

**Diplomarbeit**

**Polyneuropathieskalen bei Mb. Parkinson.  
Ein Vergleich: Utah Early Neuropathy Scale vs.  
Toronto Clinical Neuropathy Scoring System**

eingereicht von

**Darima Sonieva**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Neurologie, LKH Graz**

unter der Anleitung von

Dr.<sup>in</sup> med. univ. Tadeja Urbanic und  
ao. Univ.-Prof. Mag. DDr. Carl Nikolaus Homann, PhD, MBA

Graz, am 7.7.2018

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 7.7.2018*

*eigenhändig Darima Sonieva*

## Vorwort

2008 gehörte Toth zu den ersten Parkinsonforschern, die eine Korrelation zwischen Idiopatischem Parkinsonsyndrom (IPS) und Polyneuropathie (PNP) bestätigten. Seitdem werden, zwar immer noch sehr vereinzelt, aber dennoch zunehmend, Arbeiten in diesem Gebiet verfasst. Die führenden Gesellschaften für Parkinsonforschung schließen allerdings die Polyneuropathie bis dato nicht ins Spektrum der typischen Symptome des IPS ein, sodass es nach wie vor ein atypisches Merkmal ist, das von vielen unbeachtet bleibt. Die International Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, die größte dieser Gesellschaften, hat sich zur Aufgabe gesetzt, zu propagieren, dass alle Skalen, die bei Studien zur Parkinsonerkrankung und zu den übrigen neurologischen Bewegungsstörungen eingesetzt werden, vorher für diese Erkrankungen validiert sein sollten. Dies soll die Qualität und Vergleichbarkeit der Studien verbessern. Es hat sich aber als zusätzlicher Effekt auch gezeigt, dass in den Bereichen, in denen es autorisierte Skalen gibt, vermehrt Studien durchgeführt werden und somit die Forschung nachhaltig gefördert wird.

Die geringe Behandlung von PNP bei IPS erscheint nicht gerechtfertigt. Die bisherigen Untersuchungen legen nahe, dass die PNP einerseits häufig ist und andererseits stark beeinträchtigend sein kann. PNP macht nicht nur teils starke Schmerzen, sondern ist einer der wichtigsten Faktoren für Stürze. Oft sind die Folgen dieser Stürze, dass PatientInnen ihre Unabhängigkeit verlieren und ins Pflegeheim kommen müssen.

Meine Motivation zu dieser Arbeit war, möglicherweise dabei helfen zu können, dass PNP bei IPS mehr Beachtung erlangt. Da es aufgrund des weiten Spektrums an Ätiologie und Form der Neuropathien bisher sehr viele Skalen und Scoring Systeme zur Quantifizierung der PNP gibt, wurden von mir vor Allem zwei besonders weit verbreitete Skalen, die Utah Early Neuropathy Scale und das Toronto Clinical Neuropathy Scoring System, in Augenmerk genommen. Diese zwei Skalen scheinen besonders gut geeignet zu sein, neu auftretende PNP bei IPS-PatientInnen sowohl diagnostizieren zu können, als auch eventuelle Verstärkung der Symptome im Zeitverlauf objektiv darstellen zu können. Ziel dieser Arbeit, war es also die Utah Early Neuropathy Scale und das Toronto Clinical Neuropathy Scoring System im Detail zu untersuchen, etwaige Schwachpunkte zu erkennen, und in weiterer Folge beide Skalen miteinander zu vergleichen. Es würde mich freuen, wenn es mir durch diese Arbeit gelingen würde, eine kleine Lücke schließen zu

können und wenn dadurch PNP bei IPS zum Wohle der PatientInnen mehr beforscht werden würde.

## Danksagungen

Mein tiefster Dank gilt meiner Mutter und meinen Freunden, die während des gesamten Studiums hinter mir gestanden sind und mich unterstützt haben.

Auch möchte ich mich beim Team des Elektrophysiologischen Labors, insbesondere OA Dr. W Seel, Dr. Valeriu Culea, OA<sup>in</sup> Dr<sup>in</sup> Mariella Kögl und Ass.Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. und Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Sonja Hochmeister bedanken, dass sie neben der Routinearbeit noch die StudienpatientInnen eingeschoben haben.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Dr. Gregor Ablinger, dafür, dass er mit mir die Daten seiner PatientInnen geteilt hat, und mich in die Untersuchung eingeschult hat.

Mein allergrößter Dank bei dieser Arbeit, gilt jedoch meinen Betreuern Dr.<sup>in</sup> Tadeja Urbanic-Purkart und a.o. Univ. Prof. Dr. med.univ. und Dr. iuris Carl Nikolaus Homann, PhD, MBA für die ausgezeichnete fachliche Betreuung. Besonders letzterer hat mich von der ersten bis zur letzten Sekunde begleitet, und ist mir ständig mit Rat und Tat und vor allem viel Geduld zur Seite gestanden.

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Polyneuropathie (PNP) bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) ist ein vergleichsweise neues Symptom, mit nicht unbeträchtlicher Prävalenz und klinischer Bedeutung. Die Anzahl der Publikationen zum Thema der PNP bei IPS ist gegenwärtig steigend. Zwei der meist verwendeten Skalen zur Diagnosestellung in klinischen Studien zu diesem Thema sind die Utah Early Neuropathy Scale (UENS) und das Toronto Clinical Neuropathy Scoring System (TCSS). Evidenz zu deren Wertigkeit bei IPS gibt es bis dato keine.

## Fragestellung:

Kann mithilfe der UENS und des TCSS auf das Vorliegen einer PNP bei IPS-PatientInnen geschlossen werden? Welche Skala eignet sich dabei besser? Welcher Cut-off-Wert vereint optimale Sensitivität und Spezifität?

## Methode:

Bei 34 ParkinsonpatientInnen ( $\bar{x}$  Alter: 70,8 Jahre,  $\bar{x}$  UPDRS-Gesamtscore: 40,9) wurden die TCSS- und UENS-Scores erhoben. Als Referenzuntersuchung wurde die Nervenleitgeschwindigkeit gemessen. Eine ROC Analyse (Receiver-Operating-Characteristics Analyse) für die UENS und das TCSS inkl. Fläche unter der Kurve (AUC) wurden durchgeführt. Für mögliche Cut-off-Werte der Skalen wurden Sensitivität (SE), Spezifität (SP), Likelihood-Rate (LR) und der positive prädiktive Wert (PPV) berechnet.

## Ergebnisse:

Die PNP-Prävalenz betrug 0,52. Dabei konnten keine unterscheidenden Faktoren zwischen PNP-affizierten und nicht affizierten IPS-PatientInnen gefunden werden.

TCSS: Die Anwendung des in der Literatur empfohlenen Cut-off-Wertes (TCSS  $\geq 6$ ) ergab eine SE von 0,66, eine SP von 0,77, eine LR von 2,88 und einen PPV von 0,8. Die AUC des TCSS ergab 0,75. Die konsekutive Hebung des Cut-off-Werts resultierte in einer nahezu linearen Erhöhung des PPV, LR und SP auf Kosten der SE. Lediglich der Cut-off-Wert  $\geq 6$  ergab einen Spike der LR aus der Linearität.

UENS: Der in der Literatur vorgegebene Cut-off-Wert (UENS  $\geq 5$ ) ergab eine SE von 1,0, eine SP von 0,78, eine LR von 4,55 und einen PPV von 0,67. Eine Hebung des Cut-off-

Werts es auf  $\geq 7$  brachte den höchsten PPV (0,93) mit verbesserter SP von 0,94, allerdings zulasten der SE (0,81). Die AUC der UENS ergab 0,964 (0.96).

**Conclusio:**

Prinzipiell wiesen beide Skalen gute Benutzerfreundlichkeit in der Anwendung an IPS-PatientInnen auf. Sofern Aussagen aus der geringen Fallzahl dieser Studie getroffen werden können, sprechen die statistischen Parameter nicht besonders für die Güte des TCSS in Richtung Diagnosestellung. Die UENS hingegen, insbesondere nach Anhebung des Cut-off-Wertes, zeichnete sich als frühes Erkennungsmittel mit einer hohen Sensitivität aus. Aufgrund der besseren Genauigkeit sollte die UENS daher bevorzugt Verwendung finden. Weiterführende größere Untersuchungen wären klinisch relevant und daher begrüßenswert.

# Abstract

## Background:

Despite its considerable prevalence and clinical significance Polyneuropathy (PNP) has only recently been described as a symptom of idiopathic Parkinson's disease (IPD). Two of most commonly used diagnostic scales for PNP in clinical trials are the Utah Early Neuropathy Scale (UENS) and the Toronto Clinical Neuropathy Scoring System (TCSS). The number of PNP publications on IPD is currently on the raise; however until now there is no evidence for the clinimetric value of these scales to diagnose PNP in IPD.

## Objective:

Can use of UENS and TCSS facilitate the diagnosis of PNP in Parkinson's patients? Which of the two scales is better? Which cut-off value combines optimal sensitivity and specificity?

## Method:

In 34 Parkinson's patients ( $\bar{x}$  age: 70.8 years,  $\bar{x}$  UPDRS total score: 40.9) TCSS and UENS scales were performed and compared with nerve conduction velocity studies, which serve as gold standard for the diagnosis of PNP. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis for UENS and TCSS scores including the area under the curve (AUC) estimation were performed. Sensitivity (SE), specificity (SP), likelihood ratio (LR) and positive predictive value (PPV) were calculated for various cut-off values.

## Results:

A PNP prevalence of 0.52 was calculated, with no differences in demographic data or laboratory values between PNP in the affected and the non-affected groups.

TCSS: Applying the proposed cut-off value (TCSS  $\geq 6$ ) found in the literature resulted in a SE of 0.66, a SP of 0.77, a LR of 2.88, and a PPV of 0.8. The AUC of TCSS was 0.746 (0,75). The consecutive increase in cut-off values resulted in a nearly linear increase of PPV, LR and SP at the expense of SE. The cut-off value of  $\geq 6$  was the only one, to result in a mild spike of LR.

UENS: The recommended cut-off value (UENS  $\geq 5$ ) resulted in SE values of 1.0, SP of 0.78, LR of 4.55, and PPV of 0.67. An increase in the cut-off value to  $\geq 7$  brought about the

highest PPV (0.93) with improved SP of 0.94, but lower SE value (0.81). The AUC of UENS was 0.964(0.96).

**Conclusion:**

In principle, both scales showed good usability in IPD patients. When it comes to PNP diagnosis in IPD, as far as conclusions can be drawn from the small number of cases in this study, the statistical parameters are not particularly in favour of the TCSS use. In contrast, the UENS seemed to be of greater accuracy in the detection of PNP, especially after adjusting the predefined cut-off value, and should therefore be used preferentially. Larger studies should be performed to confirm our findings.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagungen .....	iv
Zusammenfassung .....	v
Abstract.....	vii
Inhaltsverzeichnis .....	ix
Glossar und Abkürzungen .....	x
Abbildungsverzeichnis .....	xii
Tabellenverzeichnis .....	xiii
1 Einleitung .....	1
1.1 Erläuterungen.....	1
1.2 Wissenschaftliche Ausgangslage.....	1
1.3 Das idiopathische Parkinsonsyndrom.....	2
1.3.1 Epidemiologie des IPS .....	2
1.3.2 Ätiologie und Pathogenese .....	3
1.3.3 Diagnose des IPS .....	14
1.3.4 Therapie des Mb. Parkinson .....	21
1.4 Polyneuropathie .....	35
1.4.1 Epidemiologie der PNP .....	36
1.4.2 Ätiologie .....	36
1.4.3 Nervenfasertypen.....	43
1.4.4 Diagnostik.....	46
1.5 Intention der Arbeit .....	61
1.5.1 Validierung von klinischen Skalen für IPS. ....	62
2 Material und Methoden .....	67
2.1 PatientInnenrekrutierung .....	67
2.2 Untersuchungsmethoden .....	67
2.3 Statistische Auswertung .....	68
2.4 Sicherheitsmerkmale .....	69
3 Ergebnisse.....	70
3.1 Charakteristika der Parkinsonkohorte .....	70
3.2 Klinimetrische Daten des TCSS .....	70
3.3 Klinimetrische Daten der UENS .....	72
4 Diskussion .....	75
5 Anhang .....	80
5.1 Anhang -Projektplan.....	80
5.2 Anhang – Fragebogen.....	83
5.2.1 Toronto Clinical Scoring System .....	83
5.2.2 Utah Early Neuropathy Scale .....	84
5.2.3 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).....	85
<b>A. Dyskinesien</b> .....	93
<b>B. Motorische Fluktuationen</b> .....	93
<b>C. Anderweitige Komplikationen</b> .....	94
6 Literaturverzeichnis .....	96

## Glossar und Abkürzungen

AUC	Area under the Curve
BMRC-Kraftgrade	Motorische Funktionsprüfung nach dem British Medical Research Council
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
EOPD	Early Onset Parkinson's Disease (Frühmanifestation des Mb. Parkinson)
DA	Dopaminagonist
DBS	Deep Brain Stimulation / Tiefe Hirnstimulation
DM	Diabetes Mellitus
DML	Distalmotorische Latenz
GPi	Globus Pallidum, pars interna
Hcy	Homocystein
HY	Hoehn and Yahr Staging Scale
HMSN	Hereditäre motorisch-sensorische Neuropathie
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom, Mb. Parkinson
kDa	Kilodalton
L-Dopa	Levodopa
LGP	Lateraler Globus Pallidus; laterales Segment des Globus pallidus; Globus pallidus externus
LOPD	Late Onset Parkinson's Disease (Spätmanifestation des Mb. Parkinson)
LR	Likelihood Ratio
MAO-B-Hemmer	Inhibitoren der Monoaminoxidase B
MDS	Movement Disorder Society (International Parkinson and Movement Disorder Society)
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-sponsored revision of the UPDRS
MGP	Medialer Globus Pallidus; mediales Segment des Globus pallidus; Globus pallidus internus
MSAP	Muskuläres Summenaktionspotential
MSN/dMSN/iMSN	Medium spiny neurons; mittelgroße Projektionsneurone der (d)-direkten Bahn, und (i)-indirekten Bahn
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
PNP	Polyneuropathie
PPV	Positiver prädiktiver Wert
QALY	Quality Adjusted Life Year / qualitätsadjustiertes Lebesjahr
ROC	Receiver Operating Characteristic
SE-ADL	Schwab and England Activities of Daily Living Scale
SNAP	Sensorischen Nervenaktionspotential
SNARE	soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor
SNpc	Substantia Nigra pars compacta
SNpr	Substantia Nigra pars reticulata
STN	Subthalamic Nucleus; Nucleus subthalamicus
SWME	Semmes-Weinstein-Monofilament-Examination
TCSS	Toronto Clinical Neuropathy Scoring System

UENS	Utah Early Neuropathy Scale
UK PDS Brain Bank Criteria	UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating System
VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
VL/VA Thalamus	Nucleus ventralis lateralis thalami/ Nucleus ventralis anterior thalami

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Neurotransmitter-Bahnen und ihr Einfluss auf die motorischen cortico-basalen-thalamischen Regelkreise.....	8
Abbildung 2: Darstellung der pathologischen Veränderung der cortico-basalen-thalamischen Regelschleifen bei IPS.....	11
Abbildung 3: Flowchart der Vorgehensweise bei IPS in der Sekundärbetreuung.....	23
Abbildung 4: Folsäure- und Methylgruppenstoffwechsel.....	40
Abbildung 5: Beispiel einer elektroneurographischen Untersuchung anhand des N. peroneus.....	48
Abbildung 6: Beispiel eines Normalbefundes einer sensiblen Neurographie.....	49
Abbildung 7: Beispiel einer pathologisch verzögerten Leitgeschwindigkeitsmessung.....	50
Abbildung 8: Darstellung der Segmentaufteilung für die Nadeluntersuchung der UENS..	55
Abbildung 9: Item-Zusammensetzung und Gewichtung bei TCSS und UENS:.....	58
Abbildung 10: Beispiel einer Operating-Characteristic-Kurve mit Area under the Curve .	64
Abbildung 11: Darstellung der falsch positiv- und falsch negativ-Raten des TCSS bei Cut-off $\geq 6$ .....	71
Abbildung 12: Receiver Operating Curve (ROC) für das TCSS in der ParkinsonpatientInnenkohorte.....	71
Abbildung 13: Darstellung der falsch positiv- und falsch negativ-Raten der UENS bei einem Cut-Off-Wert von $\geq 5$ .....	73
Abbildung 14: Receiver Operating Curve (ROC) für die UENS in der ParkinsonpatientInnenkohorte.....	73

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Das schrittweise Vorgehen zur Diagnose des IPS der UK PDS Brain Bank Criteria.....	20
Tabelle 2: Ätiologien der distal-symmetrischen sensomotorischen Polyneuropathien.....	38
Tabelle 3: Klassifikation der peripheren Nervenfasern modifiziert nach Erlanger und Gasser.....	43
Tabelle 4: Gegenüberstellung der zwei Klassifikationssysteme nach Erlanger/Gasser und Lloyd/Hunt.....	44
Tabelle 5: Items, Punktevergabe und Auswertung für das Toronto Clinical Neuropathy Scoring System.....	53
Tabelle 6: Items und Punktevergabe der Utah Early Neuropathy Scale.....	57
Tabelle 7: Vergleich von Utah Early Neuropathy Scale und Utah Early Neuropathy Scale betreffend inhaltliche Schwerpunktsetzung.....	59
Tabelle 8: Kriterien der Movement Disorders Society Task Force für Skalen-Validierung. .....	63
Tabelle 9: Interpretation der AUC bezüglich Genauigkeit eines diagnostischen Tests.....	65
Tabelle 10: Sensitivität und Spezifität für verschiedene Cut-Off-Werte des Toronto Clinical Scoring System.....	72
Tabelle 11: Sensitivität und Spezifität für verschiedene Cut-Off-Werte der Utha Early Neuropathy Scale.....	74

# 1 Einleitung

## 1.1 Erläuterungen

Die Ausdrücke „Polyneuropathie“ (PNP) und „periphere Neuropathie“ sind in dieser Arbeit als Synonyme anzusehen.

Da bezüglich der Ätiologie der teilnehmenden PatientInnen keine genetischen Analysen durchgeführt wurden und aufgrund der beinahe identischen Phänotypen der sporadischen und familiären Form, wird in dieser Arbeit das Idiopathische Parkinson Syndrom (IPS) und der Überbegriff für dessen klinische Manifestation, der Mb. Parkinson, als Synonyme verwendet.

## 1.2 Wissenschaftliche Ausgangslage

2008 waren Toth et al. die ersten Parkinsonforscher, die eine Korrelation zwischen dem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) und Polyneuropathie (PNP) bestätigten. Die Tendenz der Publikationen zum Thema der PNP bei IPS ist seither steigend und die Resultate der meisten Studien weisen auf eine hohe Prävalenz hin.<sup>176</sup> PNP als Komorbidität hat insofern klinische Relevanz, da sie die parkinsontypische Gangunsicherheit verschlechtert, zu vermehrten Stürzen führt und somit die Lebensqualität vermindert und die Mortalität erhöht.<sup>78</sup> Die führenden Gesellschaften für Parkinson schließen allerdings die PNP bis dato nicht ins Spektrum der typischen Symptome des IPS ein. So ist es nach wie vor ein Merkmal, dem nicht die Aufmerksamkeit zukommt, die ihm aufgrund der Prävalenz und Bedeutung eigentlich gebührt. Es ist daher auch nicht verwunderlich, dass es von vielen mit IPS-PatientInnen betrauten Ärzten unbeachtet bleibt und somit für damit betroffene PatientInnen die erforderliche Unterstützung ausbleibt.

Die Diagnosestellung und objektive Evaluierung des Schweregrades der PNP-Symptome während des Krankheitsverlaufs erfolgt im Allgemeinen mit Hilfe von klinischen Skalen und der elektrophysiologischen Untersuchung. Aufgrund des weiten Spektrums an Ätiologie und Form der Neuropathien haben sich sehr viele verschiedene Skalen und

Scoring-Systeme zur Quantifizierung der PNP bzw. der peripheren Neuropathie herausgebildet. Präferenzen für bestimmte Skalen und die von den Herstellern empfohlenen Cut-Off-Werte für andere PNP-Formen können nicht automatisch auf PNP bei IPS übertragen werden, da möglicherweise eine andersartige Pathogenese und Verlaufsform besteht. Für die Untersuchung von PNP beim IPS gibt es derzeit allerdings jedoch weder Studien zur Validierung, noch Expertenempfehlungen seitens der führenden Parkinsongesellschaften. Evidenzbasierte Richtlinien wären von besonderer Bedeutung zur besseren klinischen Erfassung der PNP, aber auch um die Vergleichbarkeit von klinischen Studien zu erhöhen.

### ***1.3 Das idiopathische Parkinsonsyndrom***

Das idiopathische Parkinsonsyndrom, auch Mb. Parkinson genannt, ist nach dem Mb. Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung.<sup>95</sup> Es ist eine langsam fortschreitende degenerative Erkrankung, die durch Bradykinese (v.a. der Willkürmotorik), Tremor (mit dem Maximum in Ruhe), Rigor, eine nach vorne gebeugte Haltung, und durch gestörten Stellreflexen mit Retropulsion (eine Tendenz nach hinten zu fallen), charakterisiert ist<sup>4</sup>. In den folgenden Unterkapiteln werden die Epidemiologie (1.3.1), die verschiedenen Aspekte bezüglich Ätiologie und Pathogenese (1.3.2), sowie das diagnostische Vorgehen (1.3.3) weiter ausgeführt.

#### **1.3.1 Epidemiologie des IPS**

Konkrete Prävalenz- und Inzidenzraten abzuschätzen ist, aufgrund der limitierten Vergleichbarkeit der Studien zu diesem Thema, schwierig. In der Literatur wird die Prävalenz in europäischen Ländern mit etwa 108 bis 257/100 000 und die Inzidenz mit 11 bis 19/100 000 Einwohner pro Jahr angegeben.<sup>95</sup> Die Prävalenz unterscheidet sich bei Männern und Frauen nicht signifikant<sup>42</sup>. Nach Schätzungen einer Studie, die die Anzahl der Individuen mit Mb. Parkinson in den 5 am dichtesten bevölkerten Nationen Westeuropas untersuchte, wird sich, aufgrund der zu erwartenden Zunahme der Lebenserwartung, die Zahl der im Jahre 2005 Erkrankten bis 2030 verdoppeln.<sup>52</sup>

Fast die Hälfte der Betroffenen erkrankt zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr, bei weiteren 30% tritt die Krankheit noch später auf. Dagegen erkranken junge Erwachsene eher selten am IPS: nur bei 10% zeigen sich die Parkinson-Symptome bereits vor dem 40. Lebensjahr.<sup>158</sup>

## **1.3.2 Ätiologie und Pathogenese**

### **1.3.2.1 Familiärer Morbus Parkinson**

Familiäre Formen des Mb. Parkinson sind eher selten. In der Regel sind sie durch ein niedrigeres Manifestationsalter geprägt (vor dem 50. Lebensjahr) und weisen einen monogenetischen Erbgang auf. Es wurde eine Vielzahl von Genen identifiziert, die sowohl autosomal rezessiv und dominant, als auch mit dem X-Chromosom vererbt sein können.<sup>38</sup>

Etwa 75% der Parkinson-Syndrome sind idiopathisch und treten sporadisch auf. Es besteht die Hypothese, dass die relative Häufigkeit des Auftretens des IPS in der Bevölkerung mitunter dadurch bedingt sein könnte, dass viele der identifizierten Gene, die mit Mb. Parkinson in Verbindung gebracht werden, autosomal rezessiv vererbt werden. Daraus folgt, dass homozygote Träger eines rezessiven IPS-verursachenden Gens an Early Onset Parkinson's Disease (EOPD) erkranken, heterozygote Träger aber lediglich eine Prädisposition für Late Onset Parkinson's Disease (LOPD) besitzen, das dann bei Manifestation als IPS diagnostiziert werden kann.<sup>19</sup>

Da das klinische Bild und der Verlauf der meisten familiären Formen und der des IPS nahezu ident sind, liegt die Vermutung nahe, dass den beiden Formen gemeinsame Pathomechanismen zugrunde liegen.<sup>76</sup>

### **1.3.2.2 Pathomechanismus: Alpha Synuclein**

Histopathologisch werden für die Entwicklung des IPS der Untergang melaninhaltiger, dopaminerger Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra, sowie das Auftreten von Lewy-Neuriten und Lewy-Körperchen verantwortlich gemacht.<sup>4</sup> Lewy-Körper, die für das IPS spezifisch sind, sind zytoplasmatische neuronale  $\alpha$ -Synuclein und Ubiquitin enthaltende Einschlusskörperchen, die durch einen ineffektiven Proteinabbau aufgrund von

Fehlfaltung des  $\alpha$ -Synuclein entstehen. Neueste Studien vermuten, dass diese Fehlfaltung dazu führt, dass  $\alpha$ -Synuclein aggregiert und sich an bestimmten Orten verteilt. Dort führt es schließlich zu Entzündungsreaktionen, die an den pathogenetischen Dysfunktionen des Mb. Parkinson stark beteiligt sind.<sup>7, 133, 164</sup> Lewy-Körper und -Neuriten entwickeln sich nicht spontan und erscheinen auch nicht regelmäßig im Verlauf der Alterung des Nervensystems. Daher wird ihr Vorhandensein, selbst in geringen Mengen, als krankhaft bezeichnet.<sup>23</sup> Zahlreiche Hinweise sprechen dafür, dass  $\alpha$ -Synuclein eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Mb. Parkinson spielt.<sup>174</sup>

Die physiologische Rolle des  $\alpha$ -Synucleins lässt sich von der Lokalisation ableiten, wo es vermehrt gefunden werden kann: an präsynaptischen Termini, wo es in der Neurotransmission involviert ist. Studien haben ergeben,<sup>20, 30</sup> dass das  $\alpha$ -Synuclein ein molekulares Chaperon ist. Vorausgesetzt es besteht eine korrekte Faltung, kann es synaptischen Proteinen (sog. SNARE-Proteinen) assistieren. Diese SNARE-Komplexe spielen eine entscheidende Rolle in der synaptischen Integrität, Neurotransmitterabsonderung und Vesikelwiederverwertung.

Das  $\alpha$ -Synuclein ist Mitglied einer Protein-Familie, die aus  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Synuclein besteht.<sup>92</sup> Es wird vom SNCA-Gen kodiert.<sup>128</sup> SNCA war eines der ersten Gene, das pathogenetisch mit Mb. Parkinson in Verbindung gebracht wurde. Es ist ein kleines Protein, bestehend aus 140 Aminosäuren mit drei Domänen: einem N-Terminus (AA 1-65), einer Domäne mit einer nicht-amyloiden- $\beta$ -Komponente (AA 66-95) und einem C-Terminus (AA 96-140).<sup>86</sup> Punktmutationen in Gensequenzen, die in der Transkription von  $\alpha$ -Synuclein beteiligt sind, können in Parkinson-ähnlichen Syndromen resultieren.<sup>174</sup> Es gibt Studien, in denen beobachtet werden konnte, dass die Überexpression sowohl von mutiertem, als auch von Wildtyp- $\alpha$ -Synuclein mit dem Auftreten einiger Parkinson-ähnlicher Bewegungs- und Verhaltensstörungen in Fliegen- und anderen Tiermodellen korrelierte.<sup>168</sup> Da das IPS eine langsam fortschreitende, degenerative Erkrankung ist, können aus physiologischer Sicht keine Aussagen bezüglich der quantitativen Änderung des  $\alpha$ -Synuclein und dessen mRNA getroffen werden. Auch ist unbekannt über welchen Zeitraum diese bestehen müssen, um klinisch manifeste IPS-Symptomatik bei RisikopatientInnen zu entwickeln. Dennoch liegt die Vermutung nahe, dass Risiko-Haplotypen, funktionale genetische Polymorphismen und/oder epigenetische Faktoren, die über Jahre hinweg geringfügig erhöhte  $\alpha$ -Synuclein-Werte bedingen, zur Pathogenese des IPS

beitragen.<sup>157</sup> Wie man erst seit kurzem weiß, kann  $\alpha$ -Synuclein bei IPS nicht nur zentral sondern auch peripher zu neuronaler Dysfunktion führen.<sup>6, 39, 108, 171</sup>

### **1.3.2.3 Pathomechanismus: neuronale Regelkreise**

Die genauere Beschäftigung mit der zentralen Pathologie des IPS ist selbst für die Betrachtung eines peripheren Symptoms wie PNP wichtig und soll daher im Folgenden dargelegt werden. Drei Gründe sprechen für eine solche Vorgangsweise:

Erstens spiegelt es die traditionelle Darstellung der IPS-Pathologie seit den letzten 200 Jahren wieder. James Parkinson hatte in seiner Erstbeschreibung die Fährte in diese Richtung gelenkt, als er ausschließlich die zentral bedingten motorischen Symptome als krankheitszugehörig beschrieb. Er sagte dezidiert, dass die Sensorik und der Intellekt beim IPS typischerweise unbeeinträchtigt seien oder wie es im Original heißt „the senses and intellects being uninjured“.<sup>124</sup> Das hatte zur Folge, dass peripher autonome und sensorische, aber auch zentral bedingte psychiatrische Symptome lange Zeit in der Klinik und Wissenschaft weitgehend unbeachtet blieben. Erst zaghaft begann man sich in den letzten 15 Jahren von diesem wissenschaftlichen Erbe zu emanzipieren und bezog auch die nichtmotorischen Symptome immer mehr ein. Dies führt nun dazu, dass immer mehr von diesen nicht-motorischen Symptomen als IPS-typische, intrinsische, Symptome anerkannt werden. Ja es konnte sogar gezeigt werden, dass diese nicht-motorischen Symptome oft für die/den einzelne/-n Patientin/-en, betreffend Lebensqualität, bedeutender bzw. beeinträchtigender sein können, als die motorischen Probleme.<sup>89, 149, 173</sup>

Des Weiteren ist eine Beschäftigung mit den Erkenntnissen über die krankhaften Veränderungen im Zentralnervensystem sinnvoll, lassen sich doch vielleicht aus der Art des Befalls der Neurone dort, möglicherweise vorsichtige Rückschlüsse auf die noch nicht untersuchte Pathologie im peripheren Nervensystem ziehen.

Schließlich ist auch eine Kenntnis der zentral-motorischen Pathologie unbedingt notwendig, um zu verstehen, wieso eine zusätzlich auftretende periphere Behinderung bei IPS-PatientInnen so starke Auswirkung auf die Gesamtbeeinträchtigung hat. Aus der Literatur geht nämlich hervor, dass sich bei Zusammenkommen von motorischen IPS Symptomen und PNP das Sturz-Risiko nicht nur addiert sondern potenziert.<sup>78</sup> Dies führt häufig zu massiver Einschränkung der Möglichkeit ein selbstbestimmtes Leben zu führen<sup>107</sup> und führt oft zu Pflegeheimweisungen.<sup>1, 159</sup>

Das klinische Bild der motorischen Störungen des IPS wird durch eine Dysfunktion der motorischen Regelschleifen der Basalganglien erklärt. Dieses Konzept der pathologischen Aktivität einzelner Kerngebiete jener Regelschleifen stellt jedoch eine simplifizierte Sichtweise dar und fokussiert vorwiegend auf dem Dopaminmangel im Striatum.<sup>146</sup>

Mb. Parkinson wird von einschlägigen Neurologiebüchern zu den extrapyramidalen Erkrankungen gezählt. Dieser Terminus ist (von S.A.K. Wilson) historisch geprägt und wird fälschlich synonym zum Begriff der Krankheiten der Basalganglien verwendet. Die Basalganglien hingegen, beeinflussen nicht nur ausschließlich die extrapyramidale Bahn, sondern sind komplex mit limbischen (z.B. Nucleus accumbens), kortikalen und cerebellären Strukturen vernetzt. Die Basalganglien, bestehen aus Striatum, Globus pallidus (unterteilt in ein laterales Segment (LGP) und ein mediales Segment (MGP)), Thalamus, Nucleus subthalamicus (STN) und Substantia nigra (SN). Sie haben als Hauptaufgabe die generelle Modulation (Ausmaß, Richtung, Kraft und Geschwindigkeit) motorischer Impulse, die im Kortex initiiert und ausgearbeitet werden.<sup>165</sup>

Das Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, spielt als Steuerungszentrum eine übergeordnete Rolle, da es eine Vielzahl motorischer Impulse zugeleitet bekommt. Diese Impulse werden über motorische Regelschleifen inhibitorisch oder exzitatorisch bearbeitet.<sup>165</sup>

Die für die motorischen Symptome des IPS relevanten motorischen Schleifen sind die direkte und indirekte Bahn. Diese Bahnen sind miteinander auf eine Weise verschaltet, dass eine gewisse Balance hergestellt wird. Diese ist notwendig, um Bewegungen kontrolliert ausüben zu können.

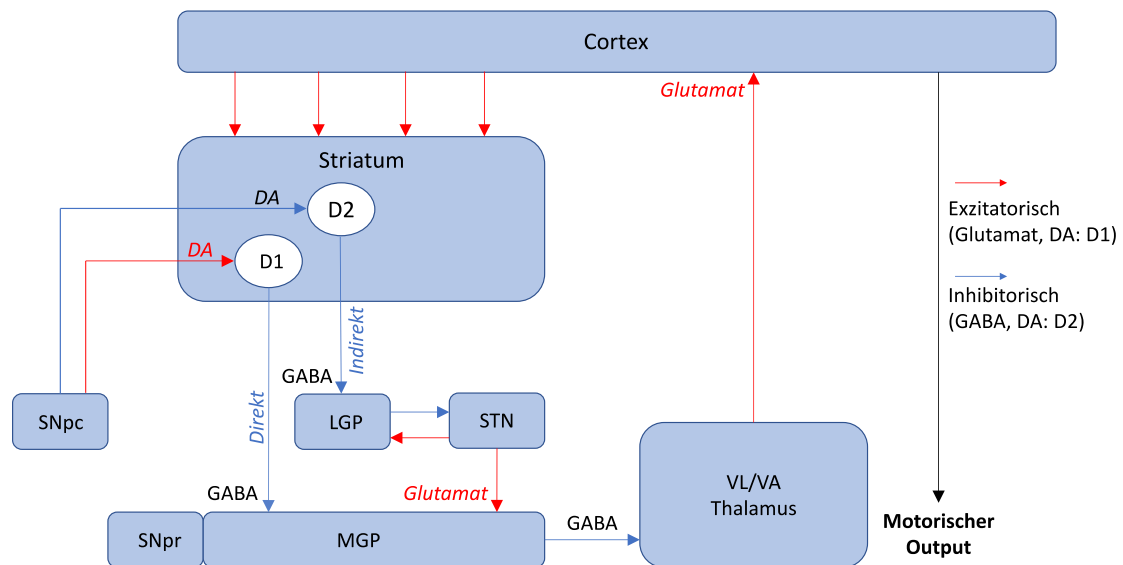
Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass das statische Modell der inhibitorischen und exzitatorischen Bahnen und die Untergliederung in direkte und indirekte Bahn, obgleich weitverbreitet, dem genauen Verständnis der Funktionen der Basalganglien nicht vollständig gerecht wird. Insbesondere die dynamische Aktivität sich gegenseitig beeinflussender Teile dieser komplexen Hirnstrukturen werden durch dieses Modell nicht ausreichend gewürdigt. Heute gilt als anerkannt, dass die Oszillation der Feuerungsraten einzelner Neuronen die Aktivitätsfrequenz anderer Neuronen in diesem System beeinflusst und so eine Vielzahl an Aktivitätsmodulationen zulässt.<sup>138</sup>

### ***1.3.2.3.1 Motorische Regelschleifen unter physiologischen Bedingungen***

Die nachfolgende Abbildung (Abbildung 1), welche eine modifizierte Wiedergabe jener von Adams R. und Victor M ist, <sup>138</sup> stellt eine schematisierte Darstellung der motorischen Regelschleifen unter physiologischen Verhältnissen dar. Dabei sollten die in den Basalganglien aktivsten Neurotransmittern erwähnt werden: GABA (inhibitorisch), Glutamat (exzitatorisch), Acetylcholin (exzitatorisch) und Dopamin, das postsynaptisch sowohl exzitatorische, als auch inhibitorische Wirkung zeigen kann. Hierbei sei angemerkt, dass im menschlichen Hirn 5 Dopaminrezeptoren bekannt sind, wovon zwei, die D1- (exzitatorisch) und D2-Rezeptoren (inhibitorisch), für die Funktion der Basalganglien relevant sind.

