-validierten Fragen der subjektiven RBD Erhebungen zu verwenden.

4.6 Autonome Dysfunktion

Bei Fragen zu autonomen Dysfunktionen zeigten sich in der Gesamtkohorte hoch signifikante Übereinstimmungen ($p < 0,001$) zwischen objektiver und subjektiver Untersuchung mit Effektstärken zwischen 0,27 (Orthostase) und 0,45 (Obstipation). Einzige Ausnahme war die Frage nach häufigem Durchfall mit $|\varphi| = 0,003$. Da die hiermit verglichene objektive Erhebung primär Verstopfungen untersuchte, war dies auch nicht überraschend. Da es keine quantitativen Messungen zu autonomen Dysfunktionen gab, beruhte die objektive Erhebung auf einem standardisierten Fragebogen. Somit waren auch die als „objektiv“ definierten Erhebungen weitestgehend subjektive Angaben, welche den als subjektiv definierten Untersuchungen sehr ähnlich waren, was vermutlich zu den signifikanten und relativ hohen Effektstärken führte.

Objektive, quantitative Erhebungen von vegetativen Symptomen, die auch in großen Kohorten als Screening-Methoden verwendet werden können (und deshalb nicht zu zeit- und kostenintensiv sein dürfen) fehlen bisher. Die urodynamische Untersuchung zum Beispiel ergibt zwar eine zuverlässige Diagnostik, ist aber zu aufwendig für eine so große Kohorte. Eine mögliche Option

wären Stuhl- und Miktionstagebücher, wodurch quantitative Parameter wie z.B. die durchschnittliche wöchentliche Stuhlfrequenz erhoben werden könnten oder aber die Einnahme unverdaulicher Samen, um so die Darmpassagezeit erheben zu können. Auch die einfache Eigenangabe durchschnittlicher wöchentlicher Stuhlgänge könnte einfach zu erheben und ein quantitatives Maß darstellen, das gut zwischen Studien vergleichbar wäre¹⁵.

Zusammengefasst lässt sich, wie auch bei den Erhebungen zu depressiven Symptomen, anhand der hier vorliegenden Ergebnisse nicht beurteilen, ob subjektive Erhebungen zu autonomen Dysfunktionen in einen Screening-Fragebogen mit aufgenommen werden sollten. Auch bei diesen Symptomen sollten der weitere Verlauf der Studie bezüglich auftretender Erkrankungen und der zeitlichen Änderung der subjektiven Angaben abgewartet werden, um dann einen möglichen Zusammenhang mit prodromalen Symptomen zu untersuchen.

4.7 Grenzen der Studie

Einige Limitationen der TREND-Studie und der vorliegenden Dissertation müssen für die Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

(1) Die Zusammensetzung der Probanden entsprach nicht der Allgemeinbevölkerung, sondern es handelte sich um eine Hochrisikokohorte, da der Anteil an Menschen mit einer Depression, einer Hyposmie oder einer RBD höher war als in der Allgemeinbevölkerung. Diese drei Symptome sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen.

(2) Nicht bei allen Probanden war Deutsch die Muttersprache, sodass es eventuell auch zu Verständnisproblemen kam, die die Untersuchungsergebnisse und insbesondere die subjektiven Angaben in Fragebögen beeinflusst haben könnten. Außerdem füllten nicht alle Probanden die Fragebögen vollständig aus. Vermutlich wurden insbesondere die Fragen nicht beantwortet, bei denen sich die Probanden unsicher waren. Diese fehlenden Antworten hätten noch einen Einfluss auf die Ergebnisse, wie z.B. die Güte der Zusammenhänge zwischen objektiver und subjektiver Erhebung, haben können.

(3) Auch wenn die vorliegende Dissertation eine Querschnittsanalyse beinhaltet, so ist doch bei longitudinalen Studien wie der TREND-Studie zu bedenken, dass Personen aus verschiedenen Gründen die Studienteilnahme abbrechen.

Je stärker die Probanden durch körperliche oder kognitive Einschränkungen belastet sind, desto eher könnten diese dazu neigen die Studienteilnahme abzubrechen. Eine höhere Abbrecherquote unter den erkrankten bzw. eingeschränkten Probanden verzerrt wiederum die Studienergebnisse, zumal eben die körperlich oder kognitiv eingeschränkten Probanden besonders relevant bezüglich der Untersuchung der prodromalen Phase neurodegenerativer Erkrankungen sind. Möglicherweise haben im hier untersuchten Follow-Up 1 bereits einige Probanden nicht mehr teilgenommen, die objektiv und auch subjektiv körperliche und/oder kognitive Einschränkungen gezeigt hätten.