Die direkte und indirekte Bahn haben ihren Ursprung im Striatum, genauer gesagt, in bestimmten Populationen mittelgroßer striataler Projektionsneuronen, sogenannten Medium Spiny Neurons (MSN). Diese MSN haben efferente Projektionen zu verschiedenen Strukturen. (In Abbildung 1 als blaue Pfeile mit der Bezeichnung „Direct“ und „Indirect“ dargestellt).

### Motorischer Regelkreis des Cortex, der Basalganglien und Thalamus unter physiologischen Bedingungen



**Abbildung 1: Schematische Darstellung der Neurotransmitter-Bahnen und ihr Einfluss auf die motorischen cortico-basalen-thalamischen Regelkreise**

(modifiziert nach Adams R. und Victor M.):<sup>138</sup>

Blaue Linien indizieren hemmende Bahnen, während rote Linien erregende Bahnen darstellen. Das mediale Segment des Globus Pallidus (MGP) und die pars reticulata der Substantia nigra (SNpr) werden als eine funktionale Entität dargestellt, da sie ähnliche Afferenzen und GABA-erge Efferenzen zum Thalamus (Nucleus ventralis lateralis und Nucleus ventralis anterior) besitzen. Glutamaterge Projektionen aus prämotorischen, motorischen und somatosensorischen Cortexarealen bilden einen exzitatorischen Input auf das Striatum, woraus die direkte und indirekte Bahn entspringen. Die dMSN hemmen via Gaba-erger Efferenzen den MGP/SNpr-Komplex, was die Inhibition der motorischen Nuclei des Thalamus (VL/VA) aufhebt, mit der Konsequenz des glutamatergen Feedbacks zum Cortex. Die iMSN hemmen via GABA den LGP, was den STN disinhibiert. STN-Aktivität bedingt glutamaterge Exzitation des MGP/SNpr-Komplexes, was thalamische Hemmung zur Folge hat. Des Weiteren hemmt der STN seine eigene Aktivität indem exzitatorische Efferenzen den LGP aktivieren. Währenddessen wirken dopaminerge Neurone, die aus der pars compacta der Substantia nigra (SNpc) hervorgehen, auf die dMSN (via D1-Rezeptoren) exzitatorisch, und auf die iMSN (via D2-Rezeptoren) hemmend.

Die weitverbreitete Annahme ist, dass die MSN der direkten Bahn (dMSN) denen, der indirekten Bahn (iMSN) entgegenwirken. Neuere Studienerkenntnisse<sup>27, 123</sup> zeigen des Weiteren, dass intrastriatale Neurone (striatale Afferenzen, striatale Interneurone und dMSN bzw. iMSN) miteinander verknüpft sind. Das ermöglicht die direkte und indirekte Bahn miteinander parallel zu schalten, um so in einem fein abgestimmten Zusammenspiel Bewegungsimpulse auf kontrollierte Weise zu modifizieren. Aus diesen Erkenntnissen wurde ein Modell postuliert,<sup>25</sup> dass alle MSN, je nach der Form der synaptischen Plastizität, die im Moment exprimiert wird, Bewegung sowohl fördern, als auch hemmen

können. Die im Rahmen des IPS veränderte dopaminabhängige synaptische Plastizität kann diese koordinierte Aktivität verändern.

Die corticobasalen Regelkreise haben den Thalamus als gemeinsamen Bestimmungsort, wo die im Cortex initiierten Bewegungsimpulse, modifiziert, wieder an den Cortex zurückgeleitet werden.

Für das Verständnis der direkten und indirekten Bahnen ist es wichtig zu wissen, dass der Thalamus, wenn nicht zusätzlich inhibiert, intrinsische efferente exzitatorische Aktivität auf den Cortex ausübt, während der MGP (mediale Globus Pallidus), wenn nicht zusätzlich inhibiert, intrinsische inhibitorische Aktivität auf den Thalamus ausübt. Die Inhibition und Disinhibition dieser Aktivität des MGP auf den Thalamus ist ausschlaggebend für die kontrollierte Ausführung willkürlicher Bewegungen und wird durch die direkte und die indirekte Bahn gesteuert.

### **Die direkte Regelschleife**

Die direkte Bahn wird im Falle einer willkürlichen Bewegung durch glutamaterge Projektionen vom Cortex (in erster Linie von primärmotorischen, supplementärmotorischen und prämotorischen Cortexarealen) auf das Striatum erregt. Diese Aktivierung im Striatum inhibiert via GABA-erger Projektionen (dMSN) den MGP und die Substantia Nigra pars reticulata (SNpr). Der MGP und die SNpr fungieren in diesem Modell als eine Einheit, da sie ähnliche Efferenzen aufweisen. Da der MGP/SNpr-Komplex im Ruhezustand die motorischen Thalamuskern VL/VA (Nucleus ventrolateralis und Nucleus ventralis anterior) inhibieren, werden diese Kerne durch Aktivierung der direkten Bahn disinhibiert und die Bewegungsinitiation wird verstärkt.<sup>138</sup>

### **Die indirekte Regelschleife**

Die indirekte Bahn wird zur gleichen Zeit, durch die glutamaterge Erregung aus denselben Cortexarealen aktiviert. Die aus dem Putamen entspringenden, ebenfalls GABA-ergen iMSN, inhibieren den LGP (lateralen Globus Pallidus). Die voreingestellte Funktion des LGP ist die Inhibition des STN, die unter Aktivierung der indirekten Bahn aufgehoben wird. Der somit erregte STN bedingt unter diesen Umständen die glutamaterge Exzitation des MGP/SNpr-Komplexes, der den VL/VA des Thalamus inhibiert. Da das insgesamt

Ergebnis der indirekten Bahn, die thalamische Inhibition ist, wird die Aktivität der thalamocorticalen Projektionen zu den jeweiligen Cortexarealen gemindert. Des Weiteren besitzt die indirekte Bahn einen selbstlimitierenden negativen Feedbackmechanismus, indem der erregte STN via exzitatorischer Projektionen den LGP reaktiviert und so die eigene Hemmung bewirkt. <sup>138</sup>

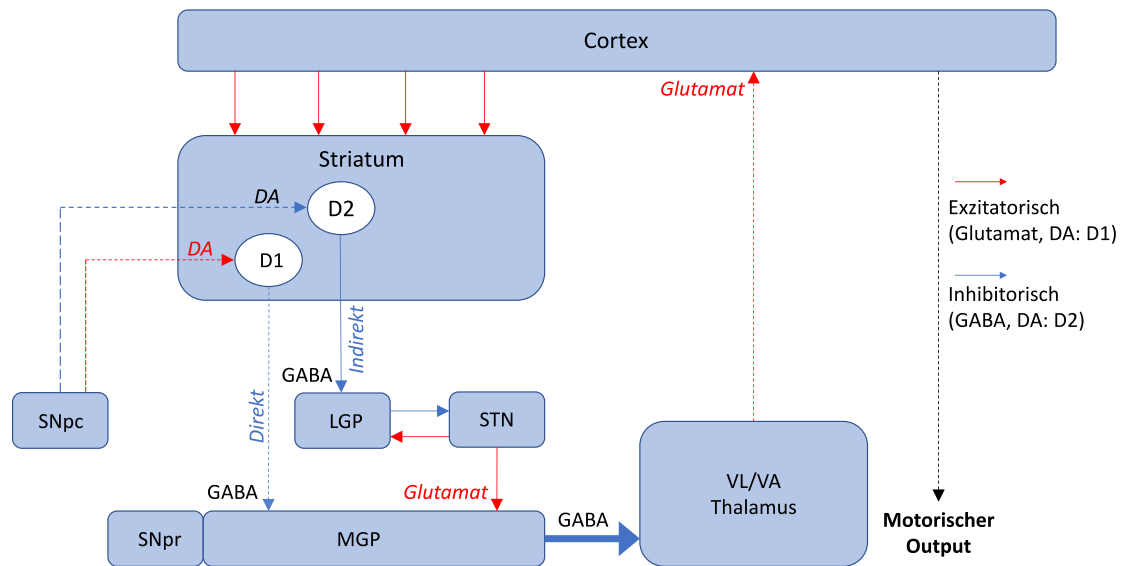
Zusammenfassend kann man sagen, dass die direkte Bahn Bewegungsinitiation fördert und die indirekte Bahn ungewollte Bewegungen verhindert. <sup>137</sup>

Die MSN der direkten und indirekten Bahn exprimieren unterschiedliche Dopaminrezeptoren: D1-Rezeptoren an dMSN und D2-Rezeptoren an iMSN. <sup>63</sup> Somit spielt die SNpc eine entscheidende Rolle bei der motorischen Regulation, indem nigrostriatale Projektionen die direkte Bahn via D1-Rezeptoren erregen und die indirekte Bahn via D2-Rezeptoren hemmen. <sup>103</sup>

#### ***1.3.2.3.2 Motorische Regelschleifen bei IPS***

Wie in Abbildung 2 dargestellt, kommt es beim IPS durch die Degeneration der dopaminergen Neuronen der SNpc zum Ausfall der nigrostriatalen Projektionen. Dadurch wird in den motorischen Regelschleifen die direkte Bahn unzureichend aktiviert und die indirekte, unzureichend gehemmt. Es resultiert eine übermäßige Hemmung der motorischen Kerne des Thalamus, was die motorische Regelschleife unterbricht. <sup>103</sup> Durch dieses vereinfachte neurophysiologische Modell wird zwar die Grundlage der Symptome Hypokinese, Bradykinese, Akinesie und Rigor erklärt, nicht aber andere Symptome, wie etwa Tremor oder die posturale Instabilität.

### Motorischer Regelkreis des Cortex, der Basalganglien und Thalamus bei Mb. Parkinson



**Abbildung 2: Darstellung der pathologischen Veränderung der cortico-basalen-thalamischen Regelschleifen bei IPS. (modifiziert nach Adams R. und Victor M.):<sup>138</sup>**

Hemmende Bahnen sind blau dargestellt, exzitatorische Bahnen rot. Gestrichelte Linien weisen auf eine Reduktion der Funktionsfähigkeit der Bahnen hin. Die durch das IPS bedingte Dopamindepletion führt zu einer verminderten Exzitation (D1) der direkten Bahn und zu einer verminderten Inhibition (D2) der indirekten Bahn, was zu einer gesteigerten Aktivierung der GABA-ergen Projektionen vom MGP/SNpr-Komplex zum Thalamus führt (siehe dicker Pfeil).

Das Ausmaß des Dopaminverlustes an den Stellen der Synapsentermini im Striatum scheint zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruches größer zu sein als jenes, des Verlustes der dopaminergen Neuronen der SNpc. Das weist darauf hin, dass die striatalen dopaminergen Termini der Ursprung des degenerativen Prozesses sind und dass der neuronale Untergang das Resultat eines „axonalen Rücksterbens“ ist.<sup>16</sup> Man geht davon aus, dass zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruches ~80% des Dopamins im Striatum nicht mehr verfügbar ist und ~60% der dopaminergen Neuronen der SNpc bereits untergegangen sind.<sup>40</sup> Der Ausgangspunkt des pathologischen Prozesses ist also selbst im ZNS nicht im Bereich der Zellkörper, sondern der Neuriten zu finden. Es kann angenommen werden, dass im peripheren Nervensystem, also auch bei PNP, ähnliche Mechanismen wirksam sind.<sup>36</sup> Umfassende Untersuchungen dazu sind jedoch ausständig.

## **Pathomechanismus: Affektion des Peripheren Nervensystems**

Wie bereits oben erwähnt, ist das histopathologische Merkmal von IPS das Vorhandensein von fibrillären Aggregaten von  $\alpha$ -Synuclein, genannt Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten.  $\alpha$ -Synuclein, ein 140-Aminosäuren- und ein 14-kDa-Protein, ist Hauptbestandteil dieser Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten.<sup>152</sup> Es wird nicht nur im zentralen sondern, wie wir heute wissen, auch im peripheren Nervensystem exprimiert. Physiologisches  $\alpha$ -Synuclein spielt eine entscheidende Rolle beim Schutz von Nervenendigungen<sup>31</sup> und hat verschiedene Funktionen im Zusammenhang mit der Neurotransmission im zentralen<sup>32</sup> und peripheren Nervensystem.<sup>21</sup> Pathologisch aggregiertes  $\alpha$ -Synuclein hingegen spielt eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen wie dem IPS.<sup>32</sup>

Lange Zeit beschränkte sich bei IPS die wissenschaftliche Untersuchung der  $\alpha$ -Synuclein-Pathologie auf das zentrale Nervensystem, wurde doch das IPS als ausschließlich zentrale Erkrankung angesehen. Erst in den letzten 15 Jahren wurde die Erforschung der Lewy-Pathologie auf die periphere Ebene und hier zunächst nur auf das autonome erst später auch auf das motorische und sensorische Nervensystem ausgedehnt. So konnten bei IPS Nachweise für die Involvierung des Herzplexus<sup>6</sup>, des enterischen Nervensystems des Verdauungstraktes<sup>18, 22, 171</sup> und – was für die Erklärung der Entwicklung von PNP bei IPS wichtig ist, die sensorischen Nerven der Haut<sup>39, 108</sup> gezeigt werden. Wenig ist bisher über die  $\alpha$ -Synuclein-Histopathologie bei IPS in den peripheren motorischen Nerven, auch einer möglichen bei PNP beteiligten Struktur, bekannt. Rezente Studien haben jedoch auch Synukleinopathie in den zervikalen, vermeintlich motorischen, Nervenfasern des Nervus vagus bei IPS gezeigt,<sup>11, 18, 46</sup> was nahelegt, dass auch motorische Nerven von der Pathologie keineswegs ausgeschlossen sind.<sup>113</sup>

### **1.3.2.4 Pathomechanismus: Zusammenspiel des peripheren und zentralen Nervensystems**

IPS geht, so wie wir gesehen haben, nicht lediglich mit einer pathologischen Veränderung der Substantia nigra einher. IPS ist also nicht nur, wie ursprünglich angenommen wurde, eine reine Basalganglienerkrankung, sondern vielmehr eine Multisystemerkrankung mit

Involvierung von mehreren zentralen Strukturen (Hirnstammkerne, Bulbus olfactorius etc.) und peripheren Systemen (autonomes, sensibles und motorisches Nervensystem). Es gibt dabei reichlich Hinweise dafür, dass die Störung des peripheren Nervensystems nicht lediglich eine zusätzlich nebensächlich betroffene Struktur, als Ausdruck der Multisystemaffektion ist, sondern, dass es vielmehr einen wesentlichen Anteil bei der Entwicklung der Erkrankung hat. Vor mehr als 10 Jahren wurde von Braak auf Basis zahlreicher histopathologischer Untersuchungen die "Dual-Hit"-Hypothese für die Entwicklung des IPS formuliert.<sup>1</sup> Diese besagt im Wesentlichen, dass ähnlich einer Prionenerkrankung, ein externes Pathogen in den Körper eindringt und sich von der Peripherie bis ins zentrale Nervensystem langsam von Neuron zu Neuron weiter ausbreitet. Eintrittspforten seien Darm- bzw. Nasenschleimhaut.<sup>24, 74</sup> Vom Darm gelangt das Pathogen nach transsynaptischer Übertragung aus dem Axon des enterischen Meissner-Plexus in die präganglionären parasymphatischen Motoneuronen des Nervus vagus. Anschließend würde das Pathogen mittels retrograden Transports in die Medulla und von hier in den Pons und das Mittelhirn gelangen. So würde schließlich die Substantia nigra erreicht werden und die typischen oben beschriebenen klassischen Krankheitsmanifestationen beginnen. Ebenso sollen Pathogene von der Nasenschleimhaut über den Bulbus olfactorius ins Gehirn wandern können. Ob so ein krankheitsverursachender Fremdkörper auch über sensorische Nerven der Haut in das ZNS wandern und dabei auch zu Schädigungen dieser Strukturen im Sinne einer PNP führen können, ist nicht bekannt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass, obgleich die zerebralen Strukturen, die der Neurodegeneration unterliegen gut beschrieben sind, die pathologischen Prozesse, die das Vollbild des IPS prägen, nicht komplett geklärt sind. Vermutlich war diese, von James Parkinson als Erstbeschreiber initiierte, nahezu ausschließliche Konzentration auf die Untersuchung zentral bedingter motorischer Symptomatik u.a. ein Grund dafür, dass periphere Symptome wie die PNP lange keine Beachtung fanden. Heute steht außer Zweifel, dass das IPS eine Multisystemerkrankung ist, und dass der dem IPS zugrundeliegende pathologische Prozess nicht nur vulnerable dopaminerge, sondern auch nicht-dopaminerge Nervenzelltypen des peripheren sensomotorischen, enterischen und zentralen Nervensystems einschließt.<sup>23</sup>

### 1.3.3 Diagnose des IPS

Die Diagnose des IPS basiert primär auf Anamnese und klinischer Untersuchung, eventuell unter Heranziehung internationaler Standards (siehe 1.3.3.1). Häufig werden aber auch Skalen zur Beurteilung der Symptome verwendet (siehe 1.3.3.2). Eine Bildgebung des Neurocraniums wird bei Erstabklärung vorgeschlagen (siehe 1.3.3.3). Bisweilen können standardisierte Testverfahren zugezogen werden, um unklare Diagnosen zu erhellen (siehe 1.3.3.4).

#### 1.3.3.1 Diagnostisches Vorgehen

Unter Berücksichtigung etablierter klinisch-diagnostischer Kriterien <sup>81, 93</sup> und in Anlehnung an die UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (UK PDS BBC) <sup>80</sup> hat die österreichische Parkinsoengesellschaft folgenden Algorithmus empfohlen: <sup>126</sup>

1. Klinische Diagnose einer asymmetrischen Bradykinese (langsame Bewegungsinitiation und Abfall von Amplitude und/oder Geschwindigkeit bei repetitiven Bewegungen) und ein weiteres der Kardinalsymptome:
  - asymmetrischer 4-6 Hz Ruhetremor
  - asymmetrischer Rigor
  - Haltungsinstabilität (beim Mb. Parkinson meist erst im Verlauf der Erkrankung),
2. Ausschluss von sekundären und atypischen Parkinsonsyndromen und
3. Berücksichtigung unterstützender Kriterien für die Diagnose eines Mb. Parkinson, insbesondere gutes Ansprechen auf dopaminerge Therapie.

Weiters, ist, neben einer klinisch-neurologischen Untersuchung mit Fokus auf Parkinsonsymptomatik (Tremorformen, Bradykinese repetitiver Bewegungen der oberen und unteren Extremitäten und Ganganomalien auf einer Gehstrecke von mindestens 7 m inklusive Haltungsinstabilität und Wendemanövern), eine extensive Anamnese besonders wichtig. Hier sollte der Zeitpunkt des Beginns der Erstsymptome, Lokalisation und Symptomprogressionsdynamik erfasst werden. Gezielte Befragung nach nicht-motorischen Veränderungen (z.B. neuropsychiatrischen, sensorischen und autonomen),

Vorerkrankungen und etwaiger Auslöser sind unerlässlich. Die Quantifizierung der dokumentierten Symptome zur Diagnosestellung und Staging erfolgt mittels Skalen, die im Kapitel 1.3.3.2, Diagnostische Skalen für das IPS, näher beschrieben werden.

Bei der Akquise der in dieser Studie benutzten PatientInnen Daten wurden die UK PDS BBC (Tabelle 1) u.a. als Ein- bzw. Ausschlusskriterium verwendet.

Als mögliche Einschränkungen der UK PDS BBC könnte gewertet werden, <sup>62</sup> dass die posturale Instabilität nur dann als Kardinalsymptom anerkannt wird, wenn keine visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion vorliegt. Die im Rahmen der IPS auftretende PNP mit konsekutiver Störung der Propriozeption, könnte diesen Aspekt der UK PBS Brain Bank Criteria hinsichtlich der Diagnosestellung einschränken. Da die Erkenntnisse über das häufige Vorliegen einer PNP bei IPS-PatientInnen relativ rezent sind, hat diesbezüglich in der Fachwelt noch keine Reevaluierung der UK PDS BBC stattgefunden. Das wäre unserer Ansicht allerdings dringend notwendig. Dies insbesondere deshalb, weil sie die mit Abstand am häufigsten in klinischen Studien verwendeten Kriterien sind und die einzigen, die mit dem diagnostischen Goldstandard der post mortem neuropathologischen Untersuchung validiert worden sind. <sup>81, 83</sup> Laut S3-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie sind die UK PDS BBC bei einem Evidenzgrad von 2+ und einem Empfehlungsgrad B zur klinischen Diagnose des IPS zugelassen. <sup>49</sup> Für eine über die Empfehlungen der Österreichischen Parkinsongesellschaft <sup>126</sup> hinausgehende klinische Untersuchung und Diagnostik, lässt sich also trotz dieser kritischen Anmerkungen, evidenzbasiert die Vorgangsweise nach den UK PDS BBC heranziehen (siehe Tabelle 1).

### **1.3.3.2 Diagnostische Skalen für das IPS**

Vor 1987 waren viele verschiedene Skalen für die Einstufung der Schwere der Parkinsonsymptome entwickelt worden. Dies führte dazu, dass die Studienergebnisse nicht miteinander vergleichbar waren. Eine Studiengruppe um Stanley Fahn fasste die unterschiedlichen Items in einer vereinten Skala, der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) zusammen. <sup>57</sup> In der Folge konnte erreicht werden, dass der UPDRS weltweit zur unumstrittenen, meist verwendeten und am besten validierten Skala zur Untersuchung von IPS in Wissenschaft und Klinik wurde. <sup>111</sup> Im Jahr 2007, machte die International Movement Disorders Society ohne, dass es zwingende Gründe dafür gegeben

hätte, eine neue, vollkommen veränderte Skala unter dem Namen MDS-UPDRS publik.<sup>69</sup> Der Name war zwar an die alte Skala angelehnt, die Item-Beurteilung war jedoch vollkommen verändert, sodass keine Vergleichbarkeit der Ergebnisse der neuen mit denen der alten Skala mehr möglich war. Der ursprüngliche UPDRS wurde jedoch häufig weiterverwendet.<sup>151</sup> Dieser Umstand führte leider dazu, dass es nun, wie vor dem Vereinheitlichungsprojekt, wieder mehrere Skalen und dadurch miteinander nicht vergleichbare Studienergebnisse gibt.

Dabei ist sowohl der ursprüngliche UPDRS als auch dessen revidierte Form, der MDS-UPDRS von der führenden Parkinsongesellschaft validiert und ausdrücklich für die IPS-Untersuchungen empfohlen worden.<sup>126</sup> In einer Studie konnte sogar gezeigt werden, dass trotz des Vorliegens der revidierten Version der ursprüngliche UPDRS nach wie vor in wissenschaftlichen Untersuchungen die meiste Verwendung findet.<sup>150, 151</sup> Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit auch der UPDRS und nicht der MDS-UPDRS herangezogen.

Der UPDRS besteht aus vier (bzw. sechs Teilen), für die, wie oben erwähnt, von einem Konsortium aus Bewegungsstörungsexperten 46 Items zum Großteil aus vorbestehenden Skalen abgeleitet und modifiziert, sowie zu Gruppen zusammengefasst worden sind. Insgesamt ist ein Gesamtscore von 199 Punkten (maximale Behinderung) möglich.

Die Teile erfassen:

- in Teil 1: kognitive Funktion, Verhalten und Stimmung (Maximal: 16 Punkte);
- in Teil 2: Aktivitäten des täglichen Lebens - jeweils getrennt in On-/Off-Perioden ermittelt (Maximal: 52 Punkte);
- in Teil 3: motorische Untersuchung (Maximal: 56 Punkte); und
- in Teil 4: Komplikationen der Behandlung (Maximal: 23 Punkte)

Ogleich die Hoehn and Yahr Staging Scale (HY)<sup>77</sup> und die Schwab and England Activities of Daily Living Scale (SE-ADL)<sup>55</sup> den UPDRS als zusätzliche Teilskalen begleiten, und bisweilen als Teil 5 und 6 bezeichnet werden, sind sie eigentlich nicht Teil des UPDRS per se (siehe Anhang).<sup>68</sup>

In Zusammenschau kann gesagt werden, dass der sechsteilige UPDRS ein weiteres weitverbreitetes, international anerkanntes Instrument zur Diagnosestellung und

Quantifizierung der Symptome des IPS ist und als Goldstandard für klinische IPS-Studien gilt.<sup>57</sup>

Er wird in der Neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Graz sowohl für wissenschaftliche als auch klinische Fragestellungen häufig angewandt, sodass dafür eine erhebliche Expertise besteht. Der UPDRS wurde in unserer Studie bei allen PatientInnen für die Erfassung der Beeinträchtigung- bzw. Erkrankungsschwere durchgeführt.

### **1.3.3.3 Bildgebung**

In der Routinediagnostik von PatientInnen mit Parkinsonsyndromen sollte immer mindestens einmal ein Bildgebendes Verfahren (MRT oder wenn kontraindiziert, cCT) zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen, wie läsioneller Ursachen (Raumforderung, Normaldruckhydrocephalus, mikroangiopathische Veränderungen, ischämische Läsionen, etc.) durchgeführt werden. Darüber hinaus kann die Bildgebung der Erfassung möglicher Co-Pathologien, die durch die Parkinsonsymptomatik obskuriert sein könnten, dienen und den Ausgangsbefund für Verlaufskontrollen bilden.<sup>14, 98, 126</sup>

### **1.3.3.4 L-Dopa- und Apomorphin-Challenge-Tests**

Das Ansprechen auf dopaminerge Therapie ist laut der Leitlinie für die Diagnose des IPS nach der österreichischen Parkinsongesellschaft<sup>126</sup> ein unterstützendes Kriterium. Dafür können der L-Dopa- bzw. der Apomorphin-Challenge-Test herangezogen werden. Das positive Ansprechen auf jeden dieser Tests, korreliere gleichermaßen mit dem positiven Ansprechen auf dopaminerge Therapie (chronische Exposition) und sei ein probates differenzialdiagnostisches Hilfsmittel.<sup>126</sup>

#### **L-Dopa-Challenge-Test**

Der L-Dopa-Test ist ein neuropharmakologischer Test, der zur Diagnose von dopaminabhängigen neurologischen Erkrankungen, wie IPS, Restless-Legs-Syndrom oder L-Dopa-responsiver Dystonie eingesetzt wird. Besonders in unklaren Fällen bei der

Frühdiagnose des IPS ist er hilfreich, um ein atypisches Parkinson-Syndrom (Multisystematrophie (MSA), corticobasale Degeneration (CBD) oder die progressive supranukleäre Blick-Parese (PSP)) differentialdiagnostisch auszuschließen.<sup>106</sup> Außerdem ist er Teil der standardisierten Vorbereitungsuntersuchung von ParkinsonpatientInnen bei tiefer Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation oder DBS), um ein positives Ansprechen auf selbige vorhersagen zu können.<sup>44</sup>

Bei de novo PatientInnen werden zuerst die klinischen off-Werte, das heißt die UPDRS-Werte im motorischen Zustand ohne Medikamentenwirkung, erhoben. Dann wird ca. 200 mg L-Dopa sowie ein peripherer Decarboxylasehemmer (z.B. Sinemet® 250/50 mg oder Madopar® 200/50 mg) in Wasser gelöst und der/dem Patientin/-en verabreicht. Bei PatientInnen die bereits L-Dopa-Präparate erhalten, werden diese zumindest für 12 Stunden abgesetzt und dann nach off-Wertbestimmung das 1½-fache der morgendlichen L-Dopadosis gegeben. Der On-Zustand, also der Zustand bester Medikamentenwirkung, wird jeweils 60 Minuten nach L-Dopa-Verabreichung erhoben.<sup>44</sup>

Kommt es nach der L-Dopa-Gabe zu einer deutlichen Symptomverbesserung, ausgedrückt durch eine UPDRS-Verminderung um mehr als 30% des Ausgangswertes (d.h. UPDRS-Off-Wert minus On-Wert >30%), ist der Test positiv.<sup>44, 106</sup>

### **Apomorphin-Challenge-Test**

Bei dem Apomorphin-Challenge-Test werden intervallsmäßig dosissteigernde Injektionen, beginnend mit 2 mg, dann 4 mg und schließlich 8 mg Apomorphin, bis zur Maximaldosis oder bis zum Erreichen eines ON-Zustandes vorgenommen. Das hat den Vorteil, dass man hier, anders als beim L-Dopa-Challenge-Test, bei unklarem Testergebnis mit einer gesteigerten Dosis eventuell doch ein eindeutiges Ergebnis erzielen kann. Der rasche Wirkungseintritt von ca. 10 Minuten gegenüber den 60 Minuten bei L-Dopa, steigert zudem die Vergleichbarkeit und Praktikabilität. Außerdem ist Apomorphin als subkutane Applikation, anders als die orale L-Dopaverabreichung, nicht von, bei IPS häufig bestehenden, Darmabsorptionsschwierigkeiten beeinflusst.

Mögliche Nachteile des Apomorphin-Challenge-Tests sind, dass, um Übelkeit und Erbrechen zu verhindern, vor der Durchführung eine Prämedikation mit Domperidon über 1-2 Tage erforderlich ist. Im Einzelnen kann ein EKG, zur Berücksichtigung einer

möglichen QT-Zeitverlängerung, indiziert sein. Weiters muss eine klinische Beobachtung gewährleistet sein, um Nebenwirkungen, die beim Apomorphin-Challenge-Test durchaus heftig ausfallen können, rasch erkennen zu können.<sup>126</sup>

### **L-Dopa- und Apomorphin-Challenge-Test im Vergleich**

Eine Studie<sup>139</sup>, die die diagnostische Wertigkeit des L-Dopa- bzw. Apomorphin-Challenge-Tests untersuchte, hat herausgefunden, dass die Durchführung mittels Apomorphin Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Hypotension und Schwitzen hervorgerufen habe, was eine weitere Dosissteigerung verhindert habe. Dabei habe L-Dopa weniger bzw. seltener Nebenwirkungen gehabt. Im Allgemeinen erfordern sowohl der L-Dopa- als auch der Apomorphin-Challenge-Test ein gewisses Maß an Erfahrung in Symptomerfassung und Nebenwirkungserkennung.

Unter den Umständen einer adäquaten L-Dopa-Resorption und entsprechender Dosierung ist das Ansprechen auf beide Substanzen ident.<sup>5</sup> Der Test gilt, wie oben erwähnt, als positiv, wenn der Score für den motorischen Teil des UPDRS um mindestens 30% sinkt, wobei bereits bei einer Verbesserung um nur 16% mit hoher Wahrscheinlichkeit ein IPS vorliegt.<sup>139</sup> Der Cut-off-Wert bei 16% hat insbesondere bei de novo-PatientInnen seine Bedeutung. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass in frühen Stadien des IPS eine geringere motorische Verbesserung zu erwarten ist, als bei fortgeschrittenen. Auch wies der Challenge-Test keine größere Aussagekraft bezüglich der Differenzialdiagnose atypischer Parkinsonsyndrome auf, als ein chronischer L-Dopa-Therapieversuch. Ein negatives Challenge-Test-Ergebnis schließt zudem ein Ansprechen auf längerdauernde L-Dopa-Behandlung nicht aus. Lediglich mit einer Sensitivität von 70-77% sowie einer Spezifität von 63,9-71,7% ausgestattet,<sup>139</sup> sollte der Test laut den S3-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie nicht in der Routinediagnostik des IPS eingesetzt werden,<sup>49</sup> sondern für unklare Fälle reserviert bleiben.

Da die involvierten Ärzte der Neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums bei der Durchführung des L-Dopa- und Apomorphin-Challenge-Tests sehr bewandert sind, stand diese Methode für solche eventuell auftretende unklare Fälle jederzeit zur Verfügung. Auf diese Art war die Erfüllung des Einschlusskriterium IPS größtmöglich sichergestellt.

### Schritt 1: Kardinalsymptome

- Bradykinese
- Mindestens 1 weiteres Symptom:
  - Rigor
  - Ruhetremor mit einer Frequenz von ca. 4-6 Hz
  - Posturale Instabilität, die nicht durch vestibuläre, primär visuelle, cerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion bedingt

### Schritt 2: Ausschlusskriterien

- Vorgeschichte mehrmaliger Schlaganfälle mit schrittweisem Fortschreiten parkinsonspezifischer Merkmale
- Vorgeschichte mehrmaliger Schädel-Hirn-Traumata
- Vorgeschichte eindeutiger Enzephalitis
- Blickkrämpfe
- Mehr als ein erkrankter Blutsverwandter
- Kontinuierliche Remission
- Strikt unilaterale Merkmale nach 3 Jahren
- Behandlung mit Neuroleptika zu Krankheitsbeginn
- Supranukleäre Blicklähmung
- Zeichen cerebellärer Schädigung
- Positives Babinsky-Zeichen
- Frühe Manifestation einer schweren Beteiligung des Autonomen Nervensystems
- Frühe Manifestation einer schweren Demenz mit Störung des Erinnerungsvermögens, der Sprachfunktion und der Lebenspraxis
- Durch Bildgebung verifizierter Hirntumor oder kommunizierender Hydrozephalus
- Negatives Ansprechen auf hohe Dosen L-Dopa unter Berücksichtigung etwaiger Malabsorptionen
- Exposition durch MPTP

### Schritt 3: Unterstützende Kriterien (Drei oder mehr. In Kombination mit Schritt 1)

- Unilateraler Beginn
- Ruhetremor
- Fortschreitendes Krankheitsbild
- Persistente Asymmetrie mit erhöhtem Befallsschweregrad auf der Seite des Krankheitsbeginns
- Exzellente Ansprechbarkeit auf L-Dopa (70-100%)
- Schwere L-Dopa-induzierte Chorea
- Ansprechbarkeit auf L-Dopa über 5 oder mehr Jahre
- Krankheitsverlauf über 10 Jahre oder mehr Jahre

**Tabelle 1: Das schrittweise Vorgehen zur Diagnose des IPS der UK PDS Brain Bank Criteria.** (Quelle: A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees, 'Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic

### **1.3.4 Therapie des Mb. Parkinson**

Die Beschäftigung mit Therapieoptionen des IPS ist für diese Arbeit von Bedeutung, wurde doch das Auftreten der PNP bei diesem Krankheitsbild erstmals bei der Untersuchung von Medikamentennebenwirkungen bewusst wahrgenommen.<sup>163</sup> Aber abgesehen davon ist das IPS, wie schon oben erwähnt, als Multisystemerkrankung zu verstehen. Verschlechterung der Symptome in einem Bereich vermindern auch die Fähigkeit mit Symptomen eines anderen Bereiches umzugehen und umgekehrt setzen Verbesserungen in einem Bereich Kapazitäten für Copingmechanismen zur Überwindung von Behinderungen in einem anderen Bereich frei. In besonderem Ausmaß gilt das für eng zusammenhängende, und für die Mobilität immens wichtigen Bereiche wie Motorik und Propriozeption. In diesem Kapitel wird also viel über allgemein wirksame Maßnahmen, die, so wie alles in der bisherigen Parkinsonforschung, auch motorikzentriert sind, zu lesen sein. Dabei wird aber dennoch versucht das leider noch sehr wenige, speziell für PNP gültige, anzuführen.

Für die Therapie des IPS gilt ganz besonders, dass sie individuell, abgestimmt auf jeweiliges Alter, Erkrankungsdauer und soziale Situation der/des Patientin/-en erfolgen soll. Dabei stehen pharmakologische (siehe 1.3.4.1), chirurgische (siehe 1.3.4.2) und paramedizinische (1.3.4.3) Therapieoptionen zur Verfügung, die zunächst hintereinander, dann aber, mit Krankheitsprogression, immer stärker auch nebeneinander (sich gegenseitig ergänzend) zum Einsatz kommen. Die Therapie ist nach wie vor rein symptomatisch. Kurative, ja selbst krankheitsmodulierende Strategien waren bisher nicht erfolgreich. Lange Zeit beschränkte sich die Behandlung des IPS auf die Besserung von motorischen Symptomen. Erst in den letzten 20 Jahren wurde auch die Therapie von autonomen und neuropsychiatrischen Störungen mitberücksichtigt. Ziel ist es, möglichst lange die Erhaltung der Selbstständigkeit bei den Aktivitäten des täglichen Lebens, wie Berufsfähigkeit und soziale Kompetenz zu gewährleisten und dadurch eine möglichst gute Lebensqualität aufrecht zu erhalten. Des Weiteren ist auch die interdisziplinäre Betreuung sekundärer Komplikationen, wie die Vermeidung und Behandlung orthopädischer und

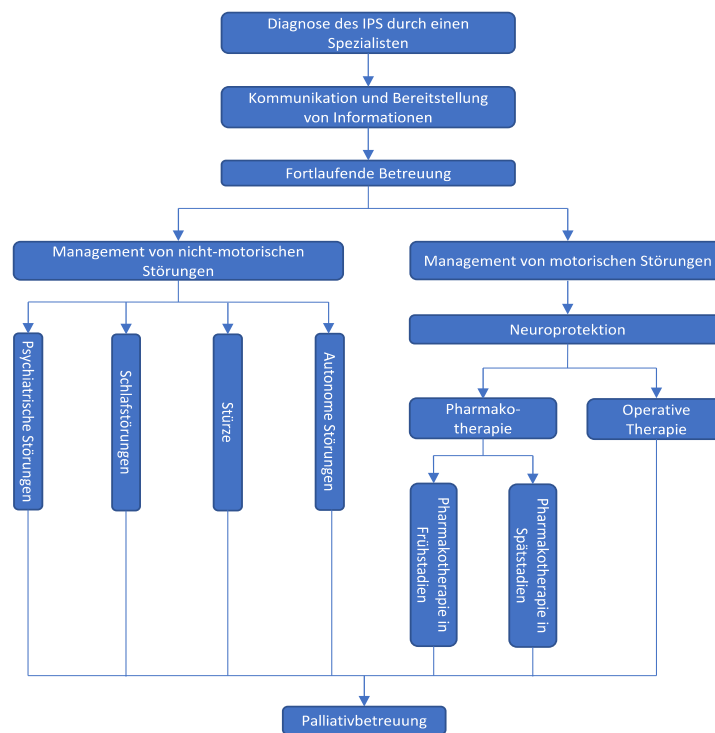
internistischer Begleiterkrankungen und dopaminerger Nebenwirkungen von hoher Bedeutung.

Die Standardtherapie des IPS ist seit über 50 Jahren L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. Der Decarboxylasehemmer hat die Funktion, den peripheren Abbau und entsprechende systemische Nebenwirkungen zu verhindern. Diese Kombination wird im Krankheitsverlauf einer/-s jeden Parkinsonpatientin/-en früher oder später verschrieben. Es wurde eine Vielzahl an Verabreichungsmethoden entwickelt um Wirkungsfluktuationen und Dosiseinsparungen zu optimieren. Weitere Medikamente, die in der Therapie des IPS Verwendung finden sind: Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin), COMT-Inhibitoren (Entacapon, Tolcapon), NMDA-Antagonisten (Amantadin, Budipin) und Anticholinergika (Details siehe 1.3.4.1).<sup>49</sup> Neben den oralen, transdermalen und subkutanen (nicht kontinuierlichen Applikationsformen) haben sich in letzter Zeit invasivere, subkutane oder jejunale (kontinuierliche) Verabreichungsformen etabliert. Diese versuchen mittels Medikamentenpumpe einen konstanten und somit physiologischeren Wirkspiegel zu erreichen.

Da die Therapieoptionen und -kombinationen mannigfaltig sind, bieten Leitlinien von führenden Fachgesellschaften Überblick. Die Entscheidungsfindung für den Therapiebeginn sowie die Art der Therapie erfolgt jedoch nicht nur gemäß diesen medizinischen Vorgaben, sondern auch immer stärker anhand gesundheitsökonomischer Überlegungen. Um schließlich als Ergebnis einer Behandlung, einen möglichst optimalen Zustand entsprechend der individuellen Bedürfnisse einer/eines jeden einzelnen Patientin/-en erreichen zu können, werden dabei neben den Kosten auch Lebensqualität und Lebenserwartung berücksichtigt. Dabei spielt das Konzept des qualitätsadjustierten Lebensjahres (QALY)<sup>172</sup> eine Rolle (wobei ein QALY von 1, einem Jahr bei voller Gesundheit und ein QALY von 0, dem Versterben entspricht). Das QALY ist die meistgenutzte Kennzahl in der gesundheitsökonomischen Evaluation, die die Entscheidungsfindung für oder gegen bestimmte Therapiealternativen erleichtern soll. In diesem komplex zusammengesetzten Parameter, werden persönliche Präferenzen, Restlebenserwartung und die Lebensqualität des Individuums miteinander verknüpft und in eine Kosten-Nutzen-Analyse inkorporiert.<sup>145</sup>

Abbildung 3 stellt die Vorgehensweise in der Sekundärbetreuung des IPS dar. Dabei ist die initiale Aufklärung betreffend Krankheitsbild, Symptome und Therapiemöglichkeiten unerlässlich. Die medizinische Behandlung erfolgt ein Leben lang und schließt sowohl die motorischen, als auch nicht-motorischen Aspekte (z.B. Schlafstörungen, psychiatrische und autonome Störungen) der Krankheit ein. Das Management der motorischen Symptome umfasst neben der pharmakologischen Therapie auch neurochirurgische Eingriffe, wie die tiefe Hirnstimulation, und paramedizinische Maßnahmen. Alle Therapieansätze münden schlussendlich in der Palliativbetreuung (siehe Abbildung 3).

**Flowchart des Managements des IPS nach NICE\***



**Abbildung 3: Flowchart der Vorgehensweise bei IPS in der Sekundärbetreuung.**  
 \*Quelle: NICE (National Institute for Health and Care Excellence).<sup>117</sup>

### 1.3.4.1 Medikamentöse Therapie

Es gibt derzeit kein präferiertes Medikament in der Frühphase des IPS. Die Therapie der frühen Stadien sollte sich in erster Linie an der Neuroprotektion und Progressionsverzögerung orientieren. Bis dato sind allerdings keine Substanzstudien bekannt, für die diese Eigenschaften an Menschen nachgewiesen hätten werden können.

Zur symptomatischen Behandlung der Bewegungsstörungen bei PatientInnen mit IPS im Frühstadium sind derzeit MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten (DA) und L-Dopa zugelassen.<sup>49</sup>

Der Zeitpunkt des optimalen Beginns der symptomatischen Behandlung ist seit langem ein Diskussionsthema. Viele Kliniker zögern die symptomatische Therapie so lange hinaus, bis die Symptomatik signifikante funktionelle Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens aufweist. Diese Strategie basiert auf der Annahme, dass eine zu früh begonnene symptomatische Therapie bei zu milden Ausprägungen unnötig rasch, die nach einer relativen kurzen Zeit der Anwendung zwangsläufig auftretenden Nebenwirkungen des L-Dopa-Langzeitsyndroms (siehe unten), hervorrufen würde.<sup>35</sup> Der Nutzen dieses Vorgehens wird allerdings in letzter Zeit sehr kontrovers diskutiert, weil Hinweise darauf bestehen, dass verzögerter L-Dopabeginn, mit einem rascheren Nebenwirkungseintritt assoziiert ist. Dies solle den Benefit wieder zunichtemachen.<sup>58</sup>

Es gibt weiters auch Vermutungen,<sup>143</sup> dass sich eine symptomatische Therapie, auch in sehr frühen Stadien, auf den Krankheitsprozess positiv auswirke. Das konnte jedoch bisher in einem klinisch relevanten Kontext (im Sinne von klinisch signifikanten UPDRS-Score-Veränderungen) nicht verifiziert werden.<sup>35</sup>

Betreffend die Wirkung von L-Dopa auf PNP gibt es widersprüchliche Angaben. Einige Autoren halten L-Dopa für die Entwicklung von PNP bei IPS verantwortlich. Dies scheint sich nach der neuesten Studienlage eher nicht aufrecht halten zu lassen (siehe 1.4.2).<sup>176</sup>

## **Dopaminagonisten**

Dopaminagonisten (DA) sind Wirkstoffe, die gleich wie Dopamin, Dopamin-Rezeptoren aktivieren können. Sie können je nach chemischem Aufbau in Ergolin-DA (Mutterkornalkaloidderivate) und Non-Ergolin, Substanzen, die nicht von dieser Grundsubstanz abgeleitet sind, unterteilt werden.

Es hat sich in der klinischen Praxis durchgesetzt, dass viele Ärzte besonders jungen PatientInnen Non-Ergolin-DA (Pramipexol, Ropinirol) als First-Line-Therapie anbieten.<sup>35</sup>Fehler! Textmarke nicht definiert. Die klinisch wirksame Dosis der DA wird dabei titriert. Falls Nebenwirkungen (wie z.B. Übelkeit/Erbrechen, Hypotension, Konfusion) die Titration bis zur klinisch wirksamen Dosis verhindern, muss auf einen anderen DA oder eine andere Substanzklasse zurückgegriffen werden. Dabei sollten die unterschiedlichen

Effektstärken im Hinblick auf Wirkung, Nebenwirkungen, Alter, Komorbiditäten und psychosoziales Anforderungsprofil berücksichtigt werden.

Ergolin-DA (Bromocriptin, Cabergolin und Pergolid) sollten nicht als initiale Pharmakotherapie und nur bei PatientInnen mit vorher abgeschätztem Risikoprofil eingesetzt werden. Diese Einschränkung wird damit begründet, dass diese, im Gegensatz zu Non-Ergolin-DA, neben einem Nebenwirkungsprofil, das Halluzinationen und Psychosen umfasst, ein erhöhtes Risiko für pleurale, pericardiale und peritoneale Ergüsse und Fibrose aufweisen. Sollten Ergolin-DA eingesetzt werden, ist es wichtig vor Behandlungsbeginn und jährlich auf kardiale, pulmonale und abdominelle Fibrose zu untersuchen, sowie die renale Funktion zu überwachen. Da die Nebenwirkungen auch kardiale Herzklappenfibrose einschließen, sind vorbestehende Valvulopathien eine absolute Kontraindikation.<sup>37, 117</sup> Aus all diesen Gründen werden Ergolin-DA in Österreich kaum noch verschrieben.

DA haben gute Wirkung vor allem auf motorische Symptome. Es gibt Hinweise, dass auch einige nichtmotorische Symptome, wie Depression<sup>73</sup>, Angst<sup>134</sup> und Schlaf<sup>120</sup> positiv beeinflusst werden können. Bezüglich PNP gibt es bisher keine Untersuchungen.

## **L-Dopa**

L-Dopa besitzt die höchste Wirksamkeit betreffend die motorische Symptomkontrolle. Nichtmotorische Symptome scheinen auf L-Dopa nicht anzusprechen.<sup>79</sup> Eine initial angenommene krankheitserzeugende Wirkung für PNP, wurde lange kontrovers diskutiert, scheint sich aber nicht mehr halten zu lassen (siehe 1.4.2).<sup>176</sup>

L-Dopa ist im Gegensatz zu MAO-B-Hemmern und Dopaminagonisten mit zusätzlichen motorischen Langzeitkomplikationen wie abnormen unwillkürlichen Bewegungen, Wearing-Off-Akinese und unvorhersehbaren On-Off-Fluktuationen vergesellschaftet.<sup>117</sup> Diese Symptome werden oft unter den Namen L-Dopa Langzeitsyndrom zusammengefasst. Es tritt in ca. 80% aller mit L-Dopa behandelten PatientInnen innerhalb der ersten 8 Jahre auf, und ist neben der Behandlungsdauer auch von der Medikamentendosis abhängig.<sup>131, 139</sup>

Weiters wird gegen L-Dopa angeführt, dass es in vitro bzw. im Tiermodell zytotoxisch wirke und daher möglicherweise progressionsfördernden Einfluss haben könnte. Es gibt Annahmen, dass die sogenannte L-Dopa-Autotoxizität u.a. auf zytotoxischen Sauerstoffradikalen basiert, die im Rahmen der Verabreichung von L-Dopa und der damit

verbundenen biochemischen Reaktionen entstehen.<sup>109</sup> Da der Großteil der PatientInnen früher oder später die Therapie mit L-Dopa benötigen, entscheiden sich nach wie vor viele Kliniker für den Therapieansatz, L-Dopa für spätere Stadien vorzubehalten. Sollte jedoch die Behandlung mit L-Dopa in Frühstadien notwendig sein, wird empfohlen diese nur in Kombination mit einem DA durchzuführen, um die L-Dopa-Dosis so niedrig wie möglich zu halten können.<sup>116</sup> Die Beeinflussung des natürlichen Verlaufs der Parkinsonkrankheit durch L-Dopa ist weder bewiesen, noch widerlegt.<sup>94</sup> Somit kann die Entscheidung die Dosierung von L-Dopa so niedrig wie möglich zu halten und den Verabreichungszeitpunkt so lange wie möglich hinauszuzögern, nach wie vor im Sinne der evidenzbasierten Medizin begründet werden.<sup>64</sup>

### **MAO-B-Hemmer**

Die Wirkstoffe Selegilin und Rasagilin wurden ursprünglich zur Therapie in Spätstadien des IPS eingesetzt, sind nun jedoch auch zur Monotherapie in Frühstadien zugelassen.<sup>49</sup>Fehler! Textmarke nicht definiert. Ihr Wirkmechanismus basiert auf der selektiven Hemmung der Monoaminoxidase B (MAO-B), die den Abbau von Dopamin im Striatum verhindert. Da Selegilin und Rasagilin selektive Hemmer der MAO-B sind, sind in den zugelassenen Dosierungen keine Tyramin-Effekte, wie man sie als Nebenwirkung von unselektiven MAO-Hemmern kennt, zu erwarten. Allerdings sollte bei der Auswahl, welcher dieser beiden zugelassenen Wirkstoffen im Einzelfall verwendet werden soll, beachtet werden, dass Selegilin einen möglicherweise ungünstigeren Metabolismus aufweist<sup>34</sup>, allerdings auch um ein Vielfaches günstiger ist.<sup>45</sup> Selegilin wird nämlich im Gegensatz zu Rasagilin, zu L-Amphetamin und L-Methamphetamin metabolisiert. Der mit diesem Abbau möglicherweise auftretende, jedoch nur in vitro bewiesene, neurotoxische Effekt,<sup>58</sup> könnte mit den etwas häufiger auftretenden Nebenwirkungen, wie Unruhezuständen und Schlafstörungen, zusammenhängen.<sup>26</sup> Dabei muss allerdings sowohl erwähnt werden, dass Unruhezustände eine bekannte dopaminerge Nebenwirkung sind, als auch, dass Schlafstörungen regelrecht im Rahmen des Mb. Parkinson auftreten. In diesem Zusammenhang überrascht die Beobachtung, dass Rasagilin trotz indirekt dopaminerger Wirkung auch einen fördernden Effekt bezüglich der Schlafarchitektur und -qualität besitzt.<sup>144</sup> Auch Kognition, ein weiteres nichtmotorisches Symptom, lässt sich

durch MAO-B-Hemmer verbessern,<sup>72</sup> nicht jedoch Depression.<sup>10</sup> Bezüglich PNP gibt es vorerst keine Daten.

Die chemischen Unterschiede zwischen Selegelin und Rasagelin sind so gering, dass nach allgemeiner Auffassung, keine klinisch signifikanten Unterschiede im primären Outcome zu erwarten sind<sup>35, 37, 117</sup>. Dennoch ist die Evidenz bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit der Substanzen kontrovers. Es gibt Hinweise die nahelegen, dass Selegilin eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zugesprochen werden sollte,<sup>102</sup> aber auch dafür, dass Rasagilin relevante Vorteile gegenüber Selegilin aufweise.<sup>88</sup>

### **COMT-Hemmer**

Die bei Mb. Parkinson zugelassenen Catechol-O-Methyltransferase hemmenden Wirkstoffe Tolcapon und Entacapon (COMT-Hemmer) werden als adjuvantes Mittel bei der Therapie mit L-Dopa zur Behandlung motorischer Fluktuationen eingesetzt. Dies wird dadurch erzielt, dass COMT-Hemmer in Kombination mit Decarboxylasehemmern durch Verhinderung der Abbauprozesse von L-Dopa, die Dopamin-Bioverfügbarkeit im Gehirn erhöht. Zentral gängige COMT-Hemmer (wie Tolcapon<sup>29</sup>) reduzieren theoretisch auch den zentralen Abbau von Dopamin und L-Dopa.<sup>153</sup> Beim Einsatz von COMT-Hemmern zur Reduktion motorischer Fluktuationen muss berücksichtigt werden, dass diese leider auch Dyskinesien verstärken, weshalb die Abschätzung der adjuvanten Therapie individuell erfolgen muss.<sup>49</sup>

Die Auswirkungen der zentralen Gängigkeit von Tolcapon auf die Bereiche der Kognition und andere Systeme sind gegenwärtige Forschungsthemen.<sup>48</sup> Dass COMT-Inhibitoren möglicherweise eine präventive Rolle bei der PNP-Entwicklung spielen können, wurde angenommen, aber bisher noch nicht in klinischen Studien nachgewiesen.<sup>123</sup>

### **NMDA-Antagonisten**

Die Bezeichnung „NMDA-Antagonist“ ist für den Wirkstoff Amantadin irreführend, da der Wirkmechanismus unbekannt, bzw. multifaktoriell ist. Ursprünglich ein antivirales Mittel, wurden seine dyskinesiehemmenden Eigenschaften zufälligerweise an ParkinsonpatientInnen in Spätstadien entdeckt, als diese aufgrund einer Influenzainfektion behandelt wurden. Seine Wirkungsmodi strecken sich von einer Antagonisierung an N-

Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA) bis hin zur präsynaptischen Dopaminfreisetzung und Dopaminwiederaufnahmehemmung.<sup>49, 117</sup>

Neben der ausgewiesenen Wirkung auf motorische Symptome und Nebenwirkungen, wird Amantadin auch ein positiver Effekt auf Demenz<sup>85</sup> und Depression<sup>70, 154</sup> nachgesagt. Bezüglich PNP wurden bisher keine Untersuchungen angestrengt.

### **Anticholinergika**

Angeregt durch Beobachtungen von Charcot in seiner Arbeit mit Scopolamin aus dem Jahre 1880, werden seit über 100 Jahren Anticholinergika auch in der Therapie des Mb. Parkinson eingesetzt. Mittlerweile gibt es bessere, zentral wirksame Präparate, deren Wirkung auf der Antagonisierung cholinergischer striataler Zwischenneurone basiert. Diese sind in der Lage den Dopaminhaushalt in den Basalganglien zu modifizieren.<sup>117</sup> Zentrale Anticholinergika sind bei geriatrischen PatientInnen, insbesondere bei jenen mit kognitiven Dysfunktionen, kontraindiziert, weshalb die anticholinergische Therapie lange Zeit für jüngere PatientInnen in frühen Stadien reserviert war. Die neueste Leitlinie zeigt aber, dass die Evidenzlage gerade in dieser PatientInnengruppe bezüglich des Nutzen/Schadens-Profiles eher schwach ausgeprägt ist. Anticholinergika sind daher kein Therapeutikum der ersten Wahl.<sup>49</sup> Obwohl sie noch vor 25 Jahren zur Standardtherapie bei tremordominanten IPS-Formen galten, werden sie in Österreich kaum mehr eingesetzt. Negative oder positive Wirkung auf andere nicht-motorische Symptome ist nicht belegt. Spezielle Daten zu PNP gibt es keine.

Zusammenfassend, stehen neben der Standardtherapie, dem L-Dopa, noch eine Anzahl von Medikamenten in unterschiedlichen Verabreichungsformen zur Verfügung. Mit diesen, oft in Kombination eingesetzt, können die motorischen Symptome des IPS lange mittels oraler bzw. transdermaler Verabreichung gut behandelt werden. Auch wurde eine positive Wirkung auf nicht-motorische Symptome beschrieben, wobei eine spezifische PNP-Wirkung bisher nicht untersucht wurde. Früher oder später sind Medikamentennebenwirkungen besonders in Form von Wirkungsfluktuationen jedoch so ausgeprägt, dass zu invasiveren Methoden, wie subkutanen bzw. jejunalen Applikationsformen oder neurochirurgischen Verfahren gewechselt werden muss.

### 1.3.4.2 Neurochirurgische Therapie des IPS

Durch die erheblichen technischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte fand eine Renaissance der Neurochirurgie zur Behandlung von ParkinsonpatientInnen statt. Früher wurden iatrogene Läsionen an anatomischen Strukturen der Basalganglienschleifen vorgenommen. Diese sind heute weitestgehend durch die tiefe Hirnstimulation (engl.: DBS – Deep Brain Stimulation) ersetzt worden. Dabei wird ein Kabel, das an einem Ende mit mehreren elektrischen Kontaktpunkten versehen ist, stereotaktisch in eine Hirnregion gesetzt, die es zu hemmen gilt. Das andere Ende, an dem ein Impulsgenerator angeschlossen ist, kommt subkutan unterhalb der Clavicula zu liegen. Die hochfrequente Stimulation durch die Elektroden bewirkt die funktionelle Ausschaltung der Zielstruktur. Die DBS wird zur Behandlung von Tremorformen und motorischen Komplikationen des IPS eingesetzt. Es profitieren nur motorische Symptome, die auf L-Dopa reagieren, nicht aber solche, die durch L-Dopa unbeeinflussbar sind.<sup>96</sup>Fehler! Textmarke nicht definiert. Zu den Hirnstrukturen, die im Rahmen des Mb. Parkinson mittels DBS stimuliert werden, gehören der Nucleus Subthalamicus (engl.: STN - subthalamic nucleus), die pars interna, bzw. der mediale Teil des Globus Pallidus (eng.: MGP – medial part of globus pallidus) und der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (engl.: VIM – ventral intermediate thalamus). Als Indikationskriterien für DBS bei Mb. Parkinson werden in der Literatur PatientInnen mit L-Dopa-responsivem sporadischem oder genetischem Mb. Parkinson angegeben, die psychiatrisch stabil sind und keine kognitiven Einschränkungen aufweisen. Während die Stimulation des STN und MGP bei der Behandlung medikamentös nicht einstellbarer motorischer Fluktuationen eingesetzt wird, sind das Indikationsgebiet der Stimulation des VIM Gangstörungen und Tremor. Die operative Tauglichkeit (Ausschluss von Anästhesie- bzw. OP-einschränkenden, aktiven Komorbiditäten) ist für den Eingriff ebenfalls ein Entscheidungskriterium. Da kognitive und affektive Störungen im Verlauf der Krankheit geradezu regelrecht auftreten und mit fortschreitendem Alter die Operationstauglichkeit sinkt, ist es möglich, dass durch zu langes Zuwarten potentielle OP-Kandidaten zu Ausschlusskandidaten werden.<sup>47</sup> Derzeit wird die bilaterale DBS des STN schon in den ersten drei Jahren nach Beginn therapierefraktärer Fluktuationen oder Dyskinesien empfohlen.<sup>49</sup>

Positiver oder negativer Einfluss der DBS auf die Entwicklung einer PNP wurde bisher nicht untersucht.

### **1.3.4.3 Nicht medikamentöse, nichtchirurgische Behandlungsformen des IPS**

Da die derzeitigen pharmakologischen und chirurgischen Behandlungsoptionen nur eingeschränkt wirksam sind, und bisher großzügige jahrzehntelange finanzielle Unterstützer der Forschung wegen fehlender Erfolge in der Weiterentwicklung von medikamentösen Ansätzen ihren Rückzug angekündigt haben, kommt es, dass sich die Wissenschaft stattdessen vermehrt paramedizinischen Methoden zuwendet. Neben den mehr exotischen oder komplementären Ansätzen, wie Tai Chi<sup>33</sup> oder auch Tanzen<sup>41</sup>, sind es die klassischen physio- ergo- und logotherapeutischen Verfahren, die von diesem vermehrten wissenschaftlichen Interesse profitieren.

#### **Physiotherapie**

Physiotherapie ist dabei die am besten wissenschaftlich erforschte paramedizinische Methode bei IPS. Es gibt eine wachsende Zahl von randomisierten kontrollierten und meta-analytischen Studien, die die Vorteile von Physiotherapie und Sport bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit belegen. Viele der frühen Untersuchungen bei IPS wiesen keine ausreichende Qualität auf, hatten nur kleine Stichprobengrößen und hatten nur kurze Untersuchungsdauern (6-12 Wochen). Daher war in den ersten Cochran Reports (2001 und 2007) noch keine ausreichende Evidenz für Empfehlungsstatus gegeben.<sup>43</sup> In den letzten 10 Jahren jedoch, wurden in allen diesen Bereichen große Fortschritte erzielt, sodass der Evidence Based Medicine Review Update der International Parkinson and Movement Disorder Society zu dem Schluss kam, dass Physiotherapie in Kombination mit pharmakologischer Therapie bei der Behandlung motorischer IPS-Symptome als „wahrscheinlich wirksam“ eingestuft werden kann.<sup>91</sup> Der letzte Cochran Report von 2012 erbrachte ebenso ausreichende Evidenz für Kurzzeitwirkung eines Teils der Interventionen.<sup>161</sup> Eine rezente Studie bescheinigt zudem teilweise auch über die Therapiedauer hinaus wirkende Langzeiteffekte.<sup>99</sup>

Basierend auf den bisherigen Studienergebnissen scheint es je nach Art der Übungen einen spezifischen Trainingseffekt zu geben. So führen bei IPS PatientInnen:

- 1) aerobes Training zu den größten Verbesserungen in der kardiorespiratorischen Funktion;
- 2) Progressives Widerstandstraining zu den größten Verbesserungen in der Kraft;

3) Balanceübungen zu den größten Verbesserungen der posturalen Kontrolle.

Allerdings sind die beobachteten Verbesserungen durch die physiotherapeutische Intervention klein und die Aussagekraft ist aufgrund geringer Studienqualität der meisten eingeschlossenen Untersuchungen mit Vorsicht zu betrachten. <sup>161</sup>

Die oben beschriebenen Balanceübungen wären unserer Meinung nach gerade bei IPS-PatientInnen mit PNP von besonderer Bedeutung und sollten speziell untersucht werden.

## **Ergotherapie**

Auch für Ergotherapie gibt es mittlerweile eine befriedigende Studienlage. <sup>87, 155</sup> Ein relativ kürzlich herausgebrachter systematischer Literaturreview zu ergotherapie-bezogenen Interventionen bei IPS <sup>60</sup> zeigte:

- 1) mäßige bis starke Evidenz für den Effekt von Bewegung oder körperlicher Aktivität. (Aufgabenspezifische Vorteile eines gezielten Trainings mit körperlicher Aktivität auf Motorleistung, posturale Stabilität und Gleichgewicht gelten nun als einigermaßen gesichert);
- 2) niedrige bis mäßige Evidenz für die Durchführung von Umweltveränderungen, von Stimuli und therapeutischen Hilfsmitteln; und
- 3) Hinweise auf die Wirksamkeit der Unterstützung von Selbstmanagement- und der Verbesserung der Lebensqualität bei Anwendung von kognitiv-behavioralen Strategien.

Im Einzelnen ist, wie in einem Artikel von Makoutonina und Rao <sup>100</sup> kürzlich beschrieben, die Aufgabenstellung für Ergotherapeuten bei der Behandlung und Evaluation von IPS-PatientInnen sehr mannigfaltig.

So führen sie bei IPS-PatientInnen standardisierte Beurteilungen durch von:

- 1) motorischen Fähigkeiten (Haltung und Gleichgewicht, Transfers, Mobilität, Handfunktion);
- 2) Fähigkeiten des täglichen Lebens (Füttern, Toilettengang, Anziehen, Baden);
- 3) Prozessfähigkeiten (Initiierung, Sequenzierung, Organisation, Anpassung usw.);

- 4) Instrumentaler ADL-Fähigkeiten (Autofahren, Kochen, Putzen, Einkaufen usw.)  
und
- 5) Lebensqualität.

Therapeutisch wird die Gesundheit und das Wohlbefinden von IPS-PatientInnen durch folgende Interventionen verbessert:

- 1) durch funktionelles Training motorischer Fähigkeiten (Mobilität und Transfer von Betten, Gleichgewicht und Mobilität, Verringerung des Sturzrisikos und Verbesserung der Handfunktion),
- 2) durch Prozessfähigkeitsmaßnahmen (Organisation und Aufgabenanpassung) und
- 3) durch Unterstützung bei psychosozialer Anpassung

Prozessual werden um die Funktion bei IPS-PatientInnen zu maximieren folgende Modifikationen ermutigt:

- 1) Aufgabenmodifikationen (Gebrauch von angepassten Utensilien, angebrachten Griffen, adaptiver Kleidung);
- 2) Umweltmodifikationen (Möbel umstellen, Rampen und begehbare Dusche organisieren, Haltegriffe anbringen) und
- 3) Einsatz und Anfertigung von medizinischen Hilfsmitteln (erhöhte Toilettensitze, Gehhilfen, und Schienen).

Aufgrund der Vielfalt der eingesetzten Möglichkeiten ist die wissenschaftliche Untersuchung im standardisierten Setting schwierig und ist noch nicht ausreichend ausgeprägt. Somit verbleibt, nach kritischer Einschätzung, ein noch sehr weites Betätigungsfeld für zukünftige wissenschaftliche Arbeit.<sup>132</sup> Die individuelle PatientInnenzufriedenheit, allerdings, ist unabhängig von dieser wissenschaftlichen Nachweisbarkeit und ist, nach subjektiver Einschätzung der Therapeuten, meist sehr hoch. Dabei ergibt sich gerade für IPS-PatientInnen mit PNP eine Fülle von wertvollen ergotherapeutischen Unterstützungsmöglichkeiten, wobei insbesondere der Einsatz von Gehhilfen, Anbringung von Haltegriffen, Umbau der Dusche, Umstellungen im Wohnbereich und andere sturzpräventive Maßnahmen besonders hervorzuheben sind.

## **Logopädie**

Für die Anwendung der Logopädie bei IPS-PatientInnen gibt es weniger als bei den vorgenannten Therapieformen an studienbasierter Evidenz und eine geringere Anzahl an Guidelines.<sup>90</sup>

Die besonderen Beiträge dieser Fachrichtung zu diesem Thema sind die Erfassung und Intervention bei:

- 1) Sprach- und Sprechschwierigkeiten, insbesondere in Form von hypokinetischer Dysarthrie und kognitiv bedingter Schwierigkeiten bei Sprachverständnis, Sprachgebrauch und Kommunikationsfähigkeit;
- 2) Kau- und Schluckstörungen, insbesondere in Form von Dysphagie, „Verkutzen“, sowie verlangsamtes Kauen und Schlucken;
- 3) Speichelkontrolle und hier besonders der ungewollte Speichelverlust („Sabbern“) infolge verminderten Abschluckens.

Es gibt für die positive Beeinflussbarkeit durch Logopädie in diesen Bereichen unterschiedliche Grade der Evidenz.<sup>142</sup> Die beste Evidenz besteht jedoch für die Verbesserung der Sprachproduktion mittels Lee Silverman Voice Treatment (LSVT LOUD).<sup>97</sup> Für PNP betroffene ParkinsonpatientInnen gibt es keinen direkten Konnex. Pathophysiologisch dürften möglicherweise teilweise ähnliche Mechanismen in der Affektion peripherer Nerven zugrunde liegen.<sup>113</sup>

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich neben pharmakologischen und chirurgischen Therapien paramedizinische Therapieangebote etabliert haben. Es gibt mittlerweile Evidenz unterschiedlichen Grades dafür, dass Logopädie, Physiotherapie und Ergotherapie im Sinne einer umfassenden multidisziplinären Versorgung in der Lage sind, Menschen mit Morbus Parkinson bei der Bewältigung der Folgen ihrer Erkrankung in ihren täglichen Aktivitäten zu unterstützen. Gerade Physio- und Ergotherapie haben Hilfestellungen entwickelt, die PatientInnen, die zusätzlich an PNP erkrankt sind, wertvolle Unterstützung bieten können.

In Zusammenschau aller Interventionen kann festgestellt werden, dass die Therapie des IPS eine personalisierte rein symptomatische Therapie ist, die das Ziel hat, möglichst lange eine gute Lebensqualität aufrecht zu erhalten. Zur Verfügung stehen pharmakologische,

chirurgische, und paramedizinische Therapieoptionen, die evidenzbasiert gute Wirkung vor allem auf die motorischen Symptome des IPS haben.

Betreffend PNP gilt für die medikamentöse Therapie, dass keine positive Wirkung einzelner Medikamente belegt ist. Die mögliche präventive Wirkung von COMT-Hemmern ist bislang rein hypothetisch. Die negative, krankheitserzeugende Wirkung von L-Dopa ist zweifelhaft. Es ist anzunehmen, dass indirekt insofern eine positive Wirkung aller Parkinsonmedikamente besteht, als durch eine Besserung der motorischen Symptome der negative Effekt der PNP-Wirkung besser ausgeglichen werden kann. Ähnliches gilt sicher auch für neurochirurgische Maßnahmen. Für Physio- und Ergotherapie gibt es neben ebendieser indirekten Wirkung auch Hinweise auf die direkte positive Beeinflussung von durch PNP bedingter Behinderung.