(4) Für die TREND-Studie wurden gezielt Probanden mit den Prodromalmarkern Hyposmie, Depression und RBD gesucht. Diese Menschen hatten also bereits diagnostische Untersuchungen durchlaufen und wussten von ihren Defiziten. Dieses Vorwissen hatte vermutlich einen Einfluss auf die Selbsteinschätzung.

(5) Da einige Teilnehmer aus der PRIPS-Studie rekrutiert wurden und andere bereits an der Baseline-Untersuchung teilgenommen hatten, könnten den Teilnehmern einige Untersuchungen bereits bekannt gewesen sein, wodurch gerade in den Untersuchungen zu Kognition vielleicht Lerneffekte entstanden sind. Insbesondere bei kognitiven Defiziten ist es durch Übungen wie z.B. Gedächtnistraining möglich, seine Leistungsfähigkeit in diesem Bereich zu verbessern. Gerade Probanden mit (leichten) kognitiven Defiziten hätten sich durch kognitive Übungen auf die Untersuchungen vorbereiten können, was wiederum zu besseren Ergebnissen geführt haben könnte. Auch bei motorischen Untersuchungen, z.B dem Purdue Pegboard Test sind Lerneffekte möglich^{111,112}.

(6) Falls bei vorher durchgeführten Untersuchungen kognitive Defizite auftraten, wurden die Probanden darüber informiert, auch dieses Vorwissen hatte vermutlich wiederum einen Einfluss auf die Selbsteinschätzung.

(7) In den objektiven Erhebungen, die nicht mit z-Werten arbeiteten, wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht und Bildung nicht untersucht. Auch in allen subjektiven Erhebungen wurde dieser Einfluss nicht berücksichtigt. Sowohl Alter, Geschlecht als auch Bildung können aber auch einen Einfluss auf die Selbsteinschätzung haben. Schwierig kann es auch sein, den physiologischen Alte-

rungsprozess von prodromalen Zeichen einer degenerativen Erkrankung abzugrenzen; zum Beispiel nimmt die Riechleistung physiologisch mit dem Alter ab³² und eine klare Abgrenzung zu einer pathologischen Hyposmie ist nicht immer sicher möglich.

(8) Einige Probanden könnten aufgrund einer guten (bzw. schlechten) Verfassung am Untersuchungstag eine ungewöhnlich gute (bzw. schlechte) Leistung gezeigt haben. Dies kann einen Einfluss auf objektive Leistungsformen haben, aber auch die subjektive Einschätzung beeinflussen.

(9) Der semi-quantitativ erhobene UPDRS III könnte von der klinischen Beurteilung und Erfahrung des Untersuchenden abhängig sein. In der Bewertung motorischer Defizite kann es zwischen mehreren Untersuchern zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Insbesondere bei milden motorischen Defiziten sich könnten sich Untersucher häufig in ihrer Beurteilung unterscheiden¹¹³. Die Untersuchung der Probanden mittels UPDRS III in der TREND-Studie wurde von mehreren Ärzten durchgeführt. Deshalb wäre es möglich, dass es abhängig vom Untersuchenden zu unterschiedlichen Werten im UPDRS III kam.

(10) Ein eingeschränktes Sehvermögen zeigte vormals einen Einfluss auf die Leistung im Pegboard¹¹⁴. Des Weiteren sinkt die Leistung im Pegboard mit dem Alter¹¹¹. Diese (Alters-assoziierten) Aspekte wurden bei der Einteilung in auffällig bzw. unauffällig nicht berücksichtigt.

(11) Die erfolgte Einteilung in die 25. Perzentile der Gesamtkohorte bei einigen Erhebungen zu Kognition und Motorik ist wenig spezifisch, da bei einem Viertel der Kohorte eine Auffälligkeit per definitionem vorhanden ist. Dies entspricht jedoch keinem Schwellenwert, der eine tatsächliche objektive Auffälligkeit bedeutet. Zudem ist diese Einteilung abhängig von der Komposition der Stichprobe und daher wenig generalisierbar auf andere Stichproben oder die Allgemeinbevölkerung.

(12) Die Erwartungshaltung der Untersucher könnte einen Einfluss auf die objektive Erhebung gehabt haben. Indem besonders gründlich nach motorischen Auffälligkeiten untersucht wurde oder ggf. die Bewertung besonders streng ausfiel weil motorische Auffälligkeiten erwartet wurden, könnten gewisse Erwartungseffekte entstanden sein. Einen ähnlichen Erwartungseffekt (lediglich in

entgegengesetzter Richtung) zeigte Goetz et al.: nach Gabe von Placebos gaben Untersucher bessere UPDRS-Scores¹¹⁵.