## 1.4 Polyneuropathie

Der Begriff „Polyneuropathie“ beschreibt generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS). Zum PNS gehören alle außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) liegenden Teile der motorischen, sensiblen und autonomen Nerven mit ihren Schwann-Zellen und ganglionären Satellitenzellen, ihren bindegewebigen Hüllstrukturen (Peri- und Epineurium) sowie den sie versorgenden Blut- und Lymphgefäßen.<sup>119</sup> Die Polyneuropathie ist ein Sammelbegriff für Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Ätiologien.

Die Klassifikation kann anhand folgender Merkmale erfolgen:<sup>56</sup>

- des Nerven- oder Fasertyps (sensorisch, motorisch und autonom, bzw. Small-Fiber oder Large-Fiber),
- des Verteilungsmusters (distal vs. proximal),
- der Morphologie (demyelinisierend vs. axonal),
- der Ätiologie oder des Vererbungsgangs.

Die im Rahmen des IPS auftretende autonome Dysfunktion fällt, nach der oben angeführten Definition, ebenfalls unter die Kategorie der Erkrankungen des peripheren Nervensystems, sollte allerdings als separates Symptom des IPS betrachtet werden.<sup>160</sup>

Wenn man von PNP bei IPS spricht, meint man daher im Allgemeinen Affektionen der motorischen bzw. sensiblen Anteile des peripheren Nervensystems. Morphologisch variiert der in der Literatur beschriebene Verteilungstyp der PNP bei IPS von distal symmetrisch bis asymmetrisch, wobei auch proximale Verteilungstypen beschrieben worden sind. Studien, die ParkinsonpatientInnen einer Nervenleitgeschwindigkeitsuntersuchung unterzogen, beschreiben bei betroffenen Individuen eine Tendenz zum distal, symmetrischen, axonalen und vorwiegend sensorischen Typ der Neuropathie.<sup>176</sup> Ein ganz rezenter systematischer Review gibt Aufschluss über die bei IPS vorkommende zahlenmäßige Verteilung einzelner PNP betroffener Faser-Typen: Es zeigte sich ein Verhältnis von ca. ein Viertel Large-Fiber und drei Viertel Small-Fiber-PNP -Typen.<sup>176</sup>

### 1.4.1 Epidemiologie der PNP

Die Prävalenz der peripheren Neuropathie liegt bei etwa 2400 per 100 000 (2.4%) und nimmt mit dem Alter auf bis zu 8000 per 100 000 (~8% bei den über 55-jährigen) zu.<sup>82</sup> Aufgrund der mannigfaltigen Klassifikationsmöglichkeiten und regionalen Schwankungen der häufigsten Ursachen (z.B. Lepra in Südostasien und Afrika, Diabetes mellitus in Europa) ist es für länderübergreifende epidemiologische Studien schwierig Prävalenz- und Inzidenzmuster dieses Symptomenkomplexes zu beschreiben; dies umso mehr, da kein internationaler Konsensus besteht, welche Definitionen und Kriterien einen Fall konstituieren.<sup>104</sup>

Jedoch bestehen diagnostische Kriterien für die jeweiligen Krankheitsbilder, die mit einer PNP einhergehen. Somit gibt es, z.B. epidemiologische Daten zu PNP bei DiabetespatientInnen: etwa 45-60% aller DiabetespatientInnen entwickeln im Krankheitsverlauf eine PNP.<sup>53</sup>

Eine weitere häufige Neuropathie, von der vermutet wird, dass sie in pathogenetischem Zusammenhang mit der bei IPS vorkommenden PNP-Form steht, sind Vitamin B12-abhängige periphere Neuropathien. Eine Studie<sup>75</sup>, die neurologische Symptome untersuchte, die im Rahmen eines Vitamin B12-Mangels vorkommen, fand, dass 38% aller untersuchten Vitamin-B12-defizienten PatientInnen Anzeichen neurologischer Dysfunktion zeigten, wobei in 98,4% der Fälle irgendeine Form einer oberflächlichen oder tiefen sensorischen oder motorischen Störung aufwiesen.

Die Prävalenz von PNP bei IPS wird in unterschiedlichen Studien mit nicht einheitlichem Studiendesign verschieden hoch angegeben und dürfte zwischen 16 und 57% betragen.<sup>176</sup>

### 1.4.2 Ätiologie

Im Allgemeinen können für PNP vier große ätiologische Gruppen gebildet werden:<sup>118</sup>

1. Entzündliche Polyneuritiden – immunvermittelt oder Erregerbedingt (z.B. Guillan-Barré-Syndrom, HIV, Borreliose)
2. Vaskulär-vaskulitisch bedingte PNP (z.B. DM, Lupus erythematodes)
3. Exotoxische PNP (div. Medikamente, Umwelttoxine wie z.B. Arsen, Alkohol)

4. Endotoxisch-metabolische Formen, die endokrine, metabolische, paraneoplastische, infiltrativ/komprimierende sowie hereditäre Ursachen einschließen (z.B. Akromegalie, Mangelernährung, div. Karzinome, Mb. Hodgkin, Mb. Fabry, hereditäre motorisch-sensorische Neuropathie [HMSN]).

Die häufigste Form der peripheren Neuropathie in westlichen Ländern ist die distale, symmetrische PNP. In Tabelle 2 sind die infrage kommenden Ätiologien der distalen symmetrischen PNP aufgelistet.

Die Häufigkeit dieser PNP-Form in Industrienationen ist der relativ hohen Prävalenz des Diabetes Mellitus (DM) zuzuschreiben. Bei diesem Verteilungsmuster verhält sich der Verlust der sensorischen Wahrnehmung und der Kraft symmetrisch und abhängig von der axonalen Länge der betroffenen Neuritenanteile. Dabei scheinen die sensorischen Ausfälle zu überwiegen. Sie treten auch oft früher auf als die motorischen Symptome, da sensible Fasern eine höhere Anfälligkeit gegenüber metabolisch-toxischen Einflüssen aufweisen.<sup>148</sup> Im Falle der distal-symmetrischen PNP beginnen die sensorischen Symptome in den Zehen und Füßen und breiten sich allmählich Richtung proximal aus, reichen allerdings selten bis über die Knie. Ähnlich wie bei den unteren Extremitäten sieht auch das Verteilungsmuster der oberen Extremitäten aus: Zunächst sind Finger, dann Hände und schließlich Unterarme betroffen. Nur sehr selten reichen die Ausfälle bis proximal der Ellbogen.<sup>167</sup>

Kategorie	Beispiele
<b>Endokrinologisch</b>	DM, Hyper- und Hypothyreoidismus, Akromegalie
<b>Hämatologisch</b>	MGUS, Amyloidose, Lymphome, osteosklerotisches Myelom, POEMS-Syndrom
<b>Internistisch</b>	Leber- und Nierenversagen, Vitamin-B12-Mangel
<b>Vaskulitiden/Kollagenosen</b>	Polyarteriitis nodosa, SLE, RA, Sjögren Syndrom, Sklerodermie
<b>Infektiös</b>	HIV, Syphilis, Borreliose
<b>Toxisch</b>	Alkohol, Medikamente, Arsen, Thallium, Quecksilber, Hexakarbene
<b>Genetisch vererbt</b>	Hereditäre motorisch-sensible Neuropathie (HMSN)

**Tabelle 2: Ätiologien der distal-symmetrischen sensomotorischen Polyneuropathien.**

*MGUS (=Monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz); POEMS (=Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, and Skin changes).*

*(Quelle: B Neundörfer, D Heuß, Polyneuropathien (Stuttgart: Georg Thieme 2007))<sup>118</sup>*

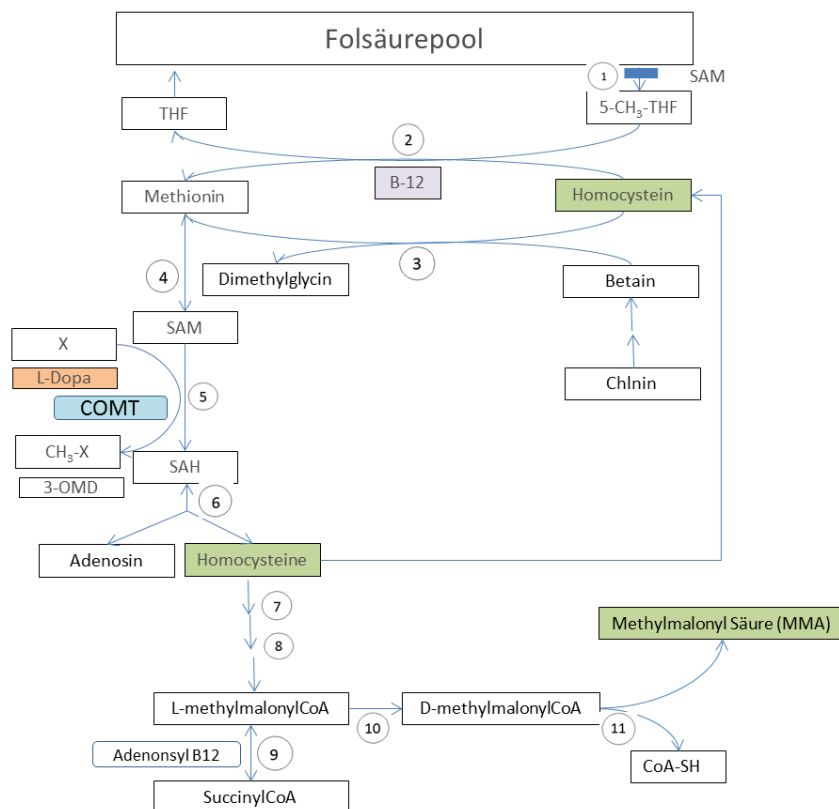
In den wenigen Studien, die das Symptom der PNP bei IPS-PatientInnen bereits untersuchten, zeigte sich vor allem ein distaler, gemischt sensorisch-motorischer Verteilungstyp von variierender Symmetrie.<sup>176</sup> Außerdem bestanden unterschiedliche Grade der Korrelation zwischen PNP-Stadium und UPDRS-Score. Bis heute ist der pathogenetische Hintergrund nicht geklärt. Ob es sich dabei um eine intrinsische Manifestation im Rahmen des IPS handelt, oder ob es eine Komplikation der Therapie mit L-Dopa, bzw. dopaminerger Therapie ist, wird kontroversiell diskutiert. Diese unterschiedlichen Standpunkte sollen im Folgenden näher betrachtet werden.

### **L-Dopa-Therapie als Ursache für PNP bei IPS**

Das vermehrte Auftreten von PNP fiel erstmals bei Duodopa-behandelten PatientInnen auf.<sup>163</sup> Daher nahm man zunächst an, dass die PNP eine Nebenwirkung von jejunally zugeführten L-Dopa ist. Dieser Verdacht wurde dann allerdings auch auf oral verabreichtes L-Dopa ausgeweitet. Der pathogenetische Mechanismus, der für den ätiologischen

Zusammenhang zwischen L-Dopa-Exposition und PNP erklären könnte, ist nicht zur Gänze aufgeklärt. Es wird jedoch angenommen, dass L-Dopa die periphere Nervenschädigung durch das Eingreifen in den Folsäurestoffwechsel begünstigen könnte (Abbildung 4).<sup>101</sup>

Die Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin geht mittels einer Donation einer Methylgruppe von Adenosylmethionin von statten, wobei Homocystein (Hcy) anfällt. Die nachfolgende Remethylierung von Hcy benötigt Vitamin B12 (Cobalamin) als Cofaktor und alternative Abbaumöglichkeiten Methylentetrahydrofolat und Vitamin B6 (Piridoxin). Das bedeutet, dass die chronische Therapie mit L-Dopa zu einer Methylgruppenepletion und subsequent zum Vitamin B12-, B6- und Folsäuremangel bei gleichzeitiger Hcy-Überproduktion führt.<sup>54, 162</sup> Vitamin-B12-Mangel ist ein bekannter Faktor in der Ätiologie der PNP, wobei genaue Mechanismen unbekannt bleiben. Es gibt Hinweise, dass auch das übermäßige Anfallen von Serum-Vitamin-B12-Metaboliten mit der sensomotorischen PNP assoziiert sind.<sup>162, 163</sup> Bei der Diagnose besteht das Problem, dass das Screening auf einen PNP-diagnoserelevanten Vitamin-B12-Mangel durch Serum-Vitamin-B12 nicht sensitiv genug ist. Serumparameter wie die Metabolite Methylmalonsäure und Hcy würden sich dazu besser eignen.<sup>140, 141</sup> Diesem Umstand Rechnung tragend wurde Methylmalonsäure und Hcy bei allen unseren PatientInnen bestimmt.



**Abbildung 4: Folsäure- und Methylgruppenstoffwechsel.**

Legende: 1: Methylenetetrahydrofolat (THF)-Reduktase; 2: 5-Methyltetrahydrofolat-Homocystein-S-Methyltransferase; 3: Betain-Homocystein-S-Methyltransferase; 4: Methionin-Adenosyltransferase; 5: verschiedene Methyltransferasereaktionen einschließlich Catechol-O-Methyltransferase (COMT); 6: Adenosylhomocysteinase; 7: Cystathionin- $\beta$ -Synthase; 8: Cystathioninlyase; 9: L-Methylmalonyl-CoA-Mutase; 10: D,L-Methylmalonyl-CoA-Racemase; 11: D-Methylmalonyl-CoA-Hydrolase. Die dicke Linie in Reaktion 1 kennzeichnet die allosterische Inhibition durch S-Adenosylmethionin (SAM), wobei der dicke Pfeil in Reaktion 7 eine Aktivierung durch SAM kennzeichnet.

(Quelle: modifiziert nach Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of L-Dopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(13):1850–9.)<sup>163</sup>

Die These, PNP sei eine Komplikation, deren Ursache eine Störung des Homocysteinestoffwechsels ist, könnte u.a. auch dadurch bestärkt werden, da die zusätzliche Gabe von COMT-Hemmern zur L-Dopa-Therapie zu einer Reduzierung des Serum-Hcy führt.<sup>114</sup> Dies lässt den möglichen Schluss zu, B-Vitamine, Folsäure und COMT-Hemmer als PNP-präventiven Ansatz zur L Dopa-Therapie einzusetzen, zumal COMT ebenfalls eine Rolle in der obengenannten Stoffwechselkaskade spielt (Abbildung 4).<sup>129</sup>

## **Dopaminerge Therapie als Ursache für PNP bei IPS**

Da es bis dato nicht genügend Evidenz zum genauen Mechanismus der Involvierung von L-Dopa in der Pathogenese der PNP gibt, werden auch Dopaminagonisten als Ursache in Betracht gezogen. In einer Prävalenzstudie von Mancini et al.<sup>101</sup> wurde festgestellt, dass dopaminerg, ohne L-Dopa, therapierte IPS-PatientInnen, keine erhöhte PNP-Prävalenz gegenüber PatientInnen mit L-Dopa-Therapie aufweisen. Auch die Daten aus einer kontrollierten Studie von Ablinger<sup>2</sup> weisen in diese Richtung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Ätiologiefrage nicht eindeutig geklärt ist. Es gibt einige Hinweise für eine iatrogene Ursache im Sinne einer dopaminergen Nebenwirkung. Andererseits existieren immer mehr gegenteilige Befunde wie zum Beispiel in jener bereits oben angeführten Studie von Ablinger. Dort hat sich gezeigt, dass die PNP-Prävalenzen der IPS-PatientInnen, die keine parkinsonspezifische Therapie von jenen, die eine dopaminerge Therapie erhielten, nicht signifikant unterschieden.<sup>2</sup> Dies legt also nahe, dass die dopaminerge Medikation nicht zusätzlich zur Entwicklung von PNP beiträgt. Diese Annahme wird auch durch einen rezenten systematischen Review bestätigt.<sup>176</sup>

## **IPS als Ursache für PNP bei IPS**

Da sich zeigte, dass auch de novo IPS-PatientInnen, d.h. solche, die niemals zuvor dopaminerge Substanzen erhalten hatten, auch vermehrt PNP aufwiesen<sup>2</sup>, spricht viel dafür, dass es sich bei der PNP um ein IPS-spezifisches Symptom handelt. Studien, die für die Annahme advozieren, die Ursache für PNP bei IPS sei intrinsisch, also eine Manifestation der systemischen neurodegenerativen Prozesse, stützen sich weiters auf die große Bandbreite nichtmotorischer Symptome, deren Beginn oft jenen der motorischen vorangeht (Anosmie, vegetative, sensorische und neuropsychologische Störungen). Außerdem weisen auch histologische Befunde, die pathologische Ansammlungen von  $\alpha$ -Synuclein, Ubiquitin und Lewy Körpern in peripheren Nervenstrukturen zeigten, in die gleiche Richtung. Diese spezifischen histopathologischen Veränderungen können sowohl bei PatientInnen mit manifestem IPS, aber auch manchmal bei PatientInnen vor dem Einsetzen motorischer Symptome (und somit lange vor jeder Medikamentenexposition) festgestellt werden.<sup>12, 36, 112, 121, 169</sup> Dass es sich um ein IPS spezifisches Phänomen handelt,

legt ebenfalls die Arbeit von Ablinger nahe, wo eine 50%ige Prävalenz von PNP bei IPS PatientInnen im Vergleich zu 20% bei alters-gematchten Normalpersonen festgestellt wurde.<sup>2</sup>

### 1.4.3 Nervenfasertypen

Zur morphologischen Diskriminierung der verschiedenen PNP-Formen sollten die verschiedenen Nervenfasertypen näher beschrieben werden. Sie unterscheiden sich in ihrer Leitungsgeschwindigkeit, die mit Hilfe einer Elektroneurographie ermittelt werden kann (siehe Kapitel 1.4.4.1). Die wichtigsten morphologischen Determinanten, die die Leitungsgeschwindigkeit beeinflussen sind der Durchmesser und Myelinisierungsgrad. Nach diesen zwei Kriterien sowie nach der funktionellen und anatomischen Zugehörigkeit haben sich zwei Klassifizierungssysteme durchgesetzt: die Einteilung nach Erlanger/Gasser (Tabelle 3) und nach Lloyd/Hunt. Aufgrund der dadurch verursachten nomenklatorischen Verwirrung scheint es angebracht diese zwei Systeme einander gegenüberzustellen (Tabelle 4).<sup>127</sup>

Fasertyp	Durchmesser (µm)	Leitungsgeschwindigkeit (m/s)	Funktion
A	$\alpha$	12-20	70-120 Efferente Fasern zur quergestreiften Muskulatur; Afferente Fasern aus Muskelspindeln
	$\beta$	5-12	30-70 Afferente Fasern aus Hautrezeptoren (Druck, Berührung)
	$\gamma$	3-6	15-30 Efferente Fasern zu Muskelspindeln
	$\delta$	2-5	12-30 Afferente Fasern von Hautrezeptoren (Schmerz, Temperatur)
B	3	3-15	Präganglionäre Fasern des autonomen Nervensystems
C	1	0,5-2	Hautafferenzen für Nozizeption; Postganglionäre efferente Fasern des autonomen Nervensystems

**Tabelle 3: Klassifikation der peripheren Nervenfasern modifiziert nach Erlanger und Gasser.**  
*Je größer der Durchmesser einer Nervenfasers, desto schneller seine Leitungsgeschwindigkeit. Die dickeren Axone dienen der propriozeptiv-sensiblen sowie somatisch-motorischen Funktionen, die dünneren der Schmerz Wahrnehmung und dem Vegetativum.*<sup>61</sup>  
 (Quelle: modifiziert nach Rohen JW. Funktionelle Neuroanatomie. Stuttgart: Schattauer; 2001. p69)<sup>136</sup>

Typ (nach Lloyd/Hunt)	Typ (nach Erlanger/Gasser)	Vorkommen	Durchmesser ( $\mu\text{m}$ )	Leitungs- geschwindigkeit (m/s)
<i>Ia</i>	<i>A<math>\alpha</math></i>	Primäre afferente Fasern der Muskelspindeln	10-20	70-120
<i>Ib</i>		Afferente Fasern der Sehnenspindeln	10-15	70-120
<i>II</i>	<i>A<math>\beta</math></i>	Sekundäre afferente Fasern der Muskelspindeln; Afferente Fasern Haut (Berührung und Druck)	5-12	25-70
<i>III</i>	<i>A<math>\delta</math></i>	Schmerz und Temperatur	2-5	10-25
<i>IV</i>	<i>C</i>	Schmerz und autonomes Nervensystem	1	1

**Tabelle 4: Gegenüberstellung der zwei Klassifikationssysteme nach Erlanger/Gasser und Lloyd/Hunt.**

Die Klassifikation nach Lloyd und Hunt unterteilt sensorische Fasergruppen nach Zahlen I-IV, während die nach Erlanger und Gasser alle peripheren Nervenfasern nach den Buchstaben A-C gliedert.

(Quelle: modifiziert nach Ganong WF. Lehrbuch der medizinischen Physiologie: Die Physiologie des Menschen für Studierende der Medizin und Ärzte. 4th ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1979. p 43).<sup>61</sup>

Da elektrophysiologische Untersuchungen nicht immer zugänglich sind, ist die Praxis weit verbreitet, die neuropathischen Ausfälle mittels klinischer Skalen wie dem TCSS (toronto Clinical Scoring System) und der UENS (Utah Early Neuropathy Scale) (siehe Kapitel 1.4.4.2) grob einzuschätzen. Bei der Erfassung klinischer Zeichen und Symptome kommt die grobe Klassifizierung in Large-Fiber- und Small-Fiber-Neuropathie zur Anwendung.

Die Large-Fiber-Neuropathie ist durch den Verlust der Empfindung für Gelenksposition und Vibration, sowie durch eine sensorische Ataxie charakterisiert. Sie ist mit erhöhter Sturzneigung verbunden, die gerade bei IPS-PatientInnen von großer Bedeutung ist. Die Small-Fiber-Neuropathie zeichnet sich durch gestörte Schmerz- und Temperaturempfindung sowie Störung autonomer Funktionen aus.<sup>110</sup>

Anders, als die Large-Fiber-Neuropathie, ist die Small-Fiber-Neuropathie nicht leicht mit elektrophysiologischen Instrumenten erfassbar. Ein Goldstandard zur Diagnose der Small-Fiber-Neuropathie wurde bisher nicht etabliert; jedoch bieten drei häufig genutzte Methoden (oft in Kombination angewandt) aussagekräftige Daten für das Vorliegen oder Nichtvorliegen einer Small-Fiber-Neuropathie. Diese sind:

- 1) die klinische Untersuchung,
- 2) IENFD (Intraepidermale Nervenfaserdichte) und
- 3) QST (quantitative sensorische Testung).<sup>50</sup>

Ad 2) Bei der IENFD handelt es sich um eine Hautbiopsie, die Aussagen über die intraepidermale Nervenfaserdichte liefert und das Absterben der vulnerabelsten, kleinsten, unmyelinisierten Fasern darstellen kann.

Ad 3) Bei der QST wird mit Hilfe eines softwaregesteuerten Gerätes die sensorischen Schwellenwerte für Temperatur und Vibration aufgezeichnet und eine objektive Bestimmung des sensorischen Defizits dargestellt.

#### 1.4.4 Diagnostik

Die Diagnose der PNP gestaltet sich im klinischen Alltag stufenweise, durch systematisches Ausschließen der möglichen Ursachen. Zur obligaten Basisuntersuchung gehören eine ausführliche Anamnese, die Rückschlüsse über Verlauf und Ätiologie erlaubt, eine erweiterte klinisch neurologische Untersuchung zur Erfassung der involvierten Strukturen, eine elektrophysiologische Testung, eine Routine-Laboruntersuchung<sup>56</sup> und eventuell unterstützende Spezialuntersuchungen.<sup>49</sup>

Im Einzelnen sollte nach England folgendes diagnostisch durchgeführt werden:<sup>56</sup>

- Anamnese bezüglich:
  - Dauer (akut/subakut/chronisch),
  - familiärer Prädisposition,
  - Ausfallserscheinungen (sensorisch/motorisch/autonom),
  - Grunderkrankungen (z.B. DM), bzw. Noxen wie Toxine oder Medikamente (z.B. Chemotherapeutika, Alkohol).
- klinische neurologische Untersuchung:
  - Reflexüberprüfung,
  - motorische Funktionsüberprüfung (BMRC-Kraftgrade),
  - Sensibilitätsstörungen der Large-Fiber-Neuropathie (z.B. propriozeptive Lageempfindung, Vibration, handschuh- bzw. sockenförmige taktile Hypästhesien, Romberg, Seiltänzerengang),
  - Sensibilitätsstörungen der Small-Fiber-Neuropathie (verminderte Schmerz- und Temperaturwahrnehmung),
  - Beteiligung des autonomen Nervensystems (z.B. Hauttrockenheit), Beteiligung der Hirnnerven.
- elektrophysiologische Untersuchung (ENG).
- Standardlabor.

Zu den ergänzenden Untersuchungen gehören:<sup>49</sup>

- Erweitertes Labor: direkte und indirekte Parameter, die auf einen Vitamin-B12-Mangel hinweisen (z.B. Methylmalonsäure), Erregerserologie, etc.

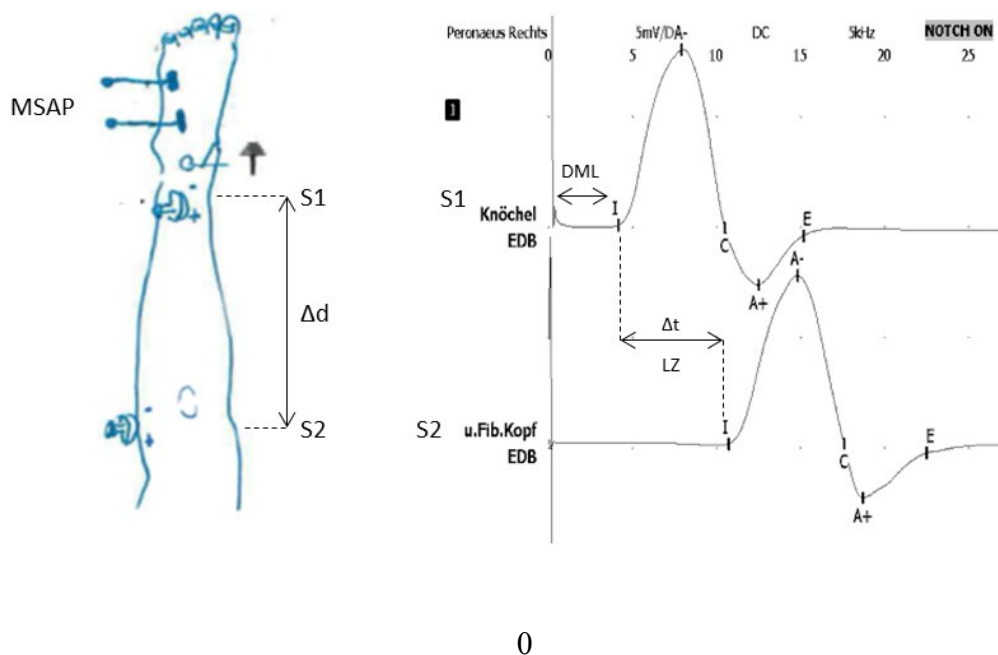
- Muskel-/Nerv-/Hautbiopsie
- Liquorpunktion (entzündliche Geschehen)
- Genetik (bei Verdacht auf hereditäre Ursachen).

#### **1.4.4.1 Elektroneurographie**

Als ausschlaggebende Untersuchung in der Bestimmung des PNP-Typs haben sich elektrophysiologische Untersuchungen aufgrund ihrer geringen Komplikationsrate und leichten Durchführbarkeit gut etabliert. Bei der Elektroneurographie (ENG) wird anhand der Messung der Nervenleitgeschwindigkeit die Funktion bzw. das Schädigungsmuster eines peripheren Nervs erfasst (axonal vs. demyelinisierend). Sämtliche elektroneurographischen Techniken basieren darauf, dass periphere Nerven mit Rechteckstromimpulsen über Oberflächen- oder Nadelelektroden gereizt werden können. Daraufhin werden bei motorischen Nerven ein Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP) bzw. bei sensiblen Nerven ein sensibles Nervenaktionspotenzial (SNAP) registriert und entsprechend den Abständen der ableitenden Elektroden die Nervenleitgeschwindigkeit (in m/s) errechnet. Da die NLG selbst bei konsequenter Vereinheitlichung der Untersuchungsbedingungen je nach Nerv, Abschnitt des Nervs, Alter der/des Patientin/-en und der Temperatur variieren kann, ist eine Beurteilung nur mit Hilfe von Normalwerttabellen möglich.<sup>15</sup>

#### **Motorische Neurographie**

Zur Untersuchung eines motorischen Nervs wird dieser an verschiedenen Stellen erregt und die Reizantwort (MSAP) am innervierten Muskel abgeleitet. Wichtig dabei ist die supramaximale Reizung des Nervs, die an der nicht mehr ansteigenden Reizantwort bei schrittweiser Erhöhung des Reizstromes zu erkennen ist. Dabei wird nämlich der gesamte Querschnitt des Nervs erregt, was eine Reproduzierbarkeit gewährleistet. Bei submaximalen Reizen hingegen könnte fälschlicherweise eine zu lange Latenz und eine zu geringe Amplitude des MSAP gemessen werden. Das MSAP verläuft biphasisch mit einem initial negativen Peak (Abbildung 5).



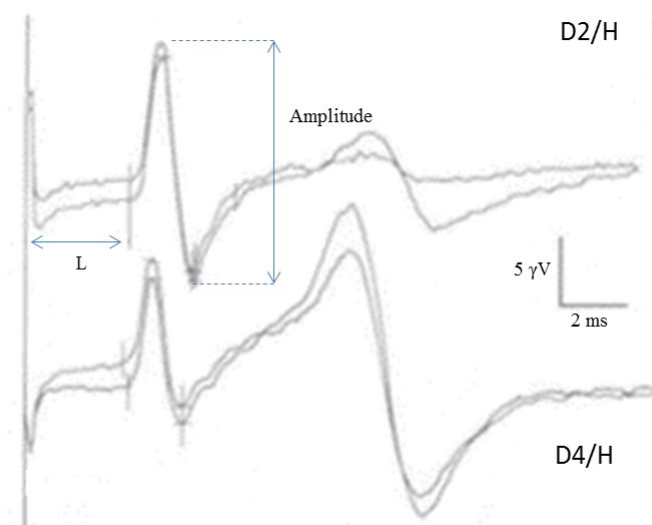
**Abbildung 5: Beispiel einer elektroneurographischen Untersuchung anhand des N. peroneus.**  
*LZ=Δt: Latenzzeit; DML: distalmotorische Latenz; Δd: Differenz des Abstandes der Stimulationselektroden S1 und S2 zur Erfolgsmuskulatur; MSAP (= Muskelsummenaktionspotential); mV (= Millivolt); S1 (= distaler Stimulationsort); S2 (= proximaler Stimulationsort).*  
*(modifiziert nach Bischoff C, Conrad B, Schulte-Mattler WJ. Das EMG – Buch, Stuttgart: Georg Thieme-Verlag, 2005. p 14).<sup>17</sup>*

Die NLG auf dem Abschnitt zwischen zwei Stimulationspunkten berechnet sich nach der Differenz des Abstandes der Stimulationselektroden ( $\Delta d$ ) dividiert durch die Latenzzeit ( $\Delta t$ ).

Bei Verdacht auf Störungen einer generalisierten Beeinträchtigung der Nervenleitung (z.B. Polyneuropathie) oder bei längerstreckigen Prozessen, vor allem im proximalen Bereich, kann durch die Untersuchung der F-Welle eine Aussage über frühzeitige Veränderungen getroffen werden. Die F-Welle ist eine physiologische motorische Spätantwort, die nach Reizung eines Nervs mit erheblicher Latenz dem MSAP folgt (Follower Wave). Dieses Phänomen lässt sich dadurch erklären, dass der Impuls nicht nur orthodrom, sondern auch antidrom zur motorischen Vorderhornzelle im Rückenmark fortgeleitet wird. Von dort wird der Impuls ohne Zwischenschaltung einer Synapse zum Muskel zurückgeleitet.<sup>17</sup>

## Sensible Neurographie

Ein SNAP hat in der Regel einen triphasischen Aufbau (Abbildung 6). Es gibt zwei Techniken um die sensible NLG zu bestimmen: ortho- und antidrom. Bei der orthodromen Methode wird an einem distalen Hautareal der Nerv stimuliert und das Potential wird an einem proximalen Nervenabschnitt abgeleitet. Bei der antidromen Methode reizt man an einem proximalen Abschnitt des Nerven entgegen der normalen Impulsausbreitung und leitet das Potential an einer weiter distal liegenden Stelle des Nerven ab. Vorteil der Ableitung in antidromer Richtung ist es, dass sie als eine weniger aufwendige Screeningmethode angewandt werden kann. Da kein Signal-Rausch-Abstand zwischengeschaltet ist (der eine Mittelung erfordern würde), kann man bereits aus einem Messwert, der distalmotorischen Latenz (DML) und der Distanz zwischen Reizort und Ableitung die sensible antidrome NLG berechnen. Die orthodrome Methode hingegen produziert Ergebnisse von besserer Aussagekraft und ist besonders bei Polyneuropathie und Engpassyndromen von Bedeutung.<sup>71</sup>

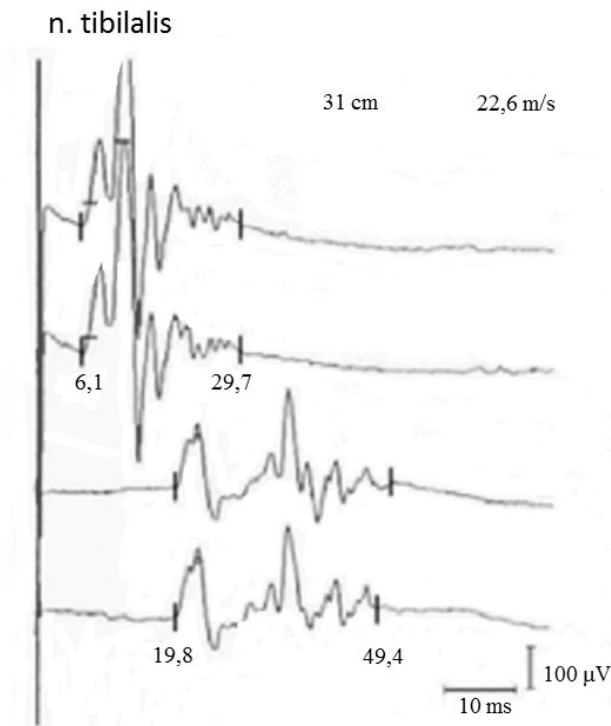


**Abbildung 6: Beispiel eines Normalbefundes einer sensiblen Neurographie.**

Die Darstellung zeigt den Triphasischer Aufbau im Sinne eines Normalbefundes anhand einer sensiblen Neurographie des N. medianus. Antidrome Ableitung eines SNAP des 2. und 4. Finger nach Stimulation am Handgelenk. D2/H steht für Ableitung am Digitus 2 nach Reizung am Handgelenk; D4/H steht für Ableitung am Digitus 4 nach Reizung am Handgelenk.