(13) Leider war es bei den Symptomen zu RBD, Depression und vegetativer Symptomatik nicht möglich, den Probandenfragen rein objektive Untersuchungen gegenüberzustellen, sodass auf validierte Fragebögen zurückgegriffen werden musste. Die vergleichenden Untersuchungen entsprachen somit eher einer Test-Retest Reliabilitätsprüfung subjektiver Angaben.

(14) In vielen Untersuchungen (insbesondere zu motorischen Symptomen) war die Anzahl der unauffälligen Probanden mindestens doppelt so hoch wie die Anzahl der auffälligen – am höchsten war die Differenz bei den Erhebungen zu Sprache und Rigidität: 14 bzw. 20 Probanden zeigten in den jeweiligen Untersuchungen Auffälligkeiten und wurden mit > 980 unauffälligen Probanden verglichen. Dieses unausgeglichene Verhältnis könnte ein Grund für die niedrigen Zusammenhänge sein und die Robustheit einiger signifikanter Befunde könnte wenig stark ausgeprägt sein. D.h. bereits eine zahlenmäßig geringe Änderung von richtigen bzw. falschen Selbsteinschätzungen bei den nur wenigen objektiv Auffälligen könnte eine große Änderung der Ergebnisse bewirken. Insbesondere die Subkohorten zeigten teilweise sehr kleine Gruppengrößen (z.B. waren in der Kohorte mit 3 Prodromalmarkern nur 5 Probanden), wodurch ein eigentlich vorhandener Effekt verborgen geblieben beziehungsweise verzerrt gewesen sein könnte.

(15) Die Stärke des Zusammenhangs wurde mit dem Kontingenzkoeffizienten $|\varphi|$ als Effektstärke berechnet. Zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen objektiver und subjektiver Erhebung hätte man noch andere Maße wie z.B. die Sensitivität, Spezifität oder den positiv bzw. negativ prädiktiven Wert bestimmen können. Eine präzisere Beurteilung der Verhältnisse von subjektiv/objektiv als falsch/richtig erhobenen Marker wäre dadurch möglich gewesen.

4.8 Potentielle Probandenfragen für einen Screening-Fragebogen

Folgende Fragen würden nach den vorliegenden Ergebnissen für einen Screening-Fragebogen für das IPS in Frage kommen. Diese zeigten Effektstärken von $|\varphi| > 0,1$ zwischen der subjektiven und objektiven Erhebung:

1. „Meine Fähigkeit, Gerüche zu erkennen oder zu unterscheiden hat nachgelassen“
2. „Ich habe Schwierigkeiten mit feinen Tätigkeiten (z.B. Knöpfe zuzumachen)“
3. „Beim Gehen mache ich kleinere Schritte als früher“
4. „Beim Gehen ist mein Oberkörper oft nach vorne geneigt“
5. „Ich zittere manchmal wenn ich nicht darauf achte“
6. „Ich zittere oft wenn ich mich konzentrieren möchte“
7. „Ich zittere oft wenn ich aufgeregt bin“
8. „Meine Hände zittern oft beim Zeitung lesen“
9. „Meine Hände zittern z.B. wenn ich eine Tasse halte oder Suppe löfle“
10. „Manchmal zittert mein Kopf“
11. „Oft zittert beim Sprechen meine Stimme“
12. „Wurde Ihnen jemals gesagt oder hatten sie jemals den Verdacht, dass Sie während des Schlafens Ihre Träume auszuleben scheinen (z.B. durch um-sich-schlagen, mit den Armen in der Luft fuchteln, Laufbewegungen mit den Beinen machen)?“

4.9 Ausblick

Ein großer Vorteil der TREND-Studie ist die prospektive Erhebung der wichtigsten bekannten Prodromalmarker für eine neurodegenerative Erkrankung in einer großen Kohorte. Während zu Studienbeginn die Probanden noch gesund sind werden einige im Laufe der Studie inzident mit IPS oder Alzheimer diagnostiziert werden. Inwiefern die Prodromalmarker wirklich vor der Krankheitsdiagnose bereits auftreten und welchen prädiktiven Wert diese haben kann somit untersucht werden. Bisher beruhen viele Studien zur prodromalen Phase des IPS nur auf retrospektiven Erhebungen. Im Nachhinein sind objektive Messungen nicht mehr durchführbar und es ist schwierig auszumachen, ab welchem Zeitpunkt welche Symptome auftraten. Diese retrospektiven Erhebungen sind immer subjektiv und dabei möglicherweise verzerrt erinnert.