(Quelle: modifiziert nach Berlit P. Klinische Neurologie. 2.. Aufl. Heidelberg: Springer; 2006. P. 93.)<sup>15</sup>

Im Rahmen einer Demyelinisierung, wie sie z.B. bei der PNP auftritt, sind verschiedene Nervenfasern in unterschiedlichem Ausmaß betroffen. Dadurch werden eine deutliche Verbreiterung, Verzögerung sowie ein polyphasischer Aufbau der Konfiguration beobachtet (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Beispiel einer pathologisch verzögerten Leitgeschwindigkeitsmessung**  
Mit 22,6 m/s deutlich verzögerte Leitgeschwindigkeit des N. tibialis. Pathologisch erniedrigtes, verbreitertes und polyphasisch aufgebautes MSAP.  
(Quelle: modifiziert nach Hacke W. Neurologie. 13. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010. P. 693.)<sup>71</sup>

#### 1.4.4.2 Klinische Skalen

Anamnese, klinische und elektrophysiologische Untersuchungen sind zur Diagnose einer PNP und Erfassung des Ausprägungsgrades zwar unabdingbar, um den Ausprägungsgrad in klinischen Studien jedoch vergleichen zu können und es kleineren, nicht spezialisierten Zentren zu ermöglichen Verlaufskontrollen und Screeninguntersuchungen durchzuführen, bedarf es der Verwendung von Skalen.

Die in dieser Arbeit untersuchten PNP-Skalen, die Utah Early Neuropathy Scale (UENS) und das Toronto Clinical Neuropathy Scoring System (TCSS) wurden, da das Symptom der PNP bei IPS in den letzten Jahren vermehrt an Interesse gewonnen hat, bereits in

diesem Zusammenhang verwendet <sup>2, 101, 115, 127, 130, 147</sup> . Sie wurden ursprünglich für distale sensomotorische PNP-Formen anhand Diabetes-PatientInnen entworfen und zu diesem Zwecke bereits validiert <sup>25, 148</sup> . Für IPS gibt es jedoch, trotz der Wichtigkeit, bis dato keine Validierung, ein Manko, das wir mit unserer Studie beheben wollen.

### **Das Toronto Clinical Neuropathy Scoring System (TCSS):**

Das TCSS wurde ursprünglich im Rahmen einer Arbeit <sup>125</sup> entwickelt, deren Zielsetzung es war, eine einfache und schnelle Methode zum Screening auf distale sensomotorische PNP zu finden. Bislang etablierte Skalen wie der Rochester Neuropathy Score <sup>54</sup> und das Michigan Neuropathy Screening Instrument <sup>59</sup> waren zwar als genaue und umfangreiche Methoden etabliert, waren, allerdings, als Screening- und Verlaufsinstrumente zu zeitaufwendig und für nicht spezialisierte Zentren, die über die dafür benötigten Apparaturen nicht verfügten, zu kostspielig.

Das TCSS basiert auf Anamneseerhebung und der klassischen neurologischen Untersuchung, wobei die erhobenen Variablen der Vereinfachung halber dichotom gehalten wurden. Die einzige Ausnahme bilden die Sehnenreflexe, denen in der Punktevergabe mehr Gewichtung verliehen wurde (siehe Tabelle 5).

Insgesamt sind max. 19 Punkte erreichbar:

- 1) Anamneseteil: 6 Punkte,
- 2) Untersuchungsteil der Sehnenreflexe: 8 Punkte (max. 2 Punkte pro Seite pro untersuchten Sehnenreflex)
- 3) allgemeiner Untersuchungsteil: 5 Punkte (wobei hier die Punktevergabe seitenunspezifisch erfolgt)

Für jeden dieser Teile gibt es klar definierte Vorgaben:

Ad 1) Im Anamneseteil des TCSS wird das Vorhandensein von typischen neuropathischen Symptomen an den Füßen, wie Schmerz (Brennen, Stechen oder ein elektrisierendes Gefühl), Taubheit, Kribbeln und Schwächegefühl, dann das Vorhandensein von

Gangunsicherheit bzw. Schwanken und schließlich das Vorhandensein von neuropathischen Symptomen an den oberen Extremitäten erfragt.

Ad 2) Die Sehnenreflexe werden mittels eines Reflexhammers ausgelöst, wobei das TCSS einen Gradienten in der Punktevergabe bereitstellt: 0 Punkte für einen Normalbefund, 1 Punkt bei herabgesetztem Reflex und 2 Punkte bei nicht auslösbarem Reflex pro Seite.

Ad 3) Die allgemeinen Untersuchungsmodalitäten werden am Halluxdorsum proximal des Nagelbetts an einer kallusfreien Stelle durchgeführt. Dazu wird der Patient bzw. die Patientin während aller Untersuchungen an den unteren Extremitäten „verblindet“. Das bedeutet, dass der Patient bzw. die Patientin den zu verspürenden Reiz an einer von der PNP unbetroffenen Stelle als Referenz zu spüren bekommt, z.B. am Sternum oder am Handrücken, um etwaige Nebenreize, wie z.B. das Auflegen des Stempels der Stimmgabel nicht als untersuchungsrelevanten Reiz zu werten.

Die Schmerzaustestung wird mittels eines Einwegpins (im Original ein „Neurotip“; Hersteller: Owen Mumford, Oxford) durchgeführt. Dabei muss der Patient bzw. die Patientin angeben, ob der gesetzte Reiz als spitz empfunden wird.

Bei der Untersuchung auf Temperaturwahrnehmung wird ein Kälte- bzw. Wärmereiz gesetzt. Bei dieser Untersuchung gibt es keine Angaben zur Durchführung. Dabei kann, wie in unserer Studie gehandhabt, der Temperaturreiz mit Hilfe zweier Reagenzgläser, jeweils mit kaltem und warmem Wasser gefüllt, gesetzt werden.

Zur Evaluierung der Oberflächensensibilität auf leichte Berührung wird ein 10-g Semmes-Weinstein-Monofilament (Semmes-Weinstein-Monofilament-Examination [SWME]) verwendet. Dieses wird vertikal gegen die Hautoberfläche gedrückt, bis es sich biegt. Es handelt es sich um ein Nylon-Filament, das ursprünglich von Florence Semmes und Sidney Weinstein entwickelt wurde um sensorischen Verlust bei PatientInnen mit Hirntrauma zu messen.<sup>67</sup> Die Zahl 10 g (10 Gramm) entspricht dem Druck, der beim vertikalen Aufsetzen gegen die Hautoberfläche aufgewendet werden muss, um das Monofilament zum Biegen zu bringen. Diese Zahl wird auch oft als Stärkemesszahl 5.07 ausgedrückt, die dem dekadischen Logarithmus des ausgeübten Drucks entspricht.<sup>9</sup>

Der Vibrationstest wird im TCSS nach der on/off-Methode durchgeführt. Dabei wird eine 128 Hz Stimmgabel auf den knöchernen Fortsatz des Interphalangealgelenks des ersten Zehs gesetzt und erfragt, ab wann die Vibration verspürt wird und ab wann nicht mehr. Als normal wird die Vibrationsdauer von 8 Sekunden gewertet. Schwellenwerte darunter können auf eine beginnende Neuropathie hinweisen.

Bei der Untersuchung der propriozeptiven Lageempfindung wird der große Zeh des Patienten bzw. der Patientin im Grundgelenk bewegt und das neue Lageempfinden erfragt. Der/die PatientIn sollte jeweils mit geschlossenen Augen angeben können, ob sich die Lage nach unten oder oben ändert.

	TCSS Items	Punktevergabe
<b>Symptome</b>	Schmerz	1 = vorhanden; 0 = nicht vorhanden
	Taubheitsgefühl	1 = vorhanden; 0 = nicht vorhanden
	Kribbelparästhesien	1 = vorhanden; 0 = nicht vorhanden
	Schwächegefühl	1 = vorhanden; 0 = nicht vorhanden
	Ataxie	1 = vorhanden; 0 = nicht vorhanden
	Symptome an den oberen Extremitäten	1 = vorhanden; 0 = nicht vorhanden
	<b>Sehnenreflexe</b>	Patellarreflex bds.
Achillessehnenreflex bds.		Jeweils pro Seite: 0 = normal; 1 = abgeschwächt; 2 = nicht vorhanden
<b>Untersuchungen</b>	Schmerztest mittels Einwegpin	0 = normal; 1 = abnormal
	Temperatur	0 = normal; 1 = abnormal
	Leichte Berührung	0 = normal; 1 = abnormal
	Vibrationstest	0 = normal; 1 = abnormal
	Lageempfinden	0 = normal; 1 = abnormal
	<b>Auswertung</b>	
	<b>0-5 Punkte</b>	Keine Polyneuropathie
	<b>6-8 Punkte</b>	Geringfügige Polyneuropathie
	<b>9-11 Punkte</b>	Moderate Polyneuropathie
	<b>12-19 Punkte</b>	Schwere Polyneuropathie

**Tabelle 5: Items, Punktevergabe und Auswertung für das Toronto Clinical Neuropathy Scoring System.**

(Quelle: modifiziert nach Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2048–52.)<sup>25</sup>

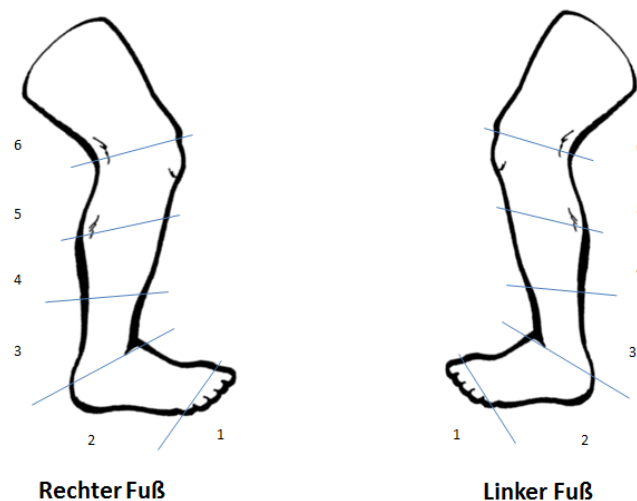
### Die Utah Early Neuropathy Scale (UENS):

Die UENS<sup>13</sup> ist eine Fehler! Textmarke nicht definiert. bei PNP-Arbeiten häufig genutzte Skala. Sie wurde ursprünglich als Alternative zu den bis dahin am häufigsten genutzten Skalen entworfen. Diese hatten zum Ziel, für eine möglichst große Bandbreite an Neuropathiearten und Schweregraden einsetzbar zu sein. Daher wurden der sensorische und motorische Aspekt der neuropathischen Beteiligung in der Itemverteilung balanciert

ausgelegt. Das ging auf Kosten der Sensitivität dieser Skalen gegenüber milden oder beginnenden PNP-Manifestationen. Die PNP-Arten, die im Westen am häufigsten verbreitet sind (DM, Prädiabetes), beginnen meistens mit Small-Fiber-Neuropathien, also Neuropathien der kleinkalibrigen Hautnerven. Diese sind mit elektrophysiologischen Instrumenten oft nicht erfassbar und haben meist ein charakteristisches anatomisches Verteilungsmuster (distal nach proximal). Obwohl als wichtiger klinischer Aspekt des frühen PNP-Verlaufs ausgewiesen, wurde laut Entwicklern der UENS dieses Progressionsmuster bei der Gestaltung der meisten bis dahin in Verwendung stehenden Skalen zu wenig beachtet. Die UENS wurde daher speziell dafür entwickelt, frühe sensorische Small-Fiber-Neuropathie zu erkennen und die anatomische Progression sowie den Schweregrad der Beteiligung der kleinkalibrigen Hautnerven zu quantifizieren.<sup>13</sup> Als weiterer besonderer Vorteil der UENS gilt die leichte Anwendbarkeit, denn die Dauer der Untersuchungen beträgt im Idealfall nur ca. 3 Minuten.

Die Items der Skala sind in Tabelle 6 dargestellt und beinhalten fünf Teile:

- 1) eine grobe motorische Untersuchung, wobei nur die Großzehenextension geprüft wird,
- 2) eine Nadeluntersuchung (Pin Sensation), bei der mit der Sicherheitsnadel auf vorgegebenen Segmenten der unteren Extremität (siehe Abbildung 8) das Schmerzempfinden für Spitzes untersucht wird,
- 3) Befragung auf bekannte Allodynie oder Hyperästhesie,
- 4) Vibrationsempfinden nach der zeitgestoppten Methode,
- 5) propriozeptives Lageempfinden im Großzehengrundgelenk und Überprüfung des Achillessehnenreflexes.



**Abbildung 8: Darstellung der Segmentaufteilung für die Nadeluntersuchung der UENS**

Für die Durchführung der Untersuchung und die Punktevergabe gibt es genaue Anweisungen, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen:

Ad 1) Bei der motorischen Untersuchung wird die Großzehenextension überprüft. Eine geschwächte motorische Funktion wird mit 2 Punkten gewichtet.

Ad 2) Für die Erhebung der Empfindung von Schmerzreizen, wird eine herkömmliche Sicherheitsnadel benötigt, wobei die Skalenhersteller auf eine Grafc® Sicherheitsnadel der Größe 1¼ Zoll zurückgegriffen haben. Vor der eigentlichen Nadeluntersuchung wird der Schmerzreiz zuerst an einer unbetroffenen Hautstelle getestet, um dem/der PatientIn den gesetzten Reiz vorzuführen. Dann wird die Nadeluntersuchung am Haluxdorsum durchgeführt und zentripetal an den vorgeschriebenen Segmenten richtung proximal fortgeführt (siehe Abbildung 8). Für jeden nicht gespürten Reiz werden 2 Punkte vergeben, bis der Reiz als abgeschwächt wahrgenommen wird (1 Punkt) und schließlich ein Hautareal mit normaler Sensibilität getroffen wird (0 Punkte). Auf diese Weise wird nur der distale Sensibilitätsverlust in den Score aufgenommen. Zur Veranschaulichung bringe ich folgendes Beispiel: wenn ein Patient bei der Nadeluntersuchung bis zum Mittelfuß bilateral keinen Schmerzreiz wahrnimmt (4 Punkte pro Seite), im Sprunggelenkssegment allerdings bilateral eine reduzierte Schmerzwahrnehmung hat (1 Punkt pro Seite) und proximal davon über normale Sensibilität verfügt, ist der Score insgesamt 10 Punkte.

Ad 4) Für die Evaluierung der Vibrationsempfindung wird eine 128 Hz Stimmgabel benötigt. Ähnlich wie bei der Nadeluntersuchung wird auch der Vibrationsreiz vor der Testung an einer von der Neuropathie nicht beteiligten Stelle dem/der PatientIn vorgeführt, um ihn mit dem für die Untersuchung relevanten Reiz vertraut zu machen. Dies hat vor allem den Zweck, dass er den Vibrationsreiz nicht mit dem Druck des Aufsetzens des Stimmgabelstempels verwechselt. Die maximal schwingende Stimmgabel wird sodann auf das Interphalangealgelenk des großen Zehs gesetzt und der Patient bzw. die Patientin wird aufgefordert anzugeben, ab wann die Vibration nicht mehr verspürt wird. Eine Dauer von <10 Sekunden wird als „vermindert“ gewertet und ist mit 1 Punkt (pro Seite) gewichtet. Ein komplettes Nichtvorhandensein der Vibrationswahrnehmung ergibt einen Score von 2 Punkten (pro Seite).

Es sind maximal 42 Punkte erreichbar, wovon 24 Punkte der Nadeluntersuchung gewidmet sind, die, laut ROC-Analyse, den Großteil der Skalensensitivität bewirkt.

Laut Skalenhersteller ist kein Cut-Off-Wert definiert, allerdings wurde in Arbeiten, die das Phänomen der PNP bei IPS-PatientInnen untersucht haben, ein willkürlich festgelegter Cut-Off-Wert von  $\geq 5$  für die Diagnose einer beginnenden PNP festgesetzt.<sup>130</sup>

Items des UENS	Auswertung (einzeln für links und rechts)
Muskelkraft Großzehenextension	Normal = 0 Pkt Schwach = 2 Pkt
Sicherheitsnadeltest Gefühlswahrnehmung	Für jedes Segment einzeln ausgewertet: Normal = 0 Pkt. Reduziert = 1 Pkt. Nicht vorhanden = 2 Pkt.
<u>Hyperaesthesie/Allodynie in Zehen oder Füßen</u>	Normal = 0 Pkt. Vorhanden = 1 Pkt.
Großzehengrundgelenkspositions- wahrnehmung	Normal = 0 Pkt. Reduziert = 1 Pkt. Nicht vorhanden = 2 Pkt.
Vibrationszeit (in Sek.) am distalen <u>Interphalangealgelenk des großen Zehs</u>	Normal (10 Sek.) = 0 Pkt. Reduziert (<10 Sek.) = 1 Pkt. Nicht vorhanden = 2 Pkt.
Achillessehnenreflexe	Normal = 0 Pkt. Reduziert = 1 Pkt. Nicht vorhanden = 2 Pkt.

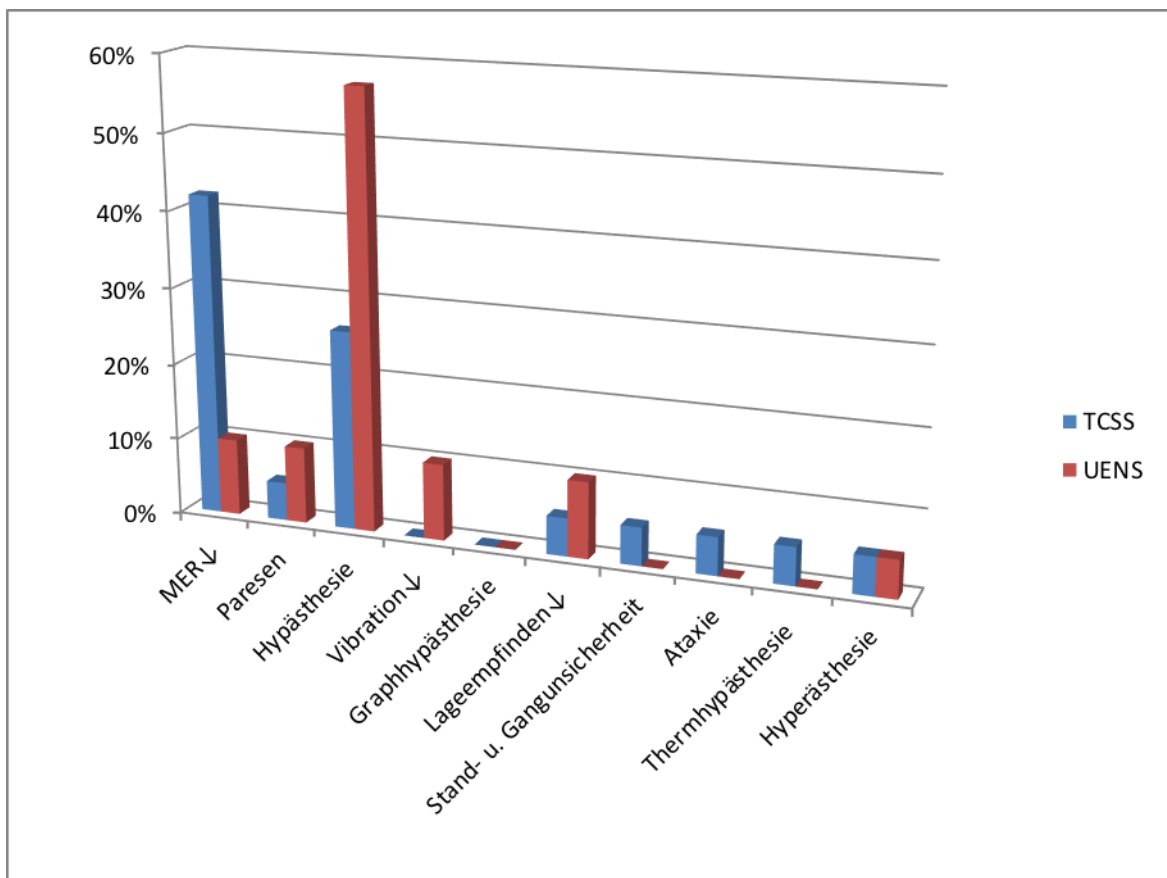
**Tabelle 6: Items und Punktevergabe der Utah Early Neuropathy Scale.**

Die UENS hat Items zum Testen der Muskelkraft, der Schmerzwahrnehmung, des Positionssinn, der Vibrationsempfindung und des Achillessehnenreflexes. Außerdem ein Item zur Bewertung der subjektiv empfundenen Missempfindung (Hyperaesthesie/Allodynie) in Zehen oder Füßen.

(Quelle: Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Peltier A, Goldstein J, et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008 Sep;13(3):218-27).<sup>148</sup>

## Der Vergleich zwischen Items des TCSS und der UENS

Die beiden Skalen unterscheiden sich wesentlich in Komposition und Gewichtung der Items (Tabelle 7). Während der TCSS eine möglichst breite Abdeckung aller möglichen Defizite in Richtung Motorik, Sensibilitätsstörung, und Gangstörung gewährleisten will, so scheint sich die UENS besonders auf die Objektivierung von sensiblen Störungen bzw. Missempfindungen zu konzentrieren. Die UENS hat in den Bereichen Hypästhesie (57% vs. 26%), Vibrationssinn (10% vs. 0%) und Lageempfinden (10% vs. 5%) die Nase vorne (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9: Item-Zusammensetzung und Gewichtung bei TCSS und UENS:**

Die Graphik zeigt wie sich Item-Komposition und Gewichtung beim TCSS und UENS unterscheiden. Die Prozentsätze ergeben sich aus den maximal erreichbaren Punkten gemessen am Gesamtscore (TCSS max = 19, UENS max = 42).

Einen wesentlichen Teil des TCSS macht, neben der objektiven Testung, die Befragung nach subjektiv empfundenen Symptomen aus. Diesen sind allein 6 Items (Schmerz, Taubheitsgefühl, Kribbelparästhesien, Schwächegefühl, Ataxie, Symptome an den oberen

Extremitäten) mit einem Drittel (6/19 Punkten) aller möglichen Punkte gewidmet. Bei der UENS hingegen gibt es nur ein einziges subjektives Item (Hyperästhesie/Allodynie), das maximal nur 5% (2/42 Punkten) des maximalen Gesamtscores ausmacht (siehe Tabelle 7).

<b>Neurologische Untersuchung (Symptome)</b>	<b>SKALEN</b>	
	<b>TCSS Punkte</b>	<b>UENS Punkte</b>
<i>Reflexe</i>		
<b>Abschwächung/Ausfall von Muskeleigenreflexen, insbesondere Achillessehnenreflex</b>	8	4
<i>Motorische Störungen</i>		
<b>schlaffe, atrophische Paresen; an den Beinen</b>	(1)	4
<i>Sensibilitätsstörungen (Large-Fiber-Neuropathie)</i>		
<b>Hyp-/Analgesie (inbes. socken-, strumpf-, handschuhförmige Störungen der taktilen Ästhesie/Algesie)</b>	4 + (1)	24
<b>Pallhyp-/anästhesie (Verminderung des Vibrationsempfindens)</b>	-	4
<b>Graphhyp-/anästhesie</b>	-	-
<b>Störung des Lageempfindens</b>	1	4
<b>Romberg-Test (Standunsicherheit)</b>	(1)	-
<b>Ataxie (Seiltänzerengang)</b>	1	-
<i>Sensibilitätsstörungen (Small-Fiber-Neuropathie)</i>		
<b>Thermhyp-/anästhesie</b>	1	-
<b>Hyperästhesie</b>	(1)	2
<b>Gesamt</b>	<b>19</b>	<b>42</b>

**Tabelle 7: Vergleich von Utah Early Neuropathy Scale und Utah Early Neuropathy Scale betreffend inhaltliche Schwerpunktsetzung.**

*Pro Domäne werden für die jeweiligen Skalen die maximal möglich erreichbaren Punkte aufgelistet. Ziffern ohne Klammer: objektive Untersuchungsergebnisse. In Klammer: subjektive Symptombeschreibungen durch den/die PatientIn.*

Tabelle 7 zeigt, inwiefern die in den Leitlinien der Deutschen Neurologischen Gesellschaft für die Diagnosefindung Polyneuropathie angegebenen notwendigen Symptome, <sup>119</sup> durch Items des TCSS bzw. UENS, Abbildung finden.

## ***1.5 Intention der Arbeit***

Es gibt eine Vielzahl an Skalen, die für verschiedene Arten der Neuropathie entworfen worden sind. Jene, die in klinischen Studien für andere PNP-Ätiologien, als der hier betrachteten, Verwendung fanden, sind entsprechend validiert worden. Es gibt evidenzbasierte Gründe zur Annahme, dass einige der Skalen, die ursprünglich für Frühmanifestationen und Verlaufsbeobachtungen der diabetischen Neuropathie entwickelt worden sind, sich auch a priori zur Quantifizierung neuropathischer Symptome und Zeichen im Rahmen des IPS eignen würden. Zwar unterliegen diesen beiden PNP-Formen unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde, allerdings ist das klinische Erscheinungsbild zu einem gewissen Grad ähnlich, indem sie einen distalen, in etwa symmetrischen Verteilungstyp aufweisen, und häufigen Beginn an den kleinsten Fasern zeigen. Bei der diabetischen PNP wird eine multifaktorielle Pathogenese in Betracht gezogen. Dabei spielen mikroangiopathische Veränderungen und proinflammatorische, sowie zytotoxische Stoffwechselanomalien, verursacht durch Advanced Glycosylated End Products und einer Hyperaktivität der Proteinkinase C, eine Rolle.<sup>13</sup> Bei der PNP bei IPS hingegen werden für die zytotoxischen Effekte, je nach Entstehungshypothese, Stoffwechselanomalien im Sinne einer Proteinefehlfaltung oder Störungen im Homocysteinestoffwechsel angenommen.

Zwei Skalen, die ursprünglich zur Evaluierung diabetischer PNP entworfen worden sind, haben seit der Untersuchung des Phänomens der PNP bei IPS aufgrund ihres zeit- und gerätschaftssparenden Designs besondere Aufmerksamkeit gefunden: das TCSS und die UENS. Das TCSS wurde gerade in letzter Zeit bei IPS besonders häufig verwendet<sup>3, 6, 156</sup> und zeigte allgemein in PNP-Studien klinimetrische Überlegenheit gegenüber anderen Skalen.<sup>175</sup> Dieser Überlegenheitsnachweis ist dabei für IPS jedoch noch ausständig.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, die diagnostische und prognostische Güte dieser Skalen an IPS-PatientInnen mit PNP im Vergleich zur Neurographie, dem diagnostischen Goldstandard für die distale symmetrische Polyneuropathie (nach der Definition der American Academy of Neurology),<sup>56</sup> zu prüfen.

Wir nahmen dabei, aus den oben beschriebenen Gründen an,

- 1) dass beide Skalen auch bei IPS gut zur Diagnostik von PNP geeignet sind und,

- 2) dass dabei das TCSS, da generell einsetzbar und in vorangegangenen Studien als überlegen bezeichnet,<sup>175</sup> im Vergleich zur UENS besonders gute Werte erzielen würde.

### **1.5.1 Validierung von klinischen Skalen für IPS.**

In der wissenschaftlichen Community der Parkinsonforschung wird sehr viel Wert darauf gelegt, für Studien nur Skalen zu verwenden, die einem hohen klinischen Standard entsprechen und für IPS validiert wurden. Die führende Fachgesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen, die International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS), versehen zu diesem Zweck mittels systematischer Reviews („Status and Recommendations“-Serie) bestehende Skalen mit Status und Empfehlungen.<sup>111</sup> Das Vorgehen der MDS bezüglich der Empfehlungsstatusvergabe für verschiedene Skalen oder einzelne Skalen-Items, die ein spezifisches Symptom des Mb. Parkinson erfassen, erfolgt nach folgendem Prinzip: die MDS bildet für jede Art der zu untersuchenden Skalen (z.B. Apathie/Anhedonie-, Dysautonomie-Skalen oder UPDRS-Items) einen Ausschuss (MDS Task Force) aus Experten (z.B. Neurologen, Statistiker), die extensive Erfahrungen mit Mb. Parkinson haben. Dieser Ausschuss diskutiert die einzuschließenden Problematiken des jeweilig zu untersuchenden Symptoms in Hinblick auf die Parkinsonforschung und verfasst anhand dieser eine Beurteilung. Die Auswahl der relevanten Skalen erfolgt mittels Literatursuche über MedLine/PubMed. Dabei werden die zu beurteilenden Skalen auf bestimmte Faktoren überprüft:

- Ob eine Skala bereits in mehr als einer Parkinsonstudie zur Evaluierung des Symptoms benutzt wurde;
- Ob eine mögliche Anwendbarkeit bei ParkinsonpatientInnen aufgrund des Aufbaus oder Beliebtheit in klinischen Studien gegeben ist und/oder
- Ob bereits klinimetrische Studien und Reviews zu dieser Skala vorhanden sind.

Anhand dieser Kriterien wird dann vom Ausschuss der Status „recommended“, „suggested“ oder „listed“ festgelegt (siehe Tabelle 8).

<i>Empfehlungsstatus</i>	<i>Kriterien</i>
<i>„Recommended“ (Empfohlen)</i>	Alle drei Kriterien treffen zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Skala wurde in klinischen Studien an ParkinsonpatientInnen angewandt.</li> <li>• Es gibt Daten zur Verwendung dieser Skala außerhalb der Forschungsgruppe, die die Skala entworfen hat.</li> <li>• Die Skala ist klinimetrisch valide.</li> </ul>
<i>“Suggested” (Vorgeschlagen)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Skala wurde in klinischen Studien an ParkinsonpatientInnen angewandt.</li> <li>• Nur 1 weiteres der oben genannten Kriterien trifft für diese Skala zu.</li> </ul>
<i>“Listed” (Aufgelistet)</i>	Nur 1 der in “Recommended” aufgelisteten Kriterien trifft zu.

**Tabelle 8: Kriterien der Movement Disorders Society Task Force für Skalen-Validierung.**

*In der Tabelle sind der Empfehlungsstatus und Kriterien der MDS Task Force Critique and Position Papers International Parkinson and Movement Disorder Society für validierte Skalen bei Mb. Parkinson detailliert angeführt.*

*(Quelle: MDS Task Force. MDS Task Force Critiques & Position Papers. Milwaukee (WI): International Parkinson and Movement Disorder Society; c1998-2017. <sup>111</sup>*

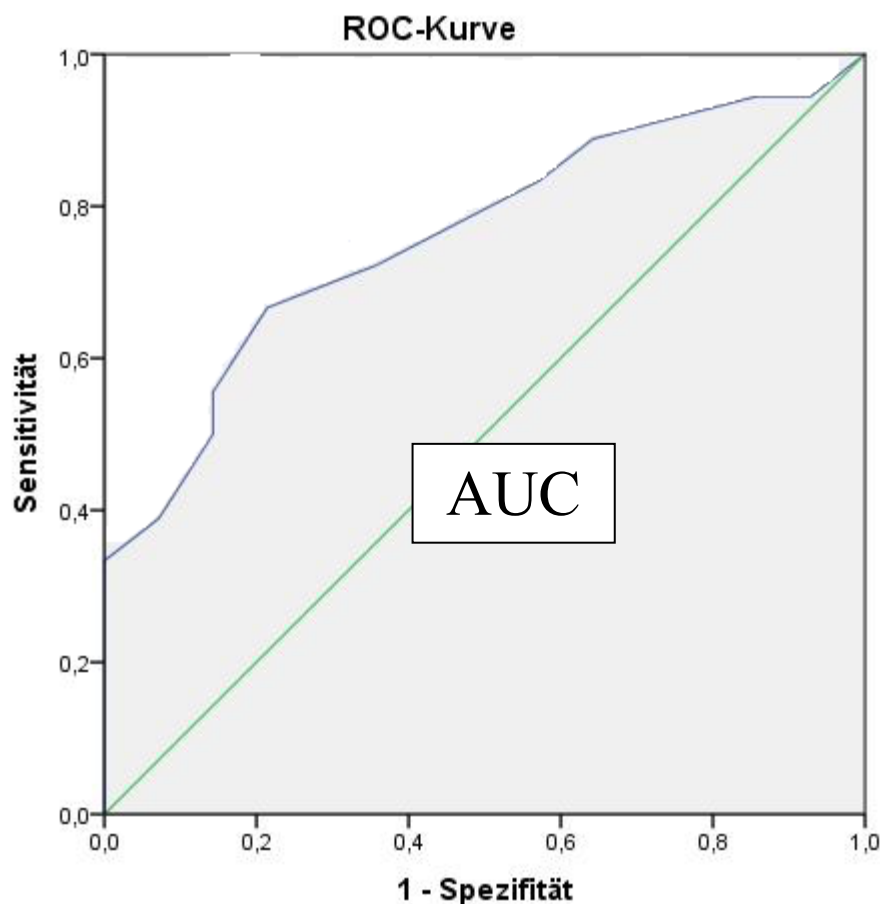
### 1.5.1.1 Klinimetrische Eigenschaften

Bevor jedoch eine Skala von einer Fachgesellschaft mit einem Empfehlungsstatus versehen werden kann, muss sie auf ihre klinimetrischen Eigenschaften validiert werden. Die Validität eines Tests ist determiniert durch solche Größen wie seine Sensitivität, Spezifität, positiven- bzw. negativen prädiktiven Wert und Likelihood Ratio. Mithilfe dieser Parameter kann das Abschneiden eines Testes im Vergleich zu einem anerkannten Goldstandard erhoben werden.

Eine zentrale Rolle wird dabei der ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics) zugeschrieben. Sie stellt die Güte eines Tests mit Hilfe der ROC-Kurve graphisch dar und

erlaubt die diskriminatorischen Eigenschaften zwischen richtig-positiven und falsch-positiven Ergebnissen eines Tests zu evaluieren. Außerdem hilft sie, den optimalen Cut-Off-Wert (um am effektivsten zwischen vorhandenem und nicht vorhandenem Krankheitsbild zu differenzieren) zu bestimmen. Schließlich erlaubt sie auch, die Effizienz zweier Tests, die ein und dasselbe Krankheitsbild untersuchen (in diesem Fall die UENS und das TCSS zur PNP-Beurteilung), zu vergleichen.

Zur Darstellung der ROC wird für verschiedene Cut-Off-Werte die Sensitivität (richtig positiv Rate) der Test-Performance auf der Ordinate als Funktion der falsch-positiv-Rate (1-Spezifität) auf der Abszisse eingetragen. Somit repräsentiert jeder Punkt auf einer ROC-Kurve ein Sensitivitäts- und Spezifitätspaar für einen bestimmten Grenzbereich (Siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10: Beispiel einer Operating-Characteristic-Kurve mit Area under the Curve**  
*In diesem Beispiel sieht man eine ROC-Kurve mit der AUC (in grau dargestellt). Die grüne Diagonale entspricht einer ROC-Kurve mit einer AUC von 0,5, die den gegebenen Test als wertlos einstufen würde. Je größer die AUC des zu untersuchenden Tests, desto höher seine Sensitivität und Spezifität, wobei eine AUC von 1 einen perfekten Test darstellt, der aufgrund der naturgemäßen Reduktion der Spezifität auf Kosten der Sensitivität zwar erstrebenswert ist, jedoch in der Praxis nicht möglich ist.*

Bei der ROC-Analyse wird auch die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC – Area Under the Curve) ermittelt. Diese hilft Aussagen darüber zu machen, wie gut ein Parameter zwischen zwei diagnostischen Gruppen (Krankheitsbild vorhanden/nicht vorhanden) unterscheiden kann und wird somit als effektiver Maßstab für die inhärente Effektivität eines diagnostischen Tests bezeichnet. Die jeweiligen Interpretationen der AUC gegenüber der Güte des Tests sind in Tabelle 9 geschildert. Dabei bedeutet eine AUC von 0,5, dass es sich um einen wertlosen Test handelt, dessen Sensitivität und Spezifität der Ergebnisse sich nicht vom Zufall unterscheiden. Eine AUC von 1 hingegen entspricht einem perfekten Test. <sup>105</sup>

<b>Interpretation</b>	<b>AUC</b>
Nicht-informativ	AUC = 0.5
Geringe Aussagekraft	$0.5 < \text{AUC} < 0.7$
Moderate Aussagekraft	$0.7 < \text{AUC} < 0.9$
Hohe Aussagekraft	$0.9 \leq \text{AUC} < 1$
Perfekter Test	1

**Tabelle 9: Interpretation der AUC bezüglich Genauigkeit eines diagnostischen Tests.**

(Quelle: Doi SAR, Williams GM, editors. *Methods of Clinical Epidemiology*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2013.) <sup>51</sup>

Die Sensitivität und Spezifität eines Tests lassen sich aus Fall-Kontrollstudien erheben. Sie beschreiben jedoch lediglich, wie gut der Test zwischen vorhandener und nichtvorhandener Krankheit diskriminiert. Das beantwortet allerdings nicht die primäre klinische Fragestellung bei der Untersuchung eines/einer PatientIn. Denn für den Kliniker von viel größerer Bedeutung ist, die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins der Krankheit bei einem gegebenen Testresultat. Der dafür zuständige Parameter, ist der prädiktive Wert eines Tests. Für Tests, die der Diagnosestellung bzw. der Bestätigung einer Diagnose dienen, ist der positive prädiktive Wert (PPV) von besonderer Bedeutung. Auch wichtig ist der negative prädiktive Wert, denn er liefert Aussagen über das Nichtvorhandensein eines Krankheitsbildes. Für die Prädiktivität eines Tests bedarf es jedoch einer Bestätigung des tatsächlichen Krankheitsstatus. D.h. die Prävalenz, erhoben mittels Goldstandard-Diagnostik, muss bekannt sein, um den positiven Vorhersagewert (PPV) aus der Sensitivität und Spezifität mit Hilfe der Bayes'schen Regel berechnen zu können: <sup>84</sup>

$$\text{Positiver Vorhersagewert} = \frac{\text{Prävalenz} \times \text{Sensitivität}}{\text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) (1 - \text{Prävalenz})}$$

Die Likelihood Ratio (LR) wird als Quotient zwischen der Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Testergebnisses (Score) bei gegebener Krankheit und der Wahrscheinlichkeit eines Testergebnisses bei nicht vorhandener Krankheit definiert.

Dabei kann jenes Ergebnis ein einzelnes oder eine Gruppe von Scores bedeuten. Die LR kann für jede Menge von Resultaten innerhalb eines Intervalls berechnet werden. Das schließt sowohl einzelne Testresultate, als auch Resultate in einem vorgegebenen Intervall oder Resultate auf einer Seite eines bestimmten Schwellenwerts ein. Das rührt daher, dass die LR einem ROC-Kurvenabschnitt entspricht. Die LR stellt die Veränderungen der Sensitivität, dividiert durch die Veränderungen der Spezifität über einen bestimmten Abschnitt der ROC-Kurve (z.B. ab einem bestimmten Schwellenwert) dar. Dadurch werden qualitative Aussagen über die Performance eines Tests möglich gemacht.<sup>177</sup>

## 2 Material und Methoden

Diese Arbeit ist Teil eines größeren Projektes, das sich zur Aufgabe gesetzt hat, zur genaueren Erkundung von PNP bei IPS beizutragen. Ein Teil dieser Anstrengungen die sich mit dem Einfluss von L-Dopa bei der Entstehung der PNP befasste, mündete in einer Diplomarbeit vorgelegt von Dr. Gregor Ablinger mit dem Titel „Dopaminerg bedingte vs. medikationsunabhängige Polyneuropathie bei Morbus Parkinson: Vergleichsstudie über Prävalenz und Ausprägung von Polyneuropathie bei Morbus Parkinson“. Fehler! Textmarke nicht definiert. Für die hier vorgestellte Arbeit wurde ein anderer Aspekt, nämlich die diagnostische Erfassung der PNP bei IPS mittels Skalen beleuchtet. Zu diesem Zwecke wurden eigens zwei der am häufigsten verwendeten PNP Skalen zusätzlich angewandt. Teilweise deckte sich die PatientInnenkohorte mit der, in der Prävalenz-Studie von Dr. Ablinger eingeschlossenen, teilweise wurden jedoch noch weitere PatientInnen hinzugefügt.

### 2.1 PatientInnenrekrutierung

Das PatientInnenkollektiv setzte sich aus IPS-PatientInnen, die in den Jahren 2008-2012 an der Allgemeinambulanz der Universitätsklinik für Neurologie, LKH Graz von Prof. Dr. CN Homann fachärztlich untersucht wurden, zusammen. Die Einschlusskriterien erfolgten nach den United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria (UK PDS BBC) nach Hughs.<sup>80</sup> Dabei wurden gleichermaßen IPS-PatientInnen mit und ohne begonnener dopaminergischer Therapie eingeschlossen, wobei eine mangelnde Einverständnissfähigkeit aufgrund schwerer Demenz oder psychiatrischer Erkrankungen und das Vorliegen eines atypischen oder sekundären Parkinsonsyndroms die Ausschlusskriterien bildeten.

Die PatientInnen wurden im Rahmen der Prävalenzstudie Fehler! Textmarke nicht definiert. schriftlich eingeladen oder angesprochen im Rahmen von Kontrolluntersuchungen an der Studie teilzunehmen.

### 2.2 Untersuchungsmethoden

Es wurden bei allen eingeschlossenen PatientInnen im Rahmen der klinisch neurologischen Untersuchung, die UK PDS BBC überprüft, der aktuelle UPDRS-Score erhoben und die klinischen Untersuchungen für die Erfassung des TCSS- und UENS-Scores durchgeführt. Dann wurde Serum betreffend PNP-Risikoparametern abgenommen. Die Nervenleitgeschwindigkeitsmessung erfolgte in unserem neurophysiologischen Labor von erfahrenen Neurologen, die bezüglich der klinischen Verdachtsdiagnose (PNP oder nicht PNP), der Laborwerte und der TCSS- und UENS-Ergebnisse verblindet waren. Suralnervbiopsien wurden keine durchgeführt. Zur Evaluierung der Small-Fiber-Neuropathie wurde die klinisch neurologische Untersuchung herangezogen. Das Vorliegen von Ausschlusskriterien (Demenz, Psychose, atypisches Parkinsonsyndrom) wurde mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems MeDocs kontrolliert.

### ***2.3 Statistische Auswertung***

Zunächst erfolgte eine quantitative Analyse der PatientInnenkohorte, wobei einerseits Unterschiede von Teilgruppen nach PNP-Status und andererseits eine Risikofaktorenanalyse durchgeführt wurde. Je nach Datencharakter wurden Mittelwertvergleiche mittels Student's t-Test für unabhängige Stichproben (für metrische Daten wie Krankheitsdauer, Alter) oder Vergleiche mittels Mann-Whitney-Test (nicht-metrische Daten wie UPDRS-Werte) herangezogen. Zur Erfassung ob ein Zusammenhang zwischen den unabhängigen möglicherweise PNP relevanten Risikofaktoren (demographische Daten, Serumparameter und IPS-spezifische Daten) und dem Auftreten der PNP als abhängiger Variable, wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt.

Anschließend wurde anhand der statistischen Auswertung der Daten dieser Untersuchung die diagnostische Güte von TCSS und UENS gegenüber dem Goldstandard der Nervenleitgeschwindigkeitsuntersuchung evaluiert. Sensitivität (SE), Spezifität (SP), positiver prädiktiver Wert (engl.: PPV - positive predictive value) und der Likelihood Quotient (engl.: LR - likelihood ratio) der Untersuchungsskalen wurden unter Verwendung von Standardformeln berechnet, und Daten für das gesamte Spektrum der möglichen Neuropathieschwellenwerte wurden als Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC) dargestellt. Die Fläche unter der ROC-Kurve (engl.: AUC – area under the curve), SE und 95. Perzentile CIs (confidence interval) wurden für jede Prüfungsskala unter Verwendung

der statistischen SPSS-Software (SPSS Inc., IMB Statistics 21) berechnet. Aus den erhobenen Daten wurde schließlich auch eine ROC-Analyse mit Erhebung der PPV, LR, SE, SP und AUC für jeweils verschiedene Cut-Off-Werte durchgeführt.

## ***2.4 Sicherheitsmerkmale***

Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz stimmte der Studie zu. Die ethischen Kriterien zu good scientific practice im Umgang mit PatientInnen und Daten wurden eingehalten. Sämtliche PatientInnen wurden eingehend mündlich und schriftlich über die Ziele, den Ablauf, die Untersuchungsmethoden und deren Risiken sowie der anonymisierten Verwendung der Daten für Diplomarbeit und Publikation aufgeklärt und haben anschließend die Einwilligungserklärung unterschrieben. Um die wahre Identität der eingeschlossenen PatientInnen zu schützen, wurden nach Abschluss der Untersuchungen die Daten zur Auswertung per Geburtsdatum, Anfangsbuchstaben des Vor- und Nachnamens kodiert. Die Daten wurden dann in einer Microsoft Excel-Tabelle aufgelistet und ausgewertet. Dabei wurde Sorge getragen, dass nur autorisierte Personen Zugriff auf die Originaldaten haben.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakteristika der Parkinsonkohorte

Bei den 34 ParkinsonpatientInnen ( $\bar{x}$  Alter: 70,8 Jahre,  $\bar{x}$  UPDRS-Gesamtscore: 40,9), die in die Studie eingeschlossen werden konnten, war die durch Nervenleitgeschwindigkeit verifizierte PNP-Prävalenz 52%. T-Tests bzw. Chi-quadrat-Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen PNP positiven und PNP-negativen IPS-PatientInnen betreffend Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (erfasst durch den UPDRS, bzw. Krankheitsdauer) oder Laborparameter.

Die Regressionsanalyse basierend auf einem Modell mit demographischen und IPS-spezifischen Werten als unabhängige Variablen war in der Lage signifikant auf die abhängige Variable (NLG bestätigte PNP) zu regressieren ( $F(8,5) = 20.434, p = 0.002$ ). Dabei waren die  $t$ -Tests für den Regressionskoeffizienten von Alter ( $t = -7.614, p = 0.001$ ), von UPDRS II ( $t = -7,482, p = 0.001$ ), von UPDRS III ( $t = 4.145, p = 0.009$ ), von Hoehn und Yahr ( $t = 2,599, p = 0.048$ ) und die Konstante ( $t = -3.141, p = 0.026$ ) signifikant. Betreffend Modellgüte kann gesagt werden, dass das korrigierte  $R$ -Quadrat 0.923, beträgt, oder anders ausgedrückt, dass 92.3% der Gesamtstreuung in PNP durch diese unabhängigen Variablen erklärt werden kann. Eine Regressionsanalyse basierend auf spezifischen PNP-Risikofaktoren, (inkl. Parkinsonmedikation oder Cobalamin-assoziierte Laborparameter) ergab jedoch kein signifikantes Modell.

### 3.2 Klinimetrische Daten des TCSS

Bei der Anwendung des in der Literatur empfohlenen Cut-Off-Wertes (TCSS  $\geq 6$ ), wurden 15 PatientInnen als an PNP und 16 als nicht an PNP erkrankt eingestuft. Dieses Ergebnis konnte in 12 der PNP und 8 der Nicht-PNP Deklarierten durch NLG verifiziert werden (Abbildung 11). Das ergab eine SE von 0,66, eine SP von 0,77, eine LR von 2,88 und einen PPV von 0,8.

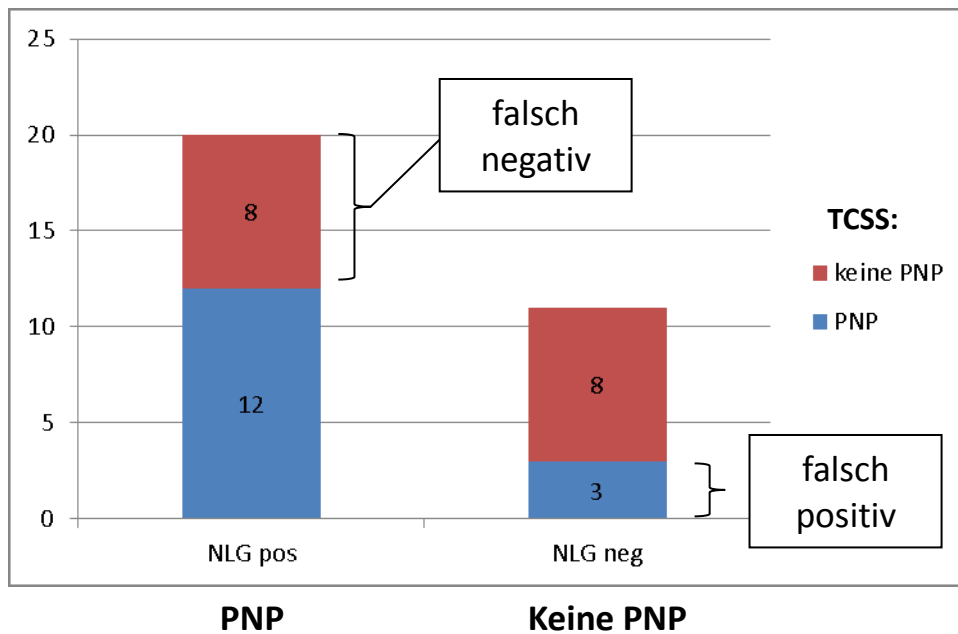


Abbildung 11: Darstellung der falsch positiv- und falsch negativ-Raten des TCSS bei Cut-off  $\geq 6$

Die AUC des TCSS ergab 0,746 (Signifikanz von 0,021, 95% Konfidenzintervall von 0,572 bis 0,919) (Abbildung 12).

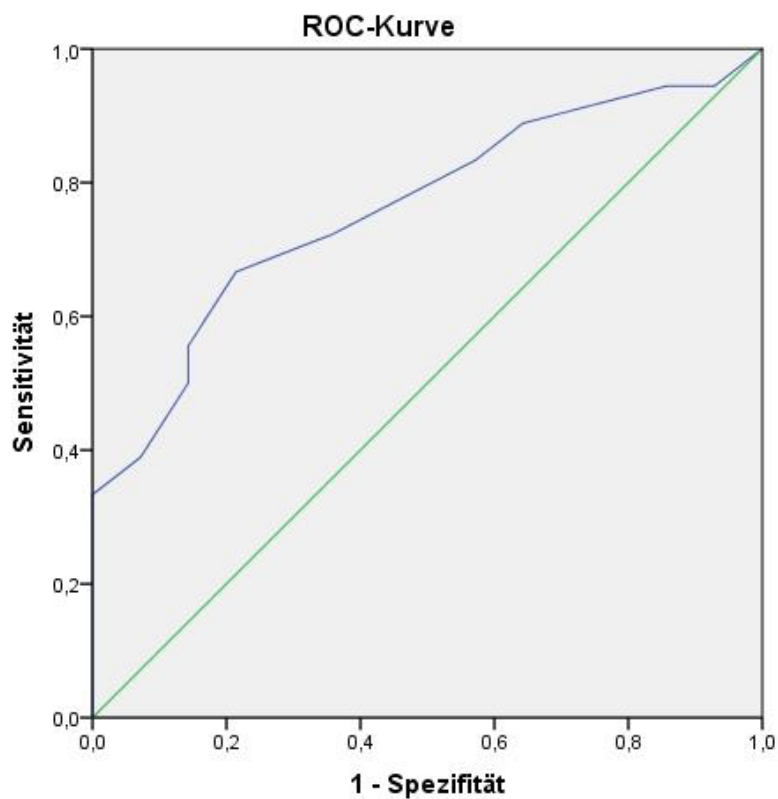


Abbildung 12: Receiver Operating Curve (ROC) für das TCSS in der ParkinsonpatientInnenkohorte. Die Fläche unter der blauen Kurve repräsentiert die Genauigkeit des Tests, während die grüne Diagonale einen wertlosen Test darstellt.

Die konsekutive Hebung des Cut-Off-Wertes resultierte in einer nahezu linearen Erhöhung des PPV, LR und SP auf Kosten der SE. Lediglich der Cut-Off-Wert  $\geq 6$  ergab einen Spike der LR aus der Linearität (siehe

Tabelle 10).

TCSS Cut-off Wert	Sensitivität	Spezifität	LR	PPV
$\geq 5$	0,72	0,61	1,8	0,717
$\geq 6$	0,666	0,769	2,88	0,799
$\geq 7$	0,52	0,83	3,05	0,83

**Tabelle 10: Sensitivität und Spezifität für verschiedene Cut-Off-Werte des Toronto Clinical Scoring System.**

*Die höchste Sensitivität und Spezifität des TCSS ist bei einem Cut-off von  $\geq 6$  (grün markiert) aufwiesen.*

### 3.3 Klinimetrische Daten der UENS

Durch die Anwendung des in der Literatur empfohlenen Cut-Off-Werts (UENS  $\geq 5$ ) wurden 20 PatientInnen als an PNP und 15 als nicht an PNP erkrankt eingestuft. Dieses

Ergebnis konnte in allen 20 der durch die UENS als PNP und in 8 der als Nicht-PNP erfassten durch NLG verifiziert werden (Abbildung 13). Das ergab eine SE von 1,0, eine SP von 0,78, eine LR von 4,55 und einen PPV von 0,67.

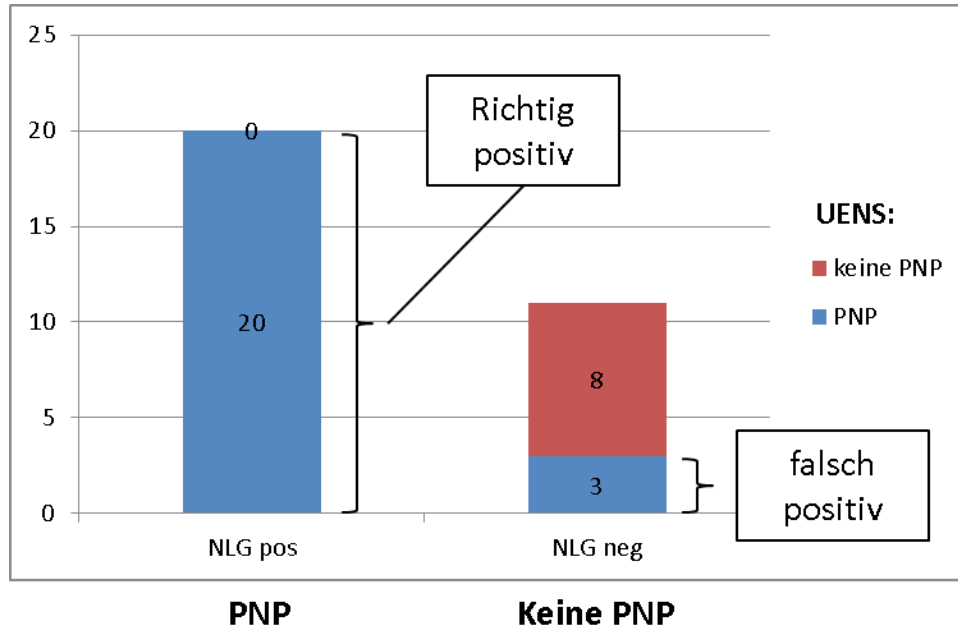
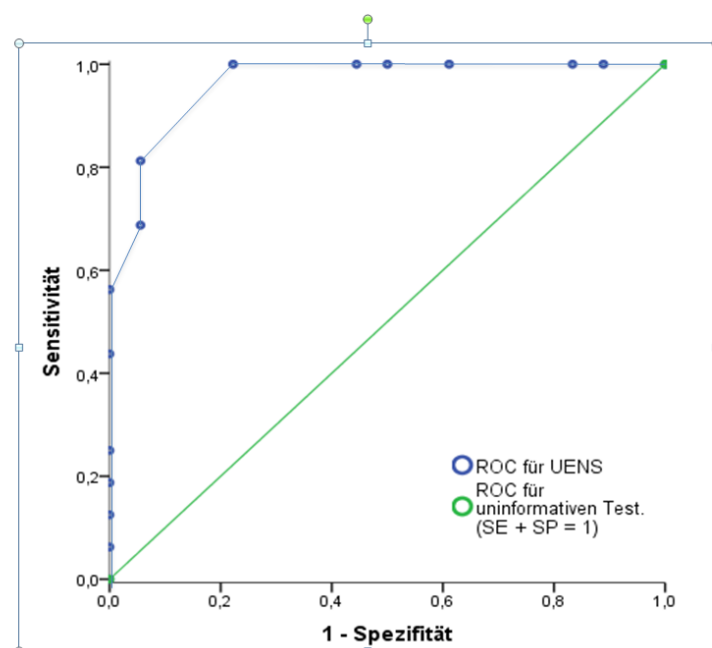


Abbildung 13: Darstellung der falsch positiv- und falsch negativ-Raten der UENS bei einem Cut-Off-Wert von  $\geq 5$ .

Die AUC der UENS ergab 0,964 (siehe Abbildung 14) und wertet somit die Güte des Testes höher als jene des TCSS mit 0,746 (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 14: Receiver Operating Curve (ROC) für die UENS in der ParkinsonpatientInnenkohorte.**

Spezifität, Likelihood Ratio und der positive prädiktive Wert steigen mit höheren Cut-off-Werten nahezu linear, wobei die höchste Spezifität und PPV der UENS bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 7$  erzielt werden konnte (Siehe Tabelle 11).

<b>Cut-off Wert</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>LR</b>	<b>PPV</b>
$\geq 5$	1,00	0,78	4,55	0,67
$\geq 6$	1,00	0,94	16,67	0,80
$\geq 7$	0,81	0,94	13,50	0,93

**Tabelle 11: Sensitivität und Spezifität für verschiedene Cut-Off-Werte der Utha Early Neuropathy Scale.**

## 4 Diskussion

Dies ist die erste Untersuchung der Wertigkeit unterschiedlicher Skalen zur Erfassung der PNP bei IPS. Durch diese Studie konnten wir die Forschungsfrage, ob TCSS und UENS zur PNP-Erfassung bei IPS verwendet werden kann und welche der beiden Skalen dabei besser abschneidet, beantworten.

Prinzipiell wiesen beide Skalen gute Benutzerfreundlichkeit in der Anwendung an IPS-PatientInnen auf. Sofern Aussagen aus der geringen Fallzahl getroffen werden können, sprechen die statistischen Parameter allerdings nicht besonders für die Güte des TCSS in Richtung Diagnosestellung, während die UENS mit einer hohen Sensitivität eine deutlich bessere Genauigkeit bzw. Treffsicherheit erzielen konnte.

Auch die Frage nach dem optimalen Cut-Off-Wert konnten wir insofern beantworten, als dieser bei der UENS etwas angehoben werden sollte (von dem bisherigen  $\geq 5$  auf  $\geq 7$ ).

Dass die UENS besser abschnitt, war eine Überraschung. Dies deswegen, weil das TCSS in bisherigen Untersuchungen bei der Validierung bei anderen Krankheitsbildern, die weit besseren klinimetrischen Werte aufzeigte. In einer der wenigen Studien, die die Güte mehrerer Skalen zur PNP-Erfassung untersuchte, konnte z.B. in PatientInnen mit pathologischen Glucosetoleranztests gezeigt werden, dass das TCSS in einer leicht modifizierten Form alle anderen sechs vergleichbaren Skalen (inklusive der UENS) an Güte übertraf.<sup>175</sup>

Allerdings wird allgemein angenommen, dass die UENS eine besondere Stärke bei der Detektion von frühen PNP-Erkrankungen hat. Hierbei war die UENS in einer weiteren Skalen-Vergleichsuntersuchung, anderen gängigen PNP-Skalen wie der Michigan Diabetic Neuropathy Scale (MDNS) und dem Neuropathy Impairment Score–Lower Leg (NIS-LL) überlegen.<sup>148</sup> Wie bereits oben beschrieben, wurde die UENS ursprünglich entwickelt, um kleine Veränderungen der Sensibilitätswahrnehmung zu erkennen und um frühe sensorische Small-Fiber-PNP zu diagnostizieren. Die UENS legt dabei besonderen Wert auf die sensorische Untersuchung und beinhaltet dabei minimale Muskelkraft- (beschränkt auf extensor hallucis longus Kraftprüfung) und Reflexuntersuchung (beschränkt auf den ASR). In der oben zitierten Studie wurde festgestellt, dass die UENS zwar mit dem NIS-LL und dem MDNS korrelierte, jedoch beim Nachweis von Neuropathie sensitiver war. Es konnte gezeigt werden, dass dabei, die ausführlichere Erfassung der Spitz-

Stumpfempfindung, das empfindlichste und somit für das bessere Abschneiden der UENS verantwortliche Merkmal war.<sup>148</sup>

Wir erklären die besseren Werte der UENS in unserer Untersuchung damit, dass es sich bei unseren PatientInnen möglicherweise auch um wenig fortgeschrittene Formen der PNP gehandelt haben könnte. Dies liegt insofern Nahe, da die Parkinsonerkrankungsdauer unserer PatientInnen im Allgemeinen relativ kurz und die Krankheitsschwere gering war. Bei parkinsonsassoziierter PNP liegt nahe, dass bei leichter IPS-Betroffenheit auch die Krankheitsdauer und Ausprägung der PNP gering sein sollten. Es könnte aber auch sein, dass PNP-Erkrankungen bei IPS entweder insgesamt eher mildere Formen der PNP sind oder, dass es sich dabei im Allgemeinen vorwiegend um Small-Fiber-PNP Varianten handelt. Dies scheint auch durch eine rezente Übersichtsarbeit bestätigt zu werden, die herausfand, dass die geschätzte gepoolte Prävalenz der bioptisch nachgewiesenen Small-Fiber-PNP bei IPS 56,9% (basierend auf 72 PatientInnen), der der Large-Fiber-PNP aber nur 16,3% (basierend auf 1376 PatientInnen) betrug.<sup>176</sup>

Sollte dies zutreffen, so wäre im Nachhinein (diese Information war zu Beginn unserer Studie noch nicht vorliegend) an dem Design unserer Studie auszusetzen, dass wir mit dem Goldstandard Neurographie gerade eine Methode gewählt haben, die bei Small-fiber-PNP nicht gut anspricht. Allerdings dürfte dieses Problem nicht allzu groß sein, denn es wurden durch den UENS nur eine geringe Anzahl an falsch positiven Ergebnissen (bei Cut-off-Wert von  $\geq 6$  bzw.  $\geq 7$  jeweils nur 6%) ausgewiesen. Bei einem ungeeigneteren Goldstandard, wäre die Zahl viel größer gewesen. Das hätte dann möglicherweise geheißen, dass die zu testende Skala den Goldstandard an Güte weit übertroffen hätte. Auch wenn diese Abweichung in unserer Studie gering ist, sollte eine zukünftige Studie diese Kritik insofern berücksichtigen, als neben der Neurographie auch andere für Small-Fiber-PNP aussagekräftigere Messmethoden als Vergleichswert herangezogen werden sollten. Dafür haben sich zum Beispiel Nerven- oder Hautbiopsie mit der Intraepidermal Nerve Fibre (IENF) Quantifizierung<sup>66</sup> oder neuere neurophysiologische Methoden, wie cutaneous silent period examination,<sup>122</sup> laser evoked potentials (LEPs)<sup>166</sup> und contact heat evoked potentials<sup>8</sup> bewährt. Allerdings sind diese Methoden teils aufwendig und kostspielig, teils vorerst nur in experimentellem Setting geprüft, oder stehen nur wenigen Zentren zur Verfügung.

Ein weiterer Kritikpunkt an unserer Untersuchung ist, dass durch die Rekrutierungsmethode, die nur PatientInnen aus der Ambulanz und nur solche, die bereit

waren freiwillig teilzunehmen einschloss, ein Bias zu besonders leichten und mobilen Parkinsonfällen entstanden sein musste. Dies lässt sich sehr schwer verhindern. Allerdings ist anzuführen, dass gerade die noch aktiven und mobilen PatientInnen, wenn sie an PNP erkranken, besonders gefährdet sind, durch die damit assoziierte Sturzgefahr, diese Mobilität zu verlieren.<sup>78</sup> Bereits schwer betroffene, immobile PatientInnen können somit von dieser zusätzlichen PNP-bedingten Behinderung, nicht viel mehr betroffen werden, als sie es ohnehin schon sind. Daraus kann abgeleitet werden, dass es gerade die von uns untersuchte Gruppe ist, die besonders dringend untersucht werden sollte, und für die auch ein besonderer Bedarf an validierten Skalen besteht.

Mit dem oben gesagten verbunden, ist ein weiteres Manko, dass, bedingt durch die etwas geringe Anzahl an eingeschlossenen PatientInnen, die Extrapolierbarkeit unserer Daten kritisiert werden kann. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass, wie aus dem rezenten systematischen Review ersichtlich ist, die meisten Kohorten der bei IPS bisher durchgeführten PNP-Studien nicht viel größer waren.<sup>176</sup> Im Vergleich dazu sind Einschlussgrößen bei PNP-Studien bei anderen Ätiologien, wie Diabetes Mellitus (DM), alle um ein Vielfaches größer. Dies ist allerdings nicht verwunderlich, da Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl von an PNP Erkrankten aus dem Pool einer seltenen Erkrankung (wie IPS) schwieriger ist, als aus jenem einer häufigen Erkrankung (wie DM). In Zahlen ausgedrückt müssen wir bei IPS-PatientInnen und einer bekannten Prävalenz von PNP bei IPS in einer Höhe von 16-57%<sup>176</sup> mit 5/100,000 bis 26/100,000 PNP-Erkrankten IPS-PatientInnen rechnen.<sup>170</sup> Die zu erwartende Anzahl von diabeteskranken PNP-PatientInnen hingegen liegt bei mindestens 3,1/10.000.<sup>135</sup> Dass es zwangsweise schwieriger sein muss, eine ausreichend große PNP-Studie bei IPS-PatientInnen durchzuführen liegt auf der Hand. Dazu kommt noch, dass es für die Behandlung der PNP bei IPS, anders wie bei der diabetogenen PNP, keine spezielle Medikation gibt und die Untersuchung mit Neurographie außerdem oft als unangenehm empfunden wird. IPS-StudienpatientInnen müssen daher einer Maßnahme zustimmen, die ihnen persönlich nicht nur keinen Benefit bietet, sondern auch belastend ist. Die PatientInnen in unserer Studie wurden zwar ausführlich über diesen Umstand aufgeklärt, wir müssen ihnen an dieser Stelle trotzdem nochmals unseren besonderen Dank aussprechen, dass sie trotz alledem in dieser Anzahl zur Teilnahme zugestimmt haben. Eine Studie mit ausreichender Fallzahl wird in Zukunft nur in Kooperation mit zahlreichen anderen Zentren durchführbar sein. Dies spiegelt sich auch in den bisher durchgeführten PNP-Studien wieder, wobei die ganz

wenigen Studien mit ausreichenden PatientInnenzahlen multizentrisch durchgeführt worden sind.<sup>28, 176</sup>

Die Stärken dieser Studie dürfen jedoch auch nicht verschwiegen werden. Zunächst ist sie prospektiv angelegt. Außerdem wurden hohe Standards bei der Methodik eingehalten. Die PatientInnen wurden alle von einem durch Jahrzehnte in der Parkinsonforschung erfahrenen Bewegungsstörungsspezialisten untersucht, sodass der irrtümliche Einschluss von nicht an IPS, sondern an atypischen Parkinsonsyndromen oder anderen differentialdiagnostisch zu berücksichtigten Syndromen erkrankten PatientInnen minimiert ist. Alle PatientInnen wurden nach standardisierten Einschluss- und Diagnose- und Evaluierungskriterien (UK PDS BBC und UPDRS) erfasst und von erfahrenen Neurophysiologen einer standardisierten neurographischen Untersuchung unterzogen, der zumindest für fortgeschrittene und Large-Fiber-PNPs als anerkannter Goldstandard gilt. Die Skalenuntersuchungen wurden ausschließlich von zwei darin ausführlich geschulten Testern (G.A und D.S.) durchgeführt, sodass mögliche interrater Unterschiede geringgehalten werden konnten. Es wurden die wichtigsten für die Validierung von Skalen empfohlenen statistischen Parameter errechnet.

Wenn man nun die beiden Tests nach den auf diesen Parametern basierenden Kriterien der Internationalen Movement Disorders Society<sup>111</sup> beurteilt, dann kann gesagt werden, dass alle drei Kriterien erfüllt sind: UENS und TCSS wurden in klinischen Studien an ParkinsonpatientInnen angewandt und es gibt Daten zur Verwendung dieser Skala, außerhalb der Forschungsgruppen von Bril et al. (TCSS)<sup>25</sup> bzw. Singleton et al. (UENS)<sup>148</sup>, die die Skalen entworfen haben. Beide wurden schon zu anfangs ausführlich validiert<sup>25, 148</sup>, wenn auch für DM und nicht für IPS. Durch unsere Studie wurde nun auch für IPS-PatientInnen eine Validierung, bezüglich der erforderlichen Kriterien Sensitivität und Spezifität, Likelihood Ratio und Positiv Prädiktiven Wert durchgeführt. Auch wurden die optimalen Cut-off-Werte ermittelt. Damit müssten diese beiden Skalen, nach den oben angeführten Kriterien der Movement Disorder Society<sup>111</sup>, dem Status „*Recommended*“ (*Empfohlen*) entsprechen.

Somit liegt die Studie ganz im Trend und erfüllt das Postulat der Movement Disorder Society, dass alle Skalen die in Parkinsonstudien verwendet werden, zunächst auf ihre klinimetrischen Eigenschaften bei IPS getestet werden müssen. Gerade für PNP besteht diese Notwendigkeit in besonderem Maße, da Skalen, die aufwendigen, kostspieligen und für PatientInnen unangenehmen neurophysiologischen Verfahren ersetzen können sollen.