Diese Dissertation stellt eine Querschnittsanalyse in einer longitudinalen Studie dar. Im weiteren Verlauf der Studie wird sich zeigen, welche und wie viele der Probanden eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln werden. Des Weiteren

ren wird man evaluieren können, welche Prodromalmarker (-kombinationen) eine erhöhte Assoziation mit einem IPS zeigen. Auch die Vorhersagefähigkeit der Selbsteinschätzung zu jeweiligen Defiziten wird ihre langfristige Zuverlässigkeit zeigen.

Besserungen und Lerneffekte sind auch in einzelnen Bereichen möglich.

Praktisch wäre ein unkompliziertes erstes Screening von potentiellen Risikokandidaten für neurodegenerative Erkrankungen mithilfe eines Screening-Fragebogens; Personen könnten in hausärztlichen Praxen unter geringem zeitlichem und ökonomischem Aufwand abgefragt werden. Die Ergebnisse dieser Dissertation lassen einen reinen Fragebogen unwahrscheinlich erscheinen, realistischer wäre eine aussagefähige Kombination aus subjektiven Erhebungen und objektiven klinischen Messungen wie einer körperlichen Untersuchung der Motorik und Kognitionstestung. Desweiteren wird für die Vorhersage eines IPS eine Kombination aus mehreren Prodromalmarkern nötig sein, da kein Prodromalmarker alleine eine ausreichende Sensitivität und Spezifität für eine Erkrankung am IPS aufweist. Eine solitär auftretende Hyposmie zum Beispiel reicht nicht aus um ein erhöhtes Risiko für ein späteres IPS auszumachen, da diese auch in >30% der älteren Bevölkerung auftritt. Zur genaueren Aussagekraft einzelner Prodromalmarker und deren Zusammenhang mit anderen Prodromalmarkern bezüglich einer Identifikation von Hochrisikopersonen für ein IPS muss noch der weitere Verlauf der Studie abgewartet werden.

5 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde die subjektive Wahrnehmung prodromaler Zeichen des idiopathischen Parkinson Syndroms (IPS) in einer Hochrisikokohorte für Parkinson und Alzheimer untersucht und mit der (objektiven) Leistung in klinischen Untersuchungen verglichen. Es handelte sich um eine Querschnittsanalyse der ersten Follow-Up Untersuchung der longitudinalen TREND-Studie. In dieser prospektiven Studie wurden insgesamt etwa 1200 Probanden zwischen 50-80 Jahren auf prodromale klinische Zeichen des IPS und der Alzheimer-Erkrankung hin untersucht. Es erfolgte eine Einteilung der Probanden in 3 Risikogruppen (Hyposmie, Depression und REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)), in Gruppen mit Kombinationen dieser Marker sowie in eine Kontrollgruppe ohne diese Marker. Alle Probanden wurden hinsichtlich ihrer subjektiven Einschätzung ihrer Riechminderung, motorischen und kognitiven Defizite, depressiven Symptome, Zeichen für RBD sowie autonomen Symptomen befragt. Zudem wurden die Probanden auch bezüglich dieser Aspekte klinisch untersucht. Die Diskrepanz bzw. Übereinstimmung der subjektiven Einschätzung mit der in der klinischen Untersuchung festgestellten Leistung bzw. Symptome wurde jeweils in einer Vierfeldertafel für die Gesamtkohorte, die definierten Risikokohorten und die Kontrollgruppe untersucht. Für jede der Gruppen wurden statistische Unterschiede zwischen subjektiven und objektiven Maßen mittels Chi-Quadrat Test überprüft und die Effektstärke des Zusammenhangs als Kontingenzkoeffizient $|\varphi|$ angegeben. In der Testung zur Geruchswahrnehmung wurde zusätzlich die subjektive Einschätzung des Geruchssinns mit Hilfe eines t-Testes mit der Leistung in der Geruchsuntersuchung verglichen.

Insbesondere in der Riechtestung und bei der Untersuchung des Tremors zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit mittelgroßen Effektstärken ($|\varphi|_{\text{HYP}}=0,48$, $|\varphi|_{\text{TREM}}=0,38$; $p<0,001$) zwischen objektiver Untersuchung und der Selbsteinschätzung der Probanden. Bezüglich der Riechleistung zeigte sich in allen untersuchten Kohorten ein signifikanter Zusammenhang zwischen der subjektiven Einschätzung und der Leistung in der Sniffin' Sticks Untersuchung:

Probanden, die ihre Geruchswahrnehmung als vermindert empfanden erzielten eine geringere Punktezah in der Sniffin' Sticks Untersuchung und umgekehrt. In Erhebungen zu Einschränkungen in der Motorik zeigten sich geringe Effektstärken bei feinmotorischen Tätigkeiten ($|\varphi|=0,19$, $p<0,01$) und Störungen des Gangbilds (kleinschrittiges Gangbild: $|\varphi|=0,14$, $p<0,01$; gebeugter Oberkörper: $|\varphi|=0,15$, $p<0,01$). Bezüglich der Untersuchung der Konzentrationsfähigkeit zeigte sich ebenfalls nur eine geringe Effektstärke des Zusammenhangs ($|\varphi|=0,1$ $p=0,002$). In weiteren Erhebungen zu Motorik und Kognition betrug die Effektstärke $|\varphi|<0,1$ zwischen subjektiver und objektiver Erhebung. Bei den Untersuchungen zur Gedächtnisleistung gaben $>70\%$ aller Teilnehmer subjektive Einbußen an, wenngleich objektiv weniger als die Hälfte der Teilnehmer diesbezüglich Auffälligkeiten zeigten. Hohe bis mittlere Effektstärken konnten zwar in den Erhebungen zu Depression ($|\varphi|=0,5-0,39$, $p<0,01$), RBD ($|\varphi|=0,65-0,24$, $p<0,01$) und autonome Dysfunktion ($|\varphi|=0,45-0,27$, $p<0,01$) gezeigt werden, allerdings beschränkte sich hier die klinische Untersuchung (wie auch die Selbsteinschätzung) auf einen selbst ausgefüllten Fragebogen und nicht auf eine quantitative objektive klinische Untersuchung. Auch der Vergleich innerhalb der einzelnen Risikokohorten zeigte keine schlüssigen Ergebnisse.

Die Selbsteinschätzung allein kann nach den Ergebnissen dieser Dissertation in einzelnen Bereichen auf tatsächlich vorhandene Defizite hinweisen. Die Anzahl der sich falsch einschätzenden Probanden war jedoch in allen Bereichen zu hoch, um sich allein auf subjektive Angaben zu verlassen. Für einen Screening-Fragebogen mit subjektiven Einschätzungen der Riechleistung und motorischer Defizite könnten sich insgesamt 12 Fragen (mit $|\varphi|>0,1$) anbieten. Zusätzliche objektive (klinische) Untersuchungen scheinen allerdings nötig zu sein um Einschränkungen verlässlich feststellen zu können. Allerdings ist bisher noch unklar, welche Teilnehmer mit welchen subjektiven Einschränkungen sowie Prodromalmarkern im Studienverlauf eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln werden (bzw. entwickelt haben) und wie sich somit der langfristige Vorhersagewert der subjektiven Wahrnehmung darstellt.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prodromale und symptomatische Phasen des PS.....	4
Abbildung 2: Die Anzahl der Probanden in den Kohortengruppe	16
Abbildung 3: Ablauf 1. Follow-Up	18
Abbildung 4: Geschlechterverteilung innerhalb der Kohorten	31
Abbildung 5: Altersverteilung innerhalb der Kohorten	32
Abbildung 6: Gesamtkohorte: Summenscore Sniffin' Sticks.....	34
Abbildung 7: Gesamtpunktzahl Sniffin' Sticks vs. subjektive Einschätzung in den einzelnen Kohorten	36

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Subjektive versus objektive Marker für Geruchsempfindung	19
Tabelle 2 Subjektive versus objektive Marker für motorische Symptome I.....	20
Tabelle 3 Subjektive versus objektive Marker für motorische Symptome II.....	21
Tabelle 4 Subjektive versus objektive Marker für Kognitionseinschränkungen I	24
Tabelle 5 Subjektive versus objektive Marker für Kognitionseinschränkungen II	24
Tabelle 6 Selbsteinschätzung zu depressiven Symptomen	27
Tabelle 7 Subjektive versus objektive Marker für RBD.....	28
Tabelle 8 Subjektive versus objektive Marker für vegetative Symptome	28
Tabelle 9 Shapiro-Wilk-Test zum Alter der Kohorten	33
Tabelle 10 Geruchsinn I	33
Tabelle 11 Geruchsinn II	35
Tabelle 12 Motorik 1. Teil	37
Tabelle 13 Motorik 2. Teil	38
Tabelle 14 Handschrift	40
Tabelle 15 Feinmotorik.....	41
Tabelle 16 Hypokinese.....	42
Tabelle 17 Stimme	43
Tabelle 18 Rigor	44
Tabelle 19 Gangbild	45
Tabelle 20 Armschwung.....	46
Tabelle 21 Körperhaltung	47
Tabelle 22 Tremor	48
Tabelle 23 Gedächtnis I	49
Tabelle 24 Kognition.....	50
Tabelle 25 Gedächtnis II	51
Tabelle 26 Gedächtnis III	52
Tabelle 27 Gedächtnis IV	53
Tabelle 28 Orientierung.....	54