Durch unsere Studie gibt es nun erstmals evidenzbasierte Werte, was Anlass zur Hoffnung gibt, dass dadurch ein größerer Ansporn entsteht, dieses doch häufige und stark beeinträchtigende Symptom intensiver wissenschaftlich zu untersuchen. Wir sind der Hoffnung, dass das dazu beitragen kann, die PNP als typisches Symptom bei IPS mehr in den Fokus der Kliniker und Wissenschaftler zu rücken.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass, auch wenn, wie oben erwähnt, die Aussagekraft aufgrund der Fallzahl etwas mit Vorsicht zu betrachten ist, diese erste Untersuchung wichtige Hinweise für die weitere Vorgangsweise im Umgang mit PNP-Skalen bei IPS liefern konnte. Die UENS dürfte für die frühe Erfassung von PNP bei IPS dem TCSS überlegen sein und sollte daher möglicherweise bei entsprechender Fragestellung für klinische Anwendungen und Forschungsprojekte bevorzugt Verwendung finden. Weiterführende größere multizentrische Untersuchungen, eventuell unter Einbeziehung von für Small-Fiber-PNP spezifischen Messverfahren, wären klinisch relevant und begrüßenswert. Aber auch jetzt schon sind wir überzeugt, dass Studien wie die unsere, eine wichtige Lücke schließen können und ein klein wenig dabei helfen können, der PNP bei IPS den Platz in Klinik und Wissenschaft zu geben, der ihr gebührt.

## 5 Anhang

### 5.1 Anhang -Projektplan

<p><b>(Arbeits-)Titel</b></p> <p><i>Das Thema der Diplomarbeit ist einem der im Curriculum festgelegten Prüfungsfächer zu entnehmen.</i></p>	<p>Polyneuropathieskalen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom. Eine Vergleichsstudie</p>
<p><b>Untertitel</b> (optional)</p>	<p>Utah Early Neuropathy Scale vs. Toronto Clinical Neuropathy Scoring System</p>
<p>Konzept erstellt von:</p> <p>Erstellt am:</p> <p>Revisionsdatum bei Änderungen:</p> <p>Version: <i>(Erste eingereichte Version ist „01“)</i></p> <p>Matrikelnummer:</p> <p>Studienkennzahl:</p>	<p>Darima Sonieva</p> <p>4. November 2016</p> <p></p> <p>02</p> <p>1033107</p> <p>o202</p>
<p>Betreuer/in:</p> <p>Institut/Klinik:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p> <p>Zweite/r Betreuer/in:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p> <p>MitarbeiterInnen:</p>	<p>ao.Univ.-Prof. Mag. DDr. jur. et med. univ. Carl Nikolaus Homann, PhD</p> <p>Universitätsklinik für Neurologie, LKH-Univ. Klinikum Graz</p> <p>Auenbruggerplatz 22, 8036 Graz, Tel: 385-82943,</p> <p>nik.homann@medunigraz.at</p> <p>Dr.in med.univ. Tadeja Urbanic Purkart</p> <p>tadeja.urbanic-purkart@medunigraz.at</p>
<p><b>Kernfrage</b> und Zielsetzung</p> <p><i>Wie lautet die Fragestellung? Warum ist diese Frage von Bedeutung? Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten? Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit?</i></p> <p>Sind die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebte Zielsetzung für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam? Detaillierte Angaben!</p>	<p>2008 waren Toth et al. einige der ersten Parkinsonforscher, die einen Zusammenhang zwischen Idiopathischen Parkinsonsyndrom und Polyneuropathie (PNP) bestätigten. Seitdem werden immer mehr Arbeiten auf diesem Gebiet verfasst, die auf eine hohe Prävalenz schließen lassen. PNP als Komorbidität hat insofern klinische Relevanz, da sie die parkinsontypische Gangunsicherheit verschlechtert, zu vermehrten Stürzen führt und somit die Lebensqualität vermindert und die Mortalität erhöht. Die führenden Gesellschaften für Parkinson schließen allerdings die PNP bis dato nicht ins Spektrum der typischen Symptome des IPS ein, sodass es ein Merkmal ist, dem nicht die Aufmerksamkeit zukommt, die ihm aufgrund der Prävalenz und Bedeutung eigentlich gebührt und das daher von vielen betrauten Ärzten unbeachtet bleibt.</p> <p>Die Diagnosestellung und objektive Evaluierung des Schweregrades der PNP-Symptome während des Krankheitsverlaufs erfolgt im Allgemeinen mit Hilfe von klinischen Skalen und der elektrophysiologischen Untersuchung. Aufgrund des weiten Spektrums an Ätiologie und Form der Neuropathien haben sich sehr viele verschiedene Skalen und Scoring Systeme zur Quantifizierung der PNP bzw. der peripheren Neuropathie herausgebildet. Präferenzen für bestimmte Skalen für andere PNP-Formen können nicht automatisch auf PNP bei IPS übertragen werden. Für die Untersuchung von PNP beim IPS gibt es derzeit allerdings jedoch weder Studien zur Validierung, noch Expertenempfehlungen seitens</p>

	<p>der führenden Parkinsongesellschaften. Evidenzbasierte Richtlinien wären allerdings von besonderer Bedeutung zur besseren klinischen Erfassung der PNP aber auch um die Vergleichbarkeit von klinischen Studien zu erhöhen.</p> <p>In einem ersten Teil dieser Arbeit soll durch elektronische Suche (PubMed) herausgefunden werden, welche Skalen in den bisherigen Studien über PNP und IPS besonders häufig verwendet wurden. In einem zweiten Teil soll anhand einer eigenen Untersuchung dargestellt werden, welche der zwei häufigsten Skalen gegenüber dem Goldstandard der Nervenleitgeschwindigkeitsuntersuchung besonders gut geeignet ist eine PNP zu diagnostizieren.</p> <p>Bis dato gibt es keine Studie, die die geschlechterspezifische Validität untersucht hätte und es gibt aus diesem Grund keine Aussage darüber, ob Unterschiede anzunehmen sind.</p>
<p><b>Kurzbeschreibung</b> (max. 20 Zeilen) <i>Worin besteht der Neuigkeitswert?</i></p>	<p>Die Tendenz der Publikationen zum Thema der PNP bei IPS ist gegenwärtig steigend. PNP ist ein vergleichsweise neues Symptom mit hoher Prävalenz und klinischer Bedeutung das in das typische Spektrum des IPS eingeschlossen werden sollte. Da es noch keine offiziell empfohlenen Skalen zur Diagnose des PNP bei IPS gibt, ist es von klinischer und wissenschaftlicher Bedeutung dafür evidenzbasierte Entscheidungskriterien zu generieren.</p>
<p><b>Methodenwahl</b> <i>Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung? Wieso wählen Sie genau diese Methode?</i></p>	<p>Benutzung von eigenen Daten aus früheren Arbeiten zu diesem Thema, statistische Ausarbeitung mittels SPSS (ROC-Analyse, AUC, Ausarbeitung von Sensitivität und Spezifität für verschiedene Cut-off-Werte).</p> <p>Auseinandersetzung mit Publikationen der International Parkinson and Movement Disorder Society über Kritiken und Empfehlungen der für die Parkinsonkrankheit zugelassenen Skalen für andere assoziierte Syndrome.</p> <p>Zur bestimmung von Verwendungshäufigkeiten wird auch das Suchsystem Pubmed herangezogen.</p>
<p><b>Ethikkommissionsvotum</b> <i>Ist ein Votum der Ethikkommission erforderlich? Siehe Informationsblatt „Genehmigung Ethikkommission“</i></p>	<p>Erforderlich</p>
<p><b>Datenerhebung</b> (falls zutreffend) <i>Werden aufgrund der oben genannten Methodenwahl medizinische Daten benötigt? Wenn ja, welche? Mit welcher Fallzahl ist zu rechnen? Wie wurde die Fallzahl ermittelt? Wie ist das PatientInnenkollektiv zu beschreiben (Mindest-/Höchstalter, Geschlechtsverteilung, Begleiterkrankungen, etc.)?</i>  <i>Bitte beachten Sie, dass eine Weitergabe der Daten an projektfremde Personen gemäß Datenschutzgesetz nicht zulässig ist. Das Bekanntwerden von PatientInnendaten ist durch Pseudonymisierung (Codierung mit fortlaufender Nummer) und ggf. Zugriffsbeschränkungen zu verhindern.</i></p>	<p>Es werden teilweise noch nicht veröffentlichte Daten aus einer Datenbank aus einer früheren Arbeit herangezogen, die diverse Skalenauswertungen, Blutwertanalysen und EMG-Untersuchungen von Parkinsonkranken, als auch von einer Kontrollgruppe von nicht an IPS erkrankten Probanden bzw. Probandinnen beinhalten. Die PatientInnendaten werden gemäß Datenschutzgesetz nicht an Projektfremde weitergegeben und mittels Pseudonymisierung geheim gehalten.</p>

<p><b>Datenauswertung</b></p> <p><i>Welche Hauptzielgröße wird analysiert (z.B. Alter bei Diagnosestellung/Alter bei Operation/Diagnose, etc.)? Wie wird die Hauptzielgröße analysiert? Welche Nebenzielparameter sollen betrachtet werden? Mit welchen Methoden erfolgt die Auswertung?</i></p>	<p>Es wird die Güte zweier PNP-Skalen untersucht, PNP bei IPS-PatientInnen und einer altersangepassten Kontrollgruppe ohne neurologische Vorerkrankung zu diagnostizieren.</p>
<p><b>Zeitplan</b> (grob strukturiert)</p> <p><i>Wann wird mit der Arbeit begonnen? Wann wird ein Antrag bei der Ethikkommission gestellt, sofern ein Votum erforderlich ist? Welche Meilensteine wurden zwischen dem/der Studierenden und den BetreuerInnen vereinbart? Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen? Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit notwendig?</i></p>	<p>September 2016 - Erfassung und Berechnung der Daten, September/Oktober - Schreiben der Diplomarbeit 20. Oktober - Defensio in Form eines Vortrags der Ergebnisse auf der Jahrestagung der österreichischen Parkinsongesellschaft Oktober/November - Beendigung der Diplomarbeit.</p>
<p><b>Referenzen</b></p> <p>Welche Literatur ist relevant? Gibt es Vergleichsstudien?</p>	<p>Ablinger, G, Culea, V, Kögl-Wallner, W, Seel, W, Hochmeister, S, Sonieva, D, Fazekas, F, Homann, CN. Can the UENS-Score predict Polyneuropathy in Parkinson patients? Poster session presented at: Annual Meeting of the Austrian Parkinson Society; 2014 Oct 16.-18.; Baden, Austria.</p> <p>Ablinger G. Dopaminergically induced vs. medication independent Polyneuropathy in Parkinson patients. [Thesis]. University Clinic for Neurology of the Medical University Graz; 2014.</p> <p>Toth, C., Brown, M. S., Furtado, S., Suchowersky, O., &amp; Zochodne, D. (2008). Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. <i>Movement Disorders</i>, 23(13), 1850–1859.</p> <p>Tison, F., &amp; Le Masson, G. (2011). Parkinson disease, L-dopa, and neuropathy Did we miss something? <i>Neurology</i>, 77(22), 1938–1939.</p> <p>Rajabally, Y. A., &amp; Martey, J. (2011). Neuropathy in Parkinson disease Prevalence and determinants. <i>Neurology</i>, 77(22), 1947–1950.</p> <p>Gondim, F. D. A. A., Oliveira, I. S., Araújo, D. F., Oliveira, G. R., Alves, L. C., Melo, A. P., ... Goes, W. H. (2013). Peripheral neuropathy and autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease and parkinsonism. <i>Movement Disorders</i>, 28, S75.</p> <p>Goetz, C. G., Stebbins, G. T., &amp; Tilley, B. C. (2012). Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i>, 27(10), 1239–42.</p> <p>Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: Neuropathology. <i>Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine</i>, 2(8).</p>
<p><b>Benötigte Ressourcen</b></p> <p><i>Werden Geld- oder Sachmittel von Einrichtungen der Med Uni Graz benötigt? Die Vergabe ist nur zulässig, wenn die Leiterin/der Leiter dieser Einrichtung über die beabsichtigte Vergabe informiert wurde und diese nicht binnen eines Monats untersagt hat.</i></p>	<p>Keine benötigt</p>

## 5.2 Anhang – Fragebogen

### 5.2.1 Toronto Clinical Scoring System

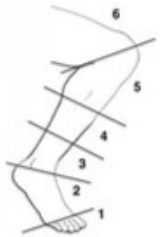
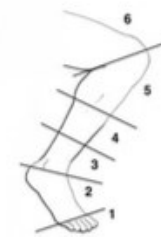
TCSS – Symptom scores (absent = 0, present = 1)		
Symptoms	Absent	Present
Foot	0	1
Pain	0	1
Numbness	0	1
Tingling	0	1
Weakness	0	1
Ataxia	0	1
Upper-limb symptoms	0	1
	0	0

Reflex scores (Normal = 0, reduced = 1, absent = 2)						
Reflexes	Right foot			Left foot		
Patella	0	1	2	0	1	2
Ankle	0	1	2	0	1	2

Sensory test scores (abnormal = 1, normal = 0)				
Sensory tests	Right foot		Left foot	
Pinprick	0	1	0	1
Temperature	0	1	0	1
Light touch	0	1	0	1
Vibration	0	1	0	1
Position	0	1	0	1

<b>TCSS TOTAL SCORE</b>
-------------------------

## 5.2.2 Utah Early Neuropathy Scale

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">Patient Name</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Study Number</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Visit</td></tr> </table>		Patient Name	Study Number	Visit	<h3 style="margin: 0;">The Utah Early Neuropathy Scale</h3>																																							
Patient Name																																												
Study Number																																												
Visit																																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Motor Examination</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">Left</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">Right</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">0 normal</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2 weak</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Great Toe Extension</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Total both sides (out of 4)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> </table>	Motor Examination	Left	Right	0 normal			2 weak			Great Toe Extension	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	Total both sides (out of 4)	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>		<p style="text-align: center;">Segments for pin sensation reporting</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Left Leg</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Right Leg</p>  </div> </div>																												
Motor Examination	Left	Right																																										
0 normal																																												
2 weak																																												
Great Toe Extension	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>																																										
Total both sides (out of 4)	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>																																											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Pin Sensation:</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">L</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">R</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">0 normal</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1 for each segment with reduced sensation</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2 for each segment with absent sensation</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Total both sides (out of 24)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> </table>	Pin Sensation:	L	R	0 normal			1 for each segment with reduced sensation	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	2 for each segment with absent sensation	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	Total both sides (out of 24)	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>																														
Pin Sensation:	L	R																																										
0 normal																																												
1 for each segment with reduced sensation	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>																																										
2 for each segment with absent sensation	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>																																										
Total both sides (out of 24)	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>																																											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Allodynia/Hyperesthesia</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">L</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">R</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">0 normal</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1 if present in toes or foot</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Total both sides (out of 2)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> </table>	Allodynia/Hyperesthesia	L	R	0 normal			1 if present in toes or foot	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	Total both sides (out of 2)	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>																																	
Allodynia/Hyperesthesia	L	R																																										
0 normal																																												
1 if present in toes or foot	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>																																										
Total both sides (out of 2)	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>																																											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Large Fiber Sensation</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">L</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">R</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">0 normal</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1 diminished</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2 absent</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Great toe vibration</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">time</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> s</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> s</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Great toe joint position</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Total both sides (out of 8)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> </table>	Large Fiber Sensation	L	R	0 normal			1 diminished			2 absent			Great toe vibration	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	time	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> s	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> s	Great toe joint position	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	Total both sides (out of 8)	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Deep Tendon Reflexes</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">L</th> <th style="text-align: center; padding: 2px;">R</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">0 normal</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1 diminished</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2 absent</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Ankle</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Total both sides (out of 4)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> </table>		Deep Tendon Reflexes	L	R	0 normal			1 diminished			2 absent			Ankle	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	Total both sides (out of 4)	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>	
Large Fiber Sensation	L	R																																										
0 normal																																												
1 diminished																																												
2 absent																																												
Great toe vibration	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>																																										
time	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> s	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> s																																										
Great toe joint position	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>																																										
Total both sides (out of 8)	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>																																											
Deep Tendon Reflexes	L	R																																										
0 normal																																												
1 diminished																																												
2 absent																																												
Ankle	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>																																										
Total both sides (out of 4)	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>																																											
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="padding: 2px;"><b>Total Score (out of 42)</b></td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/></td> </tr> </table>			<b>Total Score (out of 42)</b>	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>																																								
<b>Total Score (out of 42)</b>	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>																																											

## 5.2.3 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

### I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

<b>1. Intellektuelle Einschränkung</b>	
0	Keine.
1	Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten .
2	Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme . Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.
3	Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.
4	Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr alleine gelassen werden.
<b>2. Denkstörungen (als Folge von Demenz oder Medikationen-Intoxikationen)</b>	
0	Keine.
1	Lebhafte Träume.
2	"Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.
3	Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken.
4	Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.
<b>3. Depression</b>	
0	Nicht vorhanden .
1	Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend .
2	Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).
3	Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).
4	Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.
<b>4. Motivation/Initiative</b>	
0	Normal.
1	Weniger energisch als sonst; stärker passiv .
2	Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten .
3	Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.
4	In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.

## II. Aktivitäten des täglichen Lebens (getrennt für on/off-Perioden ermitteln)

<b>5. Sprache</b>	
0	Normal.
1	Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten .
2	Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten,etwas zu wiederholen.
3	Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten. etwas zu wiederholen .
4	Meistens unverständlich.
<b>6. Speichelsekretion</b>	
0	Normal.
1	Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt
2	Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt .
3	Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt
4	Ausgeprägter Speichelaustritt, muss ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.
<b>7. Schlucken</b>	
0	Normal.
1	SeltenesWürgen, Verschlucken .
2	Gelegentliches Würgen, Verschlucken .
3	Weiche Nahrung erforderlich.
4	Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.
<b>8. Handschrift</b>	
0	Normal.
1	Etwas langsam oder klein.
2	Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich.
3	Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich .
4	Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.
<b>9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen</b>	
0	Normal.
1	Etwas langsam und unbeholfen. aber keine Hilfe erforderlich .
2	Kann die meisten Speisen schneiden. jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich .
3	Speisen müssen von jemandem geschnitten werden,kann aber noch langsam essen.
4	Mussgefüttertwerden.
<b>10. Anziehen</b>	
0	Normal.
1	Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich .
2	Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen. beim Schlüpfen in die Ärmel.
3	Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches alleine schaffen.
4	Hilflos.
<b>11. Hygiene</b>	
0	Normal.
1	Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
2	Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam.
3	Braucht beim Waschen. Zähne bürsten, Haare kämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe.
4	Foley-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.

<b>12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen</b>	
0	Normal.
1	Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.
2	Kann sich alleine, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.
3	Beginnt, kann sich aber nicht alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.
4	Hilflos.
<b>13. Fallen (unabhängig von Starre)</b>	
0	Kein.
1	Seltenes Fallen.
2	Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.
3	Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.
4	Fällt häufiger als einmal pro Tag.
<b>14. Erstarren beim Gehen</b>	
0	Kein.
1	Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start
2	Gelegentliches Erstarren beim Gehen.
3	Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren.
4	Häufiges Fallen nach Erstarren.
<b>15. Laufen</b>	
0	Normal.
1	Leichte Schwierigkeiten . Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung das Bein nachzuziehen .
2	Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.
3	Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.
4	Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.
<b>16. Tremor</b>	
0	Keiner.
1	Leicht und selten auftretend.
2	Mäßig; für den PatientInnen lästig.
3	Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.
4	Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich.
<b>17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus</b>	
0	Keine.
1	Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
2	Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.
3	Häufig schmerzhaft empfindungen.
4	Unerträgliche Schmerzen.

## Teil III: Motorische Untersuchung

<b>18. Sprache</b>	
0	Keine Sprachprobleme .
1	Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke, alle Wörter sind aber noch leicht zu verstehen
2	Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke mit einigen unklaren Wörtern, aber insgesamt leicht verständlichen Sätzen.
3	Sprache ist schwer zu verstehen, da einige, jedoch nicht die meisten Sätze schlecht zu verstehen sind.
4	Der Großteil des Gesprochenen ist schwer zu verstehen oder unverständlich.
<b>19. Gesichtsausdruck</b>	
0	Normaler Gesichtsausdruck .
1	Minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, das sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert.
2	Zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich, wie etwa weniger spontanes Lächeln. Der Mund steht jedoch nicht offen.
3	Maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.
4	Maskenhafter Gesichtsausdruck mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.
<b>20. Ruhetremor</b>	
Ruhetremor -Gesicht	
0	Keine.
1	Leicht und selten vorhanden.
2	Geringe Amplitudepersistierend; oder mäßige Amplitude,aber nur intermittierend auftretend.
3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden .
4	Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden .
Ruhetremor- rechte Hand	
0	Keine.
1	Leicht und selten vorhanden.
2	Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude,aber nur intermittierend auftretend.
3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden .
4	Ausgeprägte Amplitude. die meiste Zeit vorhanden .
Ruhetremor- linke Hand	
0	Keine.
1	Leicht und selten vorhanden .
2	Geringe Amplitudepersistierend; oder mäßige Amplitude,aber nur intermittierendauftretend.
3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden .
4	Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden .
Ruhetremor - rechter Fuß	
0	Keine.
1	Leicht und selten vorhanden.
2	Geringe Amplitude persistierend,oder mäßige Amplitude,aber nur intermittierend auftretend.
3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden .
4	Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden .

Ruhetremor - linker Fuß	
0	Keine.
1	Leicht und selten vorhanden.
2	Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
4	Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
<b>21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände</b>	
Aktions- oder Haltungstremor der Hände - links	
0	Fehlt.
1	Leicht; bei Bewegung vorhanden.
2	Massive Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
3	Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.
4	Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.
Aktions- oder Haltungstremor der Hände - rechts	
0	Fehlt.
1	Leicht; bei Bewegung vorhanden.
2	Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
3	Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.
4	Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.
<b>22. Rigidity (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden PatientInnen. Zahnradphänomen kann ignoriert werden).</b>	
Rigidity - Nacken	
0	Fehlt.
1	Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
2	Leicht bis mäßig.
3	Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
4	Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.
Rigidity - rechte obere Extremität	
0	Fehlt.
1	Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
2	Leicht bis mäßig.
3	Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
4	Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.
Rigidity - linke obere Extremität	
0	Fehlt.
1	Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
2	Leicht bis mäßig.
3	Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
4	Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.
Rigidity - rechte untere Extremität	
0	Fehlt.
1	Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
2	Leicht bis mäßig.

3	Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
4	Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.
Rigidität- linke untere Extremität	
0	Fehlt.
1	Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
2	Leicht bis mäßig.
3	Ausgeprägt jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
4	Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.
<b>23. Fingerklopfen (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger).</b>	
Fingerklopfen - rechts	
0	Normal.
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.
Fingerklopfen -links	
0	Normal.
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.
<b>24. Handbewegungen (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert).</b>	
Handbewegungen -rechts	
0	Normal.
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.
Handbewegungen -links	
0	Normal.
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.

<b>25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig)</b>	
Rasch wechselnde Bewegungen der Hände- linke Hand	
0	Normal.
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.
Rasch wechselnde Bewegungen der Hände - rechte Hand	
0	Normal.
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.
<b>26. Agilität der Beine (Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.)</b>	
0	Normal.
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.
<b>27. Aufstehen vom Stuhl (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnten Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).</b>	
0	Normal.
1	Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.
2	Stößt sich an den Armlehnen hoch.
3	Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.
4	Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.
<b>28. Haltung</b>	
0	Normal aufrecht.
1	Nicht ganz aufrecht leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.
2	Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
3	Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.
4	Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

<b>29. Gang</b>	
0	Normal.
1	Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
2	Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
3	Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
4	Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.
<b>30. Haltungsstabilität (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des PatientInnen; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht Der Patient ist darauf vorbereitet).</b>	
0	Normal.
1	Retropulsion. gleicht aber ohne Hilfe aus.
2	Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
3	Sehr instabil; neigt dazu. spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
4	Kann nicht ohne Unterstützung stehen.
<b>31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungender Arme, geringe Bewegungsamplitudeund allgemeineBewegungsarmut)</b>	
0	Keine.
1	Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
2	Leichte Verlangsamungund Bewegungsarmut die eindeutigabnorm sind. Alternativauch herabgesetzte Amplitude .
3	Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude .
4	Ausgeprägte Verlangsamung ,Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude .

## IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

### A. Dyskinesien

<b>32. Dauer</b>	
0	Keine
1	1 - 25% des Tages
2	26 - 50% des Tages
3	51 - 75% des Tages
4	76 - 100% des Tages
<b>33. Behinderung</b>	
0	Keine Behinderung
1	Leichte Behinderung
2	Mäßige Behinderung
3	Starke Behinderung
4	Vollständige Behinderung
<b>34. Schmerzhaftes Dyskinesien</b>	
0	Keine.
1	Leicht
2	Mäßig
3	Stark.
4	Ausgeprägt
<b>35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen</b>	
0	Nein
1	Ja

### B. Motorische Fluktuationen

<b>36. Lassen sich "off"-Perioden, z.B. zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme</b>	
0	Nein
1	Ja
<b>37. Sind "off"-Perioden zeitlich nicht vorhersagbar?</b>	
0	Nein
1	Ja
<b>38. Treten "off"-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?</b>	
0	Nein
1	Ja

<b>39. Für welche Dauer befindet sich der Patient bzw. die Patientin tagsüber durchschnittlich im "off"-</b>	
0	Keine
1	1 - 25% des Tages
2	26 - 50% des Tages
3	51 - 75% des Tages
4	76 - 100% des Tages

**C. Anderweitige Komplikationen**

<b>40. Leidet der Patient bzw. die Patientin an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?</b>	
0	Nein
1	Ja
<b>41. Leidet der Patient bzw. die Patientin an Schlafstörungen, z.B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?</b>	
0	Nein
1	Ja
<b>42. Hat der Patient bzw. die Patientin orthostatische Symptome?</b>	
0	Nein
1	Ja

Unified Parkinson's Disease Rating Skale <sup>57</sup> Deutsche Fassung: Modifiziert nach UPDRS Sakla <sup>65</sup>

## IV: Modifizierte Hoehn-Yahr Skala

Stadien	
0	Keine Anzeichen der Erkrankung
1	Einseitige Erkrankung
1,5	Einseitige Erkrankung und Beteiligung der Körperachse
2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
2,5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung - es besteht eine leichte Haltungsinstabilität, der Patient bzw. die Patientin ist aber körperlich noch unabhängig
4	Starke Behinderung - der Patient bzw. die Patientin kann aber noch ohne Hilfe laufen oder stehen
5	Der Patient ist ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

## V: Modifizierte Schwab und England Skala

100%	Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.
90%	Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewusst.
80%	Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewusst.
70%	Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten, braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muss einen großen Teil des Tages auf die Verrichtungen verwenden.
60%	Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung; manchmal unmöglich; Fehler.
50%	Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw.; Schwierigkeiten bei allem.
40%	Sehr abhängig. Braucht bei vielen Verrichtungen Hilfe, nur einige alleine sehr langsam.
30%	Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen alleine ausführen oder beginnen. Benötigt sehr viel Hilfe.
20%	Kann nichts alleine tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.
10%	Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.
0%	Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Dag Aarsland, Jan Petter Larsen, Elise Tandberg, and Knut Laake, 'Predictors of Nursing Home Placement in Parkinson's Disease: A Population-Based, Prospective Study', *Journal of the American Geriatrics Society*, 48 (2000), 938-42.
- 2 Ablinger, 'Dopaminerg Bedingte Vs. Medikationsunabhängige Polyneuropathie Bei Morbus Parkinson - Vergleichsstudie Über Prävalenz Und Ausprägung Von Polyneuropathie Bei Morbus Parkinson' (2014), p. 106.
- 3 G. Ablinger, V. Culea, M. Kögl-Wallner, W. Seel, A. Leithner, C. N. Homann, and F. Fazekas, 'Polyneuropathy in Idiopathic Parkinson's Disease: An Analysis of Risk Factors in a Mixed Parkinson Population', *Journal of the Neurological Sciences*, 333 (2013), e94.
- 4 R.D. Adams, and M. Victor, *Principles of Neurology*. 9th edn (New York City, N.Y.: McGraw-Hill, 2008).
- 5 A. Albanese, U. Bonuccelli, C. Brefel, K. R. Chaudhuri, C. Colosimo, T. Eichhorn, E. Melamed, P. Pollak, T. Van Laar, and M. Zappia, 'Consensus Statement on the Role of Acute Dopaminergic Challenge in Parkinson's Disease', *Mov Disord*, 16 (2001), 197-201.
- 6 T. Amino, S. Orimo, Y. Itoh, A. Takahashi, T. Uchihara, and H. Mizusawa, 'Profound Cardiac Sympathetic Denervation Occurs in Parkinson Disease', *Brain Pathol*, 15 (2005), 29-34.
- 7 E. Angot, J. A. Steiner, C. M. Lema Tome, P. Ekstrom, B. Mattsson, A. Bjorklund, and P. Brundin, 'Alpha-Synuclein Cell-to-Cell Transfer and Seeding in Grafted Dopaminergic Neurons in Vivo', *PLoS One*, 7 (2012), e39465.
- 8 D. D. Atherton, P. Facer, K. M. Roberts, V. P. Misra, B. A. Chizh, C. Bountra, and P. Anand, 'Use of the Novel Contact Heat Evoked Potential Stimulator (Cheps) for the Assessment of Small Fibre Neuropathy: Correlations with Skin Flare Responses and Intra-Epidermal Nerve Fibre Counts', *BMC Neurol*, 7 (2007), 21.
- 9 M. A. Barber, J. Conolley, C. M. Spaulding, and A. L. Dellon, 'Evaluation of Pressure Threshold Prior to Foot Ulceration: One-Versus Two-Point Static Touch', *J Am Podiatr Med Assoc*, 91 (2001), 508-14.
- 10 P. Barone, G. Santangelo, L. Morgante, M. Onofri, G. Meco, G. Abbruzzese, U. Bonuccelli, G. Cossu, G. Pezzoli, P. Stanzione, L. Lopiano, A. Antonini, and M. Tinazzi, 'A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effects of Rasagiline on

- Depressive Symptoms in Non-Demented Parkinson's Disease Patients', *Eur J Neurol*, 22 (2015), 1184-91.
- 11 T. G. Beach, C. H. Adler, L. I. Sue, L. Vedders, L. Lue, C. L. White Iii, H. Akiyama, J. N. Caviness, H. A. Shill, M. N. Sabbagh, D. G. Walker, and Consortium Arizona Parkinson's Disease, 'Multi-Organ Distribution of Phosphorylated Alpha-Synuclein Histopathology in Subjects with Lewy Body Disorders', *Acta Neuropathol*, 119 (2010), 689-702.
  - 12 G. Becker, A. Muller, S. Braune, T. Buttner, R. Benecke, W. Greulich, W. Klein, G. Mark, J. Rieke, and R. Thumler, 'Early Diagnosis of Parkinson's Disease', *J Neurol*, 249 Suppl 3 (2002), III/40-8.
  - 13 JC Behrends, J Bischofberger, R Deutzmann, H Ehmke, S Frings, and S Grissmer, *Physiologie* (Stuttgart: Georg Thieme 2010).
  - 14 A. Berardelli, G. K. Wenning, A. Antonini, D. Berg, B. R. Bloem, V. Bonifati, D. Brooks, D. J. Burn, C. Colosimo, A. Fanciulli, J. Ferreira, T. Gasser, F. Grandas, P. Kanovsky, V. Kostic, J. Kulisevsky, W. Oertel, W. Poewe, J. P. Reese, M. Relja, E. Ruzicka, A. Schrag, K. Seppi, P. Taba, and M. Vidailhet, 'Efn/Mds-Es/Ens [Corrected] Recommendations for the Diagnosis of Parkinson's Disease', *Eur J Neurol*, 20 (2013), 16-34.
  - 15 P Berlit, *Klinische Neurologie*. 2nd edn (Heidelberg: Springer, 2006).
  - 16 H. Bernheimer, W. Birkmayer, O. Hornykiewicz, K. Jellinger, and F. Seitelberger, 'Brain Dopamine and the Syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, Morphological and Neurochemical Correlations', *J Neurol Sci*, 20 (1973), 415-55.
  - 17 C Bischoff, B Conrad, and W.J. Schulte-Mattler, *Das Emg – Buch* (Stuttgart: Georg Thieme, 2006).
  - 18 A. Bloch, A. Probst, H. Bissig, H. Adams, and M. Tolnay, 'Alpha-Synuclein Pathology of the Spinal and Peripheral Autonomic Nervous System in Neurologically Unimpaired Elderly Subjects', *Neuropathol Appl Neurobiol*, 32 (2006), 284-95.
  - 19 V. Bonifati, C. F. Rohe, G. J. Breedveld, E. Fabrizio, M. De Mari, C. Tassorelli, A. Tavella, R. Marconi, D. J. Nicholl, H. F. Chien, E. Fincati, G. Abbruzzese, P. Marini, A. De Gaetano, M. W. Horstink, J. A. Maat-Kievit, C. Sampaio, A. Antonini, F. Stocchi, P. Montagna, V. Toni, M. Guidi, A. Dalla Libera, M. Tinazzi, F. De Pandis, G. Fabbrini, S. Goldwurm, A. de Klein, E. Barbosa, L. Lopiano, E. Martignoni, P. Lamberti, N. Vanacore, G. Meco, B. A. Oostra, and Network Italian

- Parkinson Genetics, 'Early-Onset Parkinsonism Associated with Pink1 Mutations: Frequency, Genotypes, and Phenotypes', *Neurology*, 65 (2005), 87-95.
- 20 N. M. Bonini, and B. I. Giasson, 'Snaring the Function of Alpha-Synuclein', *Cell*, 123 (2005), 359-61.
- 21 Martina Böttner, Tobias Fricke, Melanie Müller, Martina Barrenschee, Günther Deuschl, Susanne A. Schneider, Jan-Hendrik Egberts, Thomas Becker, Annette Fritscher-Ravens, Mark Ellrichmann, Walter J. Schulz-Schaeffer, and Thilo Wedel, 'Alpha-Synuclein Is Associated with the Synaptic Vesicle Apparatus in the Human and Rat Enteric Nervous System', *Brain Research*, 1614 (2015), 51-59.
- 22 H. Braak, R. A. de Vos, J. Bohl, and K. Del Tredici, 'Gastric Alpha-Synuclein Immunoreactive Inclusions in Meissner's and Auerbach's Plexuses in Cases Staged for Parkinson's Disease-Related Brain Pathology', *Neurosci Lett*, 396 (2006), 67-72.
- 23 H. Braak, and K. Del Tredici, '[Pathophysiology of Sporadic Parkinson's Disease]', *Fortschr Neurol Psychiatr*, 78 Suppl 1 (2010), S2-4.
- 24 H. Braak, U. Rub, W. P. Gai, and K. Del Tredici, 'Idiopathic Parkinson's Disease: Possible Routes by Which Vulnerable Neuronal Types May Be Subject to Neuroinvasion by an Unknown Pathogen', *J Neural Transm (Vienna)*, 110 (2003), 517-36.
- 25 V. Bril, and B. A. Perkins, 'Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy', *Diabetes Care*, 25 (2002), 2048-52.
- 26 C. Bundgaard, L. P. Montezinho, N. Anderson, C. Thomsen, and A. Mork, 'Selegiline Induces a Wake Promoting Effect in Rats Which Is Related to Formation of Its Active Metabolites', *Pharmacol Biochem Behav*, 150-151 (2016), 147-52.
- 27 P. Calabresi, B. Picconi, A. Tozzi, V. Ghiglieri, and M. Di Filippo, 'Direct and Indirect Pathways of Basal Ganglia: A Critical Reappraisal', *Nat Neurosci*, 17 (2014), 1022-30.
- 28 R. Ceravolo, G. Cossu, M. Bandettini di Poggio, L. Santoro, P. Barone, M. Zibetti, D. Frosini, V. Nicoletti, F. Manganelli, R. Iodice, M. Picillo, A. Merola, L. Lopiano, A. Paribello, D. Manca, M. Melis, R. Marchese, P. Borelli, A. Mereu, P. Contu, G. Abbruzzese, and U. Bonuccelli, 'Neuropathy and Levodopa in Parkinson's Disease: Evidence from a Multicenter Study', *Mov Disord*, 28 (2013), 1391-7.