Tabelle 29 Verlangsamtes Denken	55
Tabelle 30 Konzentration	56
Tabelle 31 Wörter- und Namensgedächtnis	57
Tabelle 32 Depression	58
Tabelle 33 Gedrückte Stimmung	60
Tabelle 34 Antrieb	61
Tabelle 35 Alltagsbewältigung	62
Tabelle 36 Verlangsamtes Denken	63
Tabelle 37 Konzentration	64
Tabelle 38 RBD	65
Tabelle 39 RBD 1. Teil	67
Tabelle 40 RBD 2. Teil	69
Tabelle 41 Stuhlgang	70
Tabelle 42 Vegetative Symptome	71
Tabelle 43 Verstopfung I	72
Tabelle 44 Verstopfung II	73
Tabelle 45 Harndrang	74
Tabelle 46 Kontinenz	75
Tabelle 47 Orthostase	76

8 Literaturverzeichnis

1. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*. 2004;318(1):121-134.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie A. Idiopathisches Parkinsonsyndrom, S 3 Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2012.
3. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1997;62(1):10-15.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55(3):181-184.
5. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain : a journal of neurology*. 1991;114 (Pt 5):2283-2301.
6. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of neurology*. 2002;249 Suppl 3:III/1-5.
7. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(13):1799-1807.
8. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Archives of neurology*. 2010;67(7):798-801.
9. Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain : a journal of neurology*. 2012;135(Pt 6):1860-1870.
10. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(4):414-418.
11. Berendse HW, Ponsen MM. Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract. *Journal of neural transmission. Supplementum*. 2006(70):321-325.
12. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(4):653-658.
13. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in

- Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(1):101-106.
14. Jost W. Diagnostik des Parkinsonsyndroms. Vol 1. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag; 2008.
 15. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(3):456-462.
 16. de Lau LML, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Subjective complaints, precede Parkinson disease - The Rotterdam study. *Archives of neurology*. 2006;63(3):362-365.
 17. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65(8):1239-1245.
 18. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009;72(13):1121-1126.
 19. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(7):490-494.
 20. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1997;62(5):436-446.
 21. Korczyn AD, Gurevich T. Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond. *Journal of the neurological sciences*. 2010;289(1-2):2-6.
 22. Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55(2):138-142.
 23. Berg D, Godau J, Seppi K, et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2013;20(1):102-108.
 24. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2004;56(2):173-181.
 25. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2008;63(2):167-173.
 26. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1988;38(8):1237-1244.
 27. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*. 1997;22(1):39-52.

28. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope*. 1984;94(2 Pt 1):176-178.
29. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(4):364-372.
30. Beach TG, White CL, 3rd, Hladik CL, et al. Olfactory bulb alpha-synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta neuropathologica*. 2009;117(2):169-174.
31. Olichney JM, Murphy C, Hofstetter CR, et al. Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(10):1342-1347.
32. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984;226(4681):1441-1443.
33. Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *The Laryngoscope*. 2004;114(4):733-737.
34. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Logroscino G, Ascherio A. Perceived imbalance and risk of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(4):613-616.
35. Liepelt-Scarfone I, Lerche S, Behnke S, et al. Clinical characteristics related to worsening of motor function assessed by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in the elderly population. *Journal of neurology*. 2014.
36. Lerche S, Seppi K, Behnke S, et al. Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2014;261(1):180-187.
37. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 12):3298-3307.
38. Louis ED, Bennett DA. Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(12):1681-1688.
39. Uemura Y, Wada-Isoe K, Nakashita S, Nakashima K. Depression and cognitive impairment in patients with mild parkinsonian signs. *Acta neurologica Scandinavica*. 2013;128(3):153-159.
40. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *The New England journal of medicine*. 1996;334(2):71-76.
41. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*. 2007;22(1):41-47.
42. Tiffin J, Asher EJ. The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity. *The Journal of applied psychology*. 1948;32(3):234-247.

43. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991;39(2):142-148.
44. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*. 2008;70(13):1017-1022.
45. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(6):837-844.
46. Korczyn AD. Dementia in Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2001;248 Suppl 3:III1-4.
47. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 3):550-560.
48. Elgh E, Domellof M, Linder J, Edstrom M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009;16(12):1278-1284.
49. Whitwell JL, Petersen RC, Negash S, et al. Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. 2007;64(8):1130-1138.
50. Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, Kramer J, Miller B. Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2006;22(4):312-319.
51. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacology bulletin*. 1988;24(4):641-652.
52. Aebi C. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP, Eine Multi- Center Studie [Dissertation]: Universität Basel; 2002.
53. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(5):617-626.
54. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003;24(2):197-211.
55. Deutsches Institut für Medizinische Information und Dokumentation D. ICD 10 (International Classification of Diseases 10th Edition). 2011; <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/block-f30-f39.htm> [Zugriff: 28.06.2014].
56. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*. 2002;25(2):120-138.

57. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 11):2770-2788.
58. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*. 1996;46(2):388-393.
59. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *The Lancet. Neurology*. 2006;5(7):572-577.
60. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009;72(15):1296-1300.
61. Postuma RB, Montplaisir J. Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15 Suppl 3:S105-109.
62. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *The Lancet. Neurology*. 2006;5(5):424-432.
63. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, Moller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(16):2386-2393.
64. Li SX, Wing YK, Lam SP, et al. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep medicine*. 2010;11(1):43-48.
65. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(7):913-916.
66. Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain pathology*. 2007;17(1):24-30.
67. Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2003;250 Suppl 1:I28-30.
68. Korchounov A, Kessler KR, Yakhno NN, Damulin IV, Schipper HI. Determinants of autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2005;252(12):1530-1536.
69. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology*. 2009;73(21):1752-1758.
70. Talley NJ, Fleming KC, Evans JM, et al. Constipation in an elderly community: a study of prevalence and potential risk factors. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(1):19-25.
71. Lemack GE, Dewey RB, Jr., Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology*. 2000;56(2):250-254.
72. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian*

- Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2003;24 Suppl 1:S32-34.
73. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2006;16(1):46-54.
74. Seltzer B, Vasterling JJ, Mathias CW, Brennan A. Clinical and neuropsychological correlates of impaired awareness of deficits in Alzheimer disease and Parkinson disease: a comparative study. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*. 2001;14(2):122-129.
75. Leritz E, Loftis C, Crucian G, Friedman W, Bowers D. Self-awareness of deficits in Parkinson disease. *The Clinical neuropsychologist*. 2004;18(3):352-361.
76. Wehling E, Nordin S, Espeseth T, Reinvang I, Lundervold AJ. Unawareness of olfactory dysfunction and its association with cognitive functioning in middle aged and old adults. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2011;26(3):260-269.
77. Nordin S, Monsch AU, Murphy C. Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*. 1995;50(4):P187-192.
78. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama*. 2002;288(18):2307-2312.
79. Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM, Ader HJ, Schmand B. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *The American journal of psychiatry*. 1999;156(4):531-537.
80. Jorm AF, Masaki KH, Davis DG, et al. Memory complaints in nondemented men predict future pathologic diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63(10):1960-1961.
81. Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International journal of geriatric psychiatry*. 2000;15(11):983-991.
82. Schwingenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(5):560-569.
83. Hasmann S. Normierung der Riechleistung einer Hochrisikokohorte für Neurodegeneration im Rahmen der Tübinger TREND-Studie [Bachelor Thesis]: Eberhard Karls Universität Tübingen; 2013.
84. Niebler R. Kognitive Profile und potentielle Serummarker für die Demenzfrüherkennung bei älteren Menschen mit depressiven Störungen [Dissertation]: Eberhard Karls Universität, Tübingen.; 2012.
85. Olsen LR, Jensen DV, Noerholm V, Martiny K, Bech P. The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychological medicine*. 2003;33(2):351-356.

86. Medicine AaOs. The International Classification of Sleep Disorders, Revised, Diagnostic and Coding Manual. 2001; <http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf> [Zugriff: 17.07.2014].
87. Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2000;15(6):1221-1224.
88. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*. 1982;17(1):37-49.
89. Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(12):1391-1402.
90. Bech P, Rasmussen NA, Olsen LR, Noerholm V, Abildgaard W. The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity. *J Affect Disord*. 2001;66(2-3):159-164.
91. Maetzler W, Ellerbrock M, Heger T, Sass C, Berg D, Reilmann R. Digitomotography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *PloS one*. 2015;10(4):e0123914.
92. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-198.
93. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature protocols*. 2006;1(5):2277-2281.
94. Sitek EJ, Soltan W, Wiczorek D, Robowski P, Schinwelski M, Slawek J. Assessing self-awareness of dyskinesias in Parkinson's disease through movie materials. *Functional neurology*. 2011;26(3):121-126.
95. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(16):2314-2324.
96. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996;67(3):588-597.
97. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck Depressions-Inventar, Manual Frankfurt am Main: Pearson Clinical Assessment Deutschland; 1994.
98. Bortz J. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: mit ... 242 Tabellen: Springer; 2005.
99. White TL, Kurtz DB. The relationship between metacognitive awareness of olfactory ability and age in people reporting chemosensory disturbances. *The American journal of psychology*. 2003;116(1):99-110.
100. Keezer MR, Wolfson C, Postuma RB. Age, Gender, Comorbidity, and the MDS-UPDRS: Results from a Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2016;46(3):222-227.

101. Erol AM, Ceceli E, Uysal Ramadan S, Borman P. Effect of rheumatoid arthritis on strength, dexterity, coordination and functional status of the hand: the relationship with magnetic resonance imaging findings. *Acta Reumatol Port.* 2016;41(4):328-337.
102. Maier F, Prigatano GP, Kalbe E, et al. Impaired self-awareness of motor deficits in Parkinson's disease: association with motor asymmetry and motor phenotypes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2012;27(11):1443-1447.
103. Bruijn SM, Meijer OG, Beek PJ, van Dieen JH. The effects of arm swing on human gait stability. *J Exp Biol.* 2010;213(Pt 23):3945-3952.
104. Dachverband Osteologie eV. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen, Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2014.
105. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie eV. Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Langfassung zur S3-Leitlinie. 2013.
106. Ihl R, Frolich L, Dierks T, Martin EM, Maurer K. Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry research.* 1992;44(2):93-106.
107. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1992;40(9):922-935.
108. Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Hughes TF, Chang CC. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology.* 2013;80(23):2112-2120.
109. Gagnon M, Dartigues JF, Mazaux JM, et al. Self-reported memory complaints and memory performance in elderly French community residents: results of the PAQUID Research Program. *Neuroepidemiology.* 1994;13(4):145-154.
110. Bassett SS, Folstein MF. Memory complaint, memory performance, and psychiatric diagnosis: a community study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology.* 1993;6(2):105-111.
111. Desrosiers J, Hebert R, Bravo G, Dutil E. The Purdue Pegboard Test: normative data for people aged 60 and over. *Disabil Rehabil.* 1995;17(5):217-224.
112. Reddon JR, Gill DM, Gauk SE, Maerz MD. Purdue Pegboard: test-retest estimates. *Percept Mot Skills.* 1988;66(2):503-506.
113. Goetz CG, Stebbins GT. Assuring interrater reliability for the UPDRS motor section: utility of the UPDRS teaching tape. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2004;19(12):1453-1456.
114. Wittich W, Nadon C. The Purdue Pegboard test: normative data for older adults with low vision. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2017;12(3):272-279.
115. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Parkinson Study G. Placebo-associated improvements in motor function: comparison of subjective

and objective sections of the UPDRS in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(2):283-288.

9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurologie mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen unter der Betreuung von Prof. Daniela Berg durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch die Neurologische Klinik mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen in Zusammenarbeit mit der geriatrischen Abteilung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Eigenbeteiligung an der Studie wurde bereits in Kapitel 2.7, S.30 erläutert. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig und wurde z.T. durch Anleitung und Rat von Frau Dr. med. Alexandra Gaensslen und Herrn Dr. rer. nat. Sebastian Heinzl fachlich unterstützt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Kiel, den 08.08.2017

Aminah Flinspach

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die diese Arbeit ermöglicht und mich bei ihrem Gelingen unterstützt haben:

Meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Daniela Berg danke ich für die Ermöglichung der Dissertation sowie für die kontinuierliche und warmherzige Unterstützung. Prof. Dr. Walter Maetzler danke ich für das Korrekturlesen und hierdurch entstandene wichtige Anregungen. Meiner Betreuerin Dr. med. Alexandra Gaensslen danke ich für die freundliche Betreuung und ihre unterstützenden, zeitnahen Rückmeldungen bezüglich sämtlicher Fragen. Ebenso danke ich Ulrike Sünkel, die sich nicht nur bei der Dateneingabe sondern auch bei allen Fragen um die TREND Datenbank sehr hilfsbereit zeigte.

Den Probanden der TREND-Studie danke ich für ihre Motivation und Teilnahme, ohne sie wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe von Prof. Berg und dem TREND-Team für die tatkräftige Unterstützung durch Organisation, Datenerhebung und –bearbeitung, Ideenwerkstätten etc. bedanken.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Partner Dr. rer. nat. Sebastian Heinzl für seinen immer sehr geduldigen fachlichen und insbesondere moralischen Beistand, der einen wesentlichen Anteil zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen hat.

Ein herzliches Dankeschön an meine Eltern Roland und Anneliese Flinspach sowie meinen Geschwistern Lukas und Milena Flinspach, die mich nicht nur bei dieser Arbeit, sondern in allen Bereichen meines Lebens unterstützt haben.