- 29 R. Ceravolo, P. Piccini, D. L. Bailey, K. M. Jorga, H. Bryson, and D. J. Brooks, '18f-Dopa PET Evidence That Tolcapone Acts as a Central COMT Inhibitor in Parkinson's Disease', *Synapse*, 43 (2002), 201-7.
- 30 S. Chandra, G. Gallardo, R. Fernandez-Chacon, O. M. Schluter, and T. C. Sudhof, 'Alpha-Synuclein Cooperates with Csp $\alpha$  in Preventing Neurodegeneration', *Cell*, 123 (2005), 383-96.
- 31 Sreeganga Chandra, Gilbert Gallardo, Rafael Fernández-Chacón, Oliver M. Schlüter, and Thomas C. Südhof, 'A-Synuclein Cooperates with Csp $\alpha$  in Preventing Neurodegeneration', *Cell*, 123 (2005), 383-96.
- 32 Furong Cheng, Giorgio Vivacqua, and Shun Yu, 'The Role of Alpha-Synuclein in Neurotransmission and Synaptic Plasticity', *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 42 (2011), 242-48.
- 33 H. J. Choi, 'Effects of Therapeutic Tai Chi on Functional Fitness and Activities of Daily Living in Patients with Parkinson Disease', *J Exerc Rehabil*, 12 (2016), 499-503.
- 34 P. Chrisp, G. J. Mammen, and E. M. Sorkin, 'Selegiline. A Review of Its Pharmacology, Symptomatic Benefits and Protective Potential in Parkinson's Disease', *Drugs Aging*, 1 (1991), 228-48.
- 35 C.E. Clarke, 'Management of Parkinson's Disease', The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS), (2012)  
<<https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/MDS-ES/Birmingham-Course-Materials/07ClarkePracticalManagementofParkinsonsDisease.doc>>.
- 36 C. Comi, L. Magistrelli, G. D. Oggioni, M. Carecchio, T. Fleetwood, R. Cantello, F. Mancini, and A. Antonini, 'Peripheral Nervous System Involvement in Parkinson's Disease: Evidence and Controversies', *Parkinsonism Relat Disord*, 20 (2014), 1329-34.
- 37 Committee on Safety of Medicines, 'Fibrotic Reactions with Pergolide and Other Ergot-Derived Dopamine Receptor Agonists', Committee on Safety of Medicines, (2002) <<https://www.gov.uk/drug-safety-update/ergot-derived-dopamine-agonists-risk-of-fibrosis>>2008].
- 38 D. Crosiers, J. Theuns, P. Cras, and C. Van Broeckhoven, 'Parkinson Disease: Insights in Clinical, Genetic and Pathological Features of Monogenic Disease Subtypes', *J Chem Neuroanat*, 42 (2011), 131-41.

- 39 R. Dabby, R. Djaldetti, M. Shahmurov, T. A. Treves, B. Gabai, E. Melamed, M. Sadeh, and I. Avinoach, 'Skin Biopsy for Assessment of Autonomic Denervation in Parkinson's Disease', *J Neural Transm (Vienna)*, 113 (2006), 1169-76.
- 40 W. Dauer, and S. Przedborski, 'Parkinson's Disease: Mechanisms and Models', *Neuron*, 39 (2003), 889-909.
- 41 M. J. de Dreu, G. Kwakkel, and E. E. van Wegen, 'Partnered Dancing to Improve Mobility for People with Parkinson's Disease', *Front Neurosci*, 9 (2015), 444.
- 42 M. C. de Rijk, M. M. Breteler, G. A. Graveland, A. Ott, D. E. Grobbee, F. G. van der Meche, and A. Hofman, 'Prevalence of Parkinson's Disease in the Elderly: The Rotterdam Study', *Neurology*, 45 (1995), 2143-6.
- 43 Katherine Deane, Diana E. Jones, Caroline Ellis-Hill, Carl E. Clarke, E. Diane Playford, and Yoav Ben-Shlomo, 'Physiotherapy for Parkinson's Disease: A Comparison of Techniques', *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2001).
- 44 G. L. Defer, H. Widner, R. M. Marie, P. Remy, and M. Levivier, 'Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (Capsit-Pd)', *Mov Disord*, 14 (1999), 572-84.
- 45 L. Degli Esposti, C. Piccinni, D. Sangiorgi, F. Nobili, and S. Buda, 'Prescribing Pattern and Resource Utilization of Monoamine Oxidase-B Inhibitors in Parkinson Treatment: Comparison between Rasagiline and Selegiline', *Neurol Sci*, 37 (2016), 227-34.
- 46 K. Del Tredici, C. H. Hawkes, E. Ghebremedhin, and H. Braak, 'Lewy Pathology in the Submandibular Gland of Individuals with Incidental Lewy Body Disease and Sporadic Parkinson's Disease', *Acta Neuropathol*, 119 (2010), 703-13.
- 47 R. M. deSouza, E. Moro, A. E. Lang, and A. H. Schapira, 'Timing of Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: A Need for Reappraisal?', *Ann Neurol*, 73 (2013), 565-75.
- 48 E. R. Deraït, G. V. Carr, D. R. Weinberger, and Y. Lamberty, 'Brain Catechol-O-Methyltransferase (Comt) Inhibition by Tolcapone Counteracts Recognition Memory Deficits in Normal and Chronic Phencyclidine-Treated Rats and in Comt-Val Transgenic Mice', *Behav Pharmacol*, 27 (2016), 415-21.
- 49 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 'S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom – Langversion'2016)  
<[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-010l\\_S3\\_Parkinson\\_Syndrom\\_Idiopathisch\\_2016-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S3_Parkinson_Syndrom_Idiopathisch_2016-06.pdf)>.

- 50 G. Devigili, V. Tugnoli, P. Penza, F. Camozzi, R. Lombardi, G. Melli, L. Broglio, E. Granieri, and G. Lauria, 'The Diagnostic Criteria for Small Fibre Neuropathy: From Symptoms to Neuropathology', *Brain*, 131 (2008), 1912-25.
- 51 S.A.R. Doi, 'Using and Interpreting Diagnostic Tests with Quantitative Results', in *Methods of Clinical Epidemiology*, ed. by S.A.R. Doi, Williams, G.M. (Berlin: Springer, 2013), p. 69.
- 52 E. R. Dorsey, R. Constantinescu, J. P. Thompson, K. M. Biglan, R. G. Holloway, K. Kieburtz, F. J. Marshall, B. M. Ravina, G. Schifitto, A. Siderowf, and C. M. Tanner, 'Projected Number of People with Parkinson Disease in the Most Populous Nations, 2005 through 2030', *Neurology*, 68 (2007), 384-6.
- 53 P. J. Dyck, K. M. Kratz, J. L. Karnes, W. J. Litchy, R. Klein, J. M. Pach, D. M. Wilson, P. C. O'Brien, L. J. Melton, 3rd, and F. J. Service, 'The Prevalence by Staged Severity of Various Types of Diabetic Neuropathy, Retinopathy, and Nephropathy in a Population-Based Cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study', *Neurology*, 43 (1993), 817-24.
- 54 P. J. Dyck, K. M. Kratz, K. A. Lehman, J. L. Karnes, L. J. Melton, 3rd, P. C. O'Brien, W. J. Litchy, A. J. Windebank, B. E. Smith, P. A. Low, and et al., 'The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Design, Criteria for Types of Neuropathy, Selection Bias, and Reproducibility of Neuropathic Tests', *Neurology*, 41 (1991), 799-807.
- 55 A. C. England, Jr., and R. S. Schwab, 'Postoperative Medical Evaluation of 26 Selected Patients with Parkinson's Disease', *J Am Geriatr Soc*, 4 (1956), 1219-32.
- 56 J. D. England, G. S. Gronseth, G. Franklin, R. G. Miller, A. K. Asbury, G. T. Carter, J. A. Cohen, M. A. Fisher, J. F. Howard, L. J. Kinsella, N. Latov, R. A. Lewis, P. A. Low, A. J. Sumner, Neurology American Academy of, Medicine American Association of Electrodiagnostic, Medicine American Academy of Physical, and Rehabilitation, 'Distal Symmetric Polyneuropathy: A Definition for Clinical Research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation', *Neurology*, 64 (2005), 199-207.
- 57 S Fahn, R Elton, and Members of the UPDRS Development Committee, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. ed. by S Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne and M. Goldstein. Vol. 2, *Recent Developments in Parkinson's Disease* (Florham Park: McMellam Health Care Information, 1987), pp. 153-63.

- 58 R. Feio-Azevedo, V. M. Costa, L. M. Ferreira, P. S. Branco, F. C. Pereira, M. L. Bastos, F. Carvalho, and J. P. Capela, 'Toxicity of the Amphetamine Metabolites 4-Hydroxyamphetamine and 4-Hydroxynorephedrine in Human Dopaminergic Differentiated Sh-Sy5y Cells', *Toxicol Lett*, 269 (2017), 65-76.
- 59 E. L. Feldman, M. J. Stevens, P. K. Thomas, M. B. Brown, N. Canal, and D. A. Greene, 'A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy', *Diabetes Care*, 17 (1994), 1281-9.
- 60 Erin R. Foster, Mayuri Bedekar, and Linda Tickle-Degnen, 'Systematic Review of the Effectiveness of Occupational Therapy–Related Interventions for People with Parkinson’s Disease', *The American Journal of Occupational Therapy*, 68 (2014), 39-49.
- 61 W.F. Ganong, *Lehrbuch Der Medizinischen Physiologie: Die Physiologie Des Menschen Für Studierende Der Medizin Und Ärzte*. 4th edn (Berlin: Springer, 1979).
- 62 D. J. Gelb, E. Oliver, and S. Gilman, 'Diagnostic Criteria for Parkinson Disease', *Arch Neurol*, 56 (1999), 33-9.
- 63 C. R. Gerfen, T. M. Engber, L. C. Mahan, Z. Susel, T. N. Chase, F. J. Monsma, Jr., and D. R. Sibley, 'D1 and D2 Dopamine Receptor-Regulated Gene Expression of Striatonigral and Striatopallidal Neurons', *Science*, 250 (1990), 1429-32.
- 64 M Gerlach, H Reichmann, and Riederer P, *Die Parkinsonkrankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie*. 3rd edn (Wien: Springer, 2003), pp. 222-25.
- 65 Deutsche Parkinsongesellschaft und Gertrudisklinik, 'Updrs Skala' <[http://www.parkinson-web.de/content/was\\_ist\\_parkinson/beurteilungs\\_\\_skalen/updrs\\_skala/index\\_ger.html](http://www.parkinson-web.de/content/was_ist_parkinson/beurteilungs__skalen/updrs_skala/index_ger.html)>
- 66 C. H. Gibbons, J. W. Griffin, M. Polydefkis, I. Bonyhay, A. Brown, P. E. Hauer, and J. C. McArthur, 'The Utility of Skin Biopsy for Prediction of Progression in Suspected Small Fiber Neuropathy', *Neurology*, 66 (2006), 256-8.
- 67 G. H. Glaser, *Somatosensory Changes after Penetrating Brain Wounds in Man* (Yale J Biol Med. 1960 Dec;33(3):249-50.).
- 68 C. G. Goetz, P. A. LeWitt, and M. Weidenman, 'Standardized Training Tools for the Updrs Activities of Daily Living Scale: Newly Available Teaching Program', *Mov Disord*, 18 (2003), 1455-8.

- 69 C. G. Goetz, B. C. Tilley, S. R. Shaftman, G. T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M. B. Stern, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A. E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P. A. LeWitt, D. Nyenhuis, C. W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J. A. Teresi, J. J. van Hilten, N. LaPelle, and Updrs Revision Task Force Movement Disorder Society, 'Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Mds-Updrs): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results', *Mov Disord*, 23 (2008), 2129-70.
- 70 R. Greenberg, and B. S. Meyers, 'Treatment of Major Depression and Parkinson's Disease with Combined Phenelzine and Amantadine', *Am J Psychiatry*, 142 (1985), 273-4.
- 71 W Hacke, *Neurologie*. 13th edn (Heidelberg: Springer, 2010).
- 72 H. A. Hanagasi, H. Gurvit, P. Unsalan, H. Horozoglu, N. Tuncer, A. Feyzioglu, D. I. Gunal, G. G. Yener, R. Cakmur, H. A. Sahin, and M. Emre, 'The Effects of Rasagiline on Cognitive Deficits in Parkinson's Disease Patients without Dementia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study', *Mov Disord*, 26 (2011), 1851-8.
- 73 T. Harada, F. Ishizaki, N. Horie, Y. Nitta, T. Yamada, T. Sasaki, T. Nagakane, Y. Yasumatsu, K. Nitta, and H. Katsuoka, 'New Dopamine Agonist Pramipexole Improves Parkinsonism and Depression in Parkinson's Disease', *Hiroshima J Med Sci*, 60 (2011), 79-82.
- 74 C. H. Hawkes, K. Del Tredici, and H. Braak, 'Parkinson's Disease: The Dual Hit Theory Revisited', *Ann N Y Acad Sci*, 1170 (2009), 615-22.
- 75 E. B. Healton, D. G. Savage, J. C. Brust, T. J. Garrett, and J. Lindenbaum, 'Neurologic Aspects of Cobalamin Deficiency', *Medicine (Baltimore)*, 70 (1991), 229-45.
- 76 E. C. Hirsch, P. Jenner, and S. Przedborski, 'Pathogenesis of Parkinson's Disease', *Mov Disord*, 28 (2013), 24-30.
- 77 M. M. Hoehn, and M. D. Yahr, 'Parkinsonism: Onset, Progression and Mortality', *Neurology*, 17 (1967), 427-42.
- 78 B. Homann, A. Plaschg, M. Grundner, A. Haubehofer, T. Griedl, G. Ivanic, E. Hofer, F. Fazekas, and C. N. Homann, 'The Impact of Neurological Disorders on the Risk for Falls in the Community Dwelling Elderly: A Case-Controlled Study', *BMJ Open*, 3 (2013), e003367.

- 79 H. Honig, A. Antonini, P. Martinez-Martin, I. Forgacs, G. C. Faye, T. Fox, K. Fox, F. Mancini, M. Canesi, P. Odin, and K. R. Chaudhuri, 'Intrajejunal Levodopa Infusion in Parkinson's Disease: A Pilot Multicenter Study of Effects on Nonmotor Symptoms and Quality of Life', *Mov Disord*, 24 (2009), 1468-74.
- 80 A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees, 'Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease: A Clinico-Pathological Study of 100 Cases', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55 (1992), 181-4.
- 81 A. J. Hughes, S. E. Daniel, and A. J. Lees, 'Improved Accuracy of Clinical Diagnosis of Lewy Body Parkinson's Disease', *Neurology*, 57 (2001), 1497-9.
- 82 R. A. Hughes, 'Peripheral Neuropathy', *BMJ*, 324 (2002), 466-9.
- 83 Richard A C Hughes, 'Peripheral Neuropathy', *BMJ*, 324 (2002), 466-69.
- 84 A Indrayan, *Basic Methods of Medical Research*. 3rd edn (Delhi: A.I.T.B.S. , 2012).
- 85 R. Inzelberg, U. Bonuccelli, E. Schechtman, A. Miniowich, R. Strugatsky, R. Ceravolo, C. Logi, C. Rossi, C. Klein, and J. M. Rabey, 'Association between Amantadine and the Onset of Dementia in Parkinson's Disease', *Mov Disord*, 21 (2006), 1375-9.
- 86 R. Jakes, M. G. Spillantini, and M. Goedert, 'Identification of Two Distinct Synucleins from Human Brain', *FEBS Lett*, 345 (1994), 27-32.
- 87 J. Jansa, and A. Aragon, 'Living with Parkinson's and the Emerging Role of Occupational Therapy', *Parkinsons Dis*, 2015 (2015), 196303.
- 88 W. H. Jost, M. Friede, and J. Schnitker, 'Comparative Efficacy of Selegiline Versus Rasagiline in the Treatment of Early Parkinson's Disease', *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18 (2014), 3349.
- 89 L. Kadastik-Eerme, M. Rosenthal, T. Paju, M. Muldmaa, and P. Taba, 'Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study Focusing on Non-Motor Symptoms', *Health Qual Life Outcomes*, 13 (2015), 83.
- 90 H. Kalf, and B. de Swart, 'Guidelines for Speech-Language Therapy in Parkinson's Disease', (Miami, FL: National Parkinson Foundation, 2011), pp. 1-137.
- 91 S. H. Keus, B. R. Bloem, E. J. Hendriks, A. B. Bredero-Cohen, M. Munneke, and Group Practice Recommendations Development, 'Evidence-Based Analysis of Physical Therapy in Parkinson's Disease with Recommendations for Practice and Research', *Mov Disord*, 22 (2007), 451-60; quiz 600.

- 92 H. A. Lashuel, C. R. Overk, A. Oueslati, and E. Masliah, 'The Many Faces of Alpha-Synuclein: From Structure and Toxicity to Therapeutic Target', *Nat Rev Neurosci*, 14 (2013), 38-48.
- 93 A. J. Lees, J. Hardy, and T. Revesz, 'Parkinson's Disease', *Lancet*, 373 (2009), 2055-66.
- 94 P. A. LeWitt, J. Dubow, and C. Singer, 'Is Levodopa Toxic? Insights from a Brain Bank', *Neurology*, 77 (2011), 1414-5.
- 95 P. Lindgren, S. von Campenhausen, E. Spottke, U. Siebert, and R. Dodel, 'Cost of Parkinson's Disease in Europe', *Eur J Neurol*, 12 Suppl 1 (2005), 68-73.
- 96 Mumenthaler M, and Mattle H, *Neurologie*. 12th edn (Stuttgart: Georg Thieme 2008).
- 97 L. A. Mahler, L. O. Ramig, and C. Fox, 'Evidence-Based Treatment of Voice and Speech Disorders in Parkinson Disease', *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 23 (2015), 209-15.
- 98 P. Mahlknecht, M. Schocke, and K. Seppi, '[Differential Diagnosis of Parkinsonian Syndromes Using Mri]', *Nervenarzt*, 81 (2010), 1168-79.
- 99 M. K. Mak, I. S. Wong-Yu, X. Shen, and C. L. Chung, 'Long-Term Effects of Exercise and Physical Therapy in People with Parkinson Disease', *Nat Rev Neurol*, 13 (2017), 689-703.
- 100 M Makoutonina, and A Rao, 'Role of the Occupational Therapist', (Milwaukee, WI: The International Parkinson and Movement Disorder Society, 2008).
- 101 F. Mancini, C. Comi, G. D. Oggioni, C. Pacchetti, D. Calandrella, M. Coletti Moja, G. Riboldazzi, S. Tunesi, M. Dal Fante, L. Manfredi, M. Lacerenza, R. Cantello, and A. Antonini, 'Prevalence and Features of Peripheral Neuropathy in Parkinson's Disease Patients under Different Therapeutic Regimens', *Parkinsonism Relat Disord*, 20 (2014), 27-31.
- 102 S. Marconi, and T. Zwingers, 'Comparative Efficacy of Selegiline Versus Rasagiline in the Treatment of Early Parkinson's Disease', *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18 (2014), 1879-82.
- 103 CD Marsden, *Marsden's Book of Movement Disorders* (Oxford: Oxford University Press, 2012).
- 104 C. N. Martyn, and R. A. Hughes, 'Epidemiology of Peripheral Neuropathy', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62 (1997), 310-8.

- 105 Caren Marzban, 'The Roc Curve and the Area under It as Performance Measures', *Weather and Forecasting*, 19 (2004), 1106-14.
- 106 M. Merello, M. I. Nouzeilles, G. P. Arce, and R. Leiguarda, 'Accuracy of Acute Levodopa Challenge for Clinical Prediction of Sustained Long-Term Levodopa Response as a Major Criterion for Idiopathic Parkinson's Disease Diagnosis', *Mov Disord*, 17 (2002), 795-8.
- 107 M. Michalowska, U. Fiszer, A. Krygowska-Wajs, and K. Owczarek, 'Falls in Parkinson's Disease. Causes and Impact on Patients' Quality of Life', *Funct Neurol*, 20 (2005), 163-8.
- 108 A. W. Michell, L. M. Luheshi, and R. A. Barker, 'Skin and Platelet Alpha-Synuclein as Peripheral Biomarkers of Parkinson's Disease', *Neurosci Lett*, 381 (2005), 294-8.
- 109 R. Migheli, C. Godani, L. Sciola, M. R. Delogu, P. A. Serra, D. Zangani, G. De Natale, E. Miele, and M. S. Desole, 'Enhancing Effect of Manganese on L-Dopa-Induced Apoptosis in Pc12 Cells: Role of Oxidative Stress', *J Neurochem*, 73 (1999), 1155-63.
- 110 U. K. Misra, J. Kalita, and P. P. Nair, 'Diagnostic Approach to Peripheral Neuropathy', *Ann Indian Acad Neurol*, 11 (2008), 89-97.
- 111 Disease Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, 'The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Updrs): Status and Recommendations', *Mov Disord*, 18 (2003), 738-50.
- 112 L. Mu, S. Sobotka, J. Chen, H. Su, I. Sanders, T. Nyirenda, C. H. Adler, H. A. Shill, J. N. Caviness, J. E. Samanta, L. I. Sue, T. G. Beach, and Consortium Arizona Parkinson's Disease, 'Parkinson Disease Affects Peripheral Sensory Nerves in the Pharynx', *J Neuropathol Exp Neurol*, 72 (2013), 614-23.
- 113 Liancai Mu, Stanislaw Sobotka, Jingming Chen, Hungxi Su, Ira Sanders, Charles H. Adler, Holly A. Shill, John N. Caviness, Johan E. Samanta, Thomas G. Beach, and Consortium the Arizona Parkinson's Disease, 'A-Synuclein Pathology and Axonal Degeneration of the Peripheral Motor Nerves Innervating Pharyngeal Muscles in Parkinson's Disease', *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 72 (2013), 119-29.
- 114 T. Muller, and S. Muhlack, 'Peripheral Comt Inhibition Prevents Levodopa Associated Homocysteine Increase', *J Neural Transm (Vienna)*, 116 (2009), 1253-6.

- 115 T. Muller, T. van Laar, D. R. Cornblath, P. Odin, F. Klostermann, F. J. Grandas, G. Ebersbach, P. P. Urban, F. Valldeoriola, and A. Antonini, 'Peripheral Neuropathy in Parkinson's Disease: Levodopa Exposure and Implications for Duodenal Delivery', *Parkinsonism Relat Disord*, 19 (2013), 501-7 ; discussion 01.
- 116 M Mumenthaler, and H Mattle, *Neurologie* (Stuttgart: Georg Thieme, 2008).
- 117 National Institute for Health and Care Excellence, 'Nice Pathways: Managing Motor Features of Parkinson's Disease', National Institute for Health and Care Excellence, (2015) <<https://pathways.nice.org.uk/pathways/parkinsons-disease/managing-parkinsons-disease>>.
- 118 B Neundörfer, and D Heuß, *Polyneuropathien* (Stuttgart: Georg Thieme 2007).
- 119 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 'S1-Leitlinie: Diagnostik Bei Polyneuropathien', in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (Heuß, D, 2012).
- 120 M. R. Nodel, '[Effects of the Dopamine Agonist Mirapex (Pramipexole) Therapy on Sleep Disorders in Parkinson's Disease]', *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 110 (2010), 42-7.
- 121 S. Orimo, T. Uchihara, A. Nakamura, F. Mori, A. Kakita, K. Wakabayashi, and H. Takahashi, 'Axonal Alpha-Synuclein Aggregates Herald Centripetal Degeneration of Cardiac Sympathetic Nerve in Parkinson's Disease', *Brain*, 131 (2008), 642-50.
- 122 M. Osio, L. Zampini, F. Muscia, L. Valsecchi, C. Comi, A. Cargnel, and C. Mariani, 'Cutaneous Silent Period in Human Immunodeficiency Virus-Related Peripheral Neuropathy', *J Peripher Nerv Syst*, 9 (2004), 224-31.
- 123 V. Paille, B. Picconi, V. Bagetta, V. Ghiglieri, C. Sgobio, M. Di Filippo, M. T. Viscomi, C. Giampa, F. R. Fusco, F. Gardoni, G. Bernardi, P. Greengard, M. Di Luca, and P. Calabresi, 'Distinct Levels of Dopamine Denervation Differentially Alter Striatal Synaptic Plasticity and Nmda Receptor Subunit Composition', *J Neurosci*, 30 (2010), 14182-93.
- 124 J. Parkinson, 'An Essay on the Shaking Palsy. 1817', *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14 (2002), 223-36; discussion 22.
- 125 B. A. Perkins, D. Olaleye, B. Zinman, and V. Bril, 'Simple Screening Tests for Peripheral Neuropathy in the Diabetes Clinic', *Diabetes Care*, 24 (2001), 250-6.
- 126 W Pirker, G Wenning, Scherfler C, R Katzenschlager, D Haubenberger, A Fanciulli, K Seppi, P Mahlknecht, C Müller, G Ransmayr, and W Poewe, 'Leitlinie Diagnostik Des Morbus Parkinson', *P-Aktuell*, 5 (2014), 1-15.

- 127 P. J. Podgorny, O. Suchowersky, K. G. Romanchuk, and T. E. Feasby, 'Evidence for Small Fiber Neuropathy in Early Parkinson's Disease', *Parkinsonism Relat Disord*, 28 (2016), 94-9.
- 128 M. H. Polymeropoulos, C. Lavedan, E. Leroy, S. E. Ide, A. Dehejia, A. Dutra, B. Pike, H. Root, J. Rubenstein, R. Boyer, E. S. Stenroos, S. Chandrasekharappa, A. Athanassiadou, T. Papapetropoulos, W. G. Johnson, A. M. Lazzarini, R. C. Duvoisin, G. Di Iorio, L. I. Golbe, and R. L. Nussbaum, 'Mutation in the Alpha-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease', *Science*, 276 (1997), 2045-7.
- 129 R. B. Postuma, and A. E. Lang, 'Homocysteine and Levodopa: Should Parkinson Disease Patients Receive Preventative Therapy?', *Neurology*, 63 (2004), 886-91.
- 130 Y. A. Rajabally, and J. Martey, 'Neuropathy in Parkinson Disease: Prevalence and Determinants', *Neurology*, 77 (2011), 1947-50.
- 131 A. H. Rajput, W. Stern, and W. H. Laverty, 'Chronic Low-Dose Levodopa Therapy in Parkinson's Disease: An Argument for Delaying Levodopa Therapy', *Neurology*, 34 (1984), 991-6.
- 132 A. K. Rao, 'Enabling Functional Independence in Parkinson's Disease: Update on Occupational Therapy Intervention', *Mov Disord*, 25 Suppl 1 (2010), S146-51.
- 133 A. Recasens, and B. Dehay, 'Alpha-Synuclein Spreading in Parkinson's Disease', *Front Neuroanat*, 8 (2014), 159.
- 134 I. Rektorova, M. Balaz, J. Svatova, K. Zarubova, I. Honig, V. Dostal, S. Sedlackova, I. Nestrasil, J. Mastik, M. Bares, J. Veliskova, and L. Dusek, 'Effects of Ropinirole on Nonmotor Symptoms of Parkinson Disease: A Prospective Multicenter Study', *Clin Neuropharmacol*, 31 (2008), 261-6.
- 135 V. Risson, T. K. Nallagangula, and V. Vasanthaprasad, 'Incidence and Prevalence of Painful Diabetic Neuropathy and Postherpetic Neuralgia in Major 5 European Countries, the United States and Japan', *Value in Health*, 20, A547.
- 136 J.W. Rohen, *Funktionelle Neuroanatomie* (Stuttgart: Schattauer, 2001).
- 137 Allan H Ropper, and Martin A. Samuels, *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 10th edn (McGraw-Hill, 2014).
- 138 H Ropper, R Adams, M Victor, and R Brown, *Adams and Victor's Principles of Neurology* (New York City, N.Y.: McGraw-Hill, 2005).
- 139 P. Rossi, C. Colosimo, E. Moro, P. Tonali, and A. Albanese, 'Acute Challenge with Apomorphine and Levodopa in Parkinsonism', *Eur Neurol*, 43 (2000), 95-101.

- 140 D. S. Saperstein, and R. J. Barohn, 'Peripheral Neuropathy Due to Cobalamin Deficiency', *Curr Treat Options Neurol*, 4 (2002), 197-201.
- 141 D. S. Saperstein, G. I. Wolfe, G. S. Gronseth, S. P. Nations, L. L. Herbelin, W. W. Bryan, and R. J. Barohn, 'Challenges in the Identification of Cobalamin-Deficiency Polyneuropathy', *Arch Neurol*, 60 (2003), 1296-301.
- 142 S. Sapis, L. Ramig, and C. Fox, 'Speech and Swallowing Disorders in Parkinson Disease', *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 16 (2008), 205-10.
- 143 A. H. Schapira, and J. Obeso, 'Timing of Treatment Initiation in Parkinson's Disease: A Need for Reappraisal?', *Ann Neurol*, 59 (2006), 559-62.
- 144 C. Schettino, C. Dato, G. Capaldo, S. Sampaolo, G. Di Iorio, and M. A. Melone, 'Rasagiline for Sleep Disorders in Patients with Parkinson's Disease: A Prospective Observational Study', *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12 (2016), 2497-502.
- 145 O. Schöffski, *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (Berlin: Springer, 2010).
- 146 J Schwarz, and A Storch, *Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik Und Therapie* (Stuttgart: Kohlhammer, 2007).
- 147 N. Shahrizaila, U. A. Mahamad, A. C. Yap, Y. M. Choo, C. Marras, and S. Y. Lim, 'Is Chronic Levodopa Therapy Associated with Distal Symmetric Polyneuropathy in Parkinson's Disease?', *Parkinsonism Relat Disord*, 19 (2013), 391-3.
- 148 J. R. Singleton, B. Bixby, J. W. Russell, E. L. Feldman, A. Peltier, J. Goldstein, J. Howard, and A. G. Smith, 'The Utah Early Neuropathy Scale: A Sensitive Clinical Scale for Early Sensory Predominant Neuropathy', *J Peripher Nerv Syst*, 13 (2008), 218-27.
- 149 M. Skorvanek, J. Rosenberger, M. Minar, M. Grofik, V. Han, J. W. Groothoff, P. Valkovic, Z. Gdovinova, and J. P. van Dijk, 'Relationship between the Non-Motor Items of the Mds-Updrs and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease', *J Neurol Sci*, 353 (2015), 87-91.
- 150 D Sonieva, S Seiler, M Sebök, E Hofer, L Fink, M Postruznik, and C N Homann, 'Skalen Zur Untersuchung Von Wearing-Off Symptomen Beim Parkinsonsyndrom: Eine Quantitative Analyse ', *Neurologisch*, 2014 (2014), 16-17.
- 151 ———, 'Skalen Zur Untersuchung Von Wearing-Off Symptomen Beim Parkinsonsyndrom: Eine Quantitative Analyse ', *Neurologisch*, Supplement 2 (2014), 16-17.
- 152 M. G. Spillantini, M. L. Schmidt, V. M. Lee, J. Q. Trojanowski, R. Jakes, and M. Goedert, 'Alpha-Synuclein in Lewy Bodies', *Nature*, 388 (1997), 839-40.

- 153 F. Stocchi, and M. F. De Pandis, 'Utility of Tolcapone in Fluctuating Parkinson's Disease', *Clin Interv Aging*, 1 (2006), 317-25.
- 154 R. Stryjer, R. D. Strous, G. Shaked, F. Bar, B. Feldman, M. Kotler, L. Polak, S. Rosenczwaig, and A. Weizman, 'Amantadine as Augmentation Therapy in the Management of Treatment-Resistant Depression', *Int Clin Psychopharmacol*, 18 (2003), 93-6.
- 155 I. H. Sturkenboom, M. J. Graff, J. C. Hendriks, Y. Veenhuizen, M. Munneke, B. R. Bloem, M. W. Nijhuis-van der Sanden, and O. TiP study group, 'Efficacy of Occupational Therapy for Patients with Parkinson's Disease: A Randomised Controlled Trial', *Lancet Neurol*, 13 (2014), 557-66.
- 156 K. Szadejko, K. Dziwiatowski, K. Szabat, P. Robowski, M. Schinwelski, E. Sitek, and J. Slawek, 'Polyneuropathy in Levodopa-Treated Parkinson's Patients', *J Neurol Sci*, 371 (2016), 36-41.
- 157 E. K. Tan, V. R. Chandran, S. Fook-Chong, H. Shen, K. Yew, M. L. Teoh, Y. Yuen, and Y. Zhao, 'Alpha-Synuclein Mrna Expression in Sporadic Parkinson's Disease', *Mov Disord*, 20 (2005), 620-3.
- 158 R. Thümler, *Morbus Parkinson: Ein Leitfaden Für Klinik Und Praxis* (Heidelberg: Springer, 2002).
- 159 M. E. Tinetti, and C. S. Williams, 'Falls, Injuries Due to Falls, and the Risk of Admission to a Nursing Home', *N Engl J Med*, 337 (1997), 1279-84.
- 160 S. Tomic, I. Rajkovaca, V. Pekic, T. Salha, and S. Misevic, 'Impact of Autonomic Dysfunctions on the Quality of Life in Parkinson's Disease Patients', *Acta Neurol Belg*, 117 (2017), 207-11.
- 161 Claire L. Tomlinson, Smitaa Patel, Charmaine Meek, Clare P. Herd, Carl E. Clarke, Rebecca Stowe, Laila Shah, Catherine M. Sackley, Katherine H. O. Deane, Keith Wheatley, and Natalie Ives, 'Physiotherapy Versus Placebo or No Intervention in Parkinson's Disease', *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013).
- 162 C. Toth, K. Breithaupt, S. Ge, Y. Duan, J. M. Terris, A. Thiessen, S. Wiebe, D. W. Zochodne, and O. Suchowersky, 'Levodopa, Methylmalonic Acid, and Neuropathy in Idiopathic Parkinson Disease', *Ann Neurol*, 68 (2010), 28-36.
- 163 C. Toth, M. S. Brown, S. Furtado, O. Suchowersky, and D. Zochodne, 'Neuropathy as a Potential Complication of Levodopa Use in Parkinson's Disease', *Mov Disord*, 23 (2008), 1850-9.

- 164 H. T. Tran, C. H. Chung, M. Iba, B. Zhang, J. Q. Trojanowski, K. C. Luk, and V. M. Lee, 'Alpha-Synuclein Immunotherapy Blocks Uptake and Templated Propagation of Misfolded Alpha-Synuclein and Neurodegeneration', *Cell Rep*, 7 (2014), 2054-65.
- 165 M Trepel, *Neuroanatomie*. 5th edn (München: Urban & Fischer in Elsevier, 2012).
- 166 A. Truini, A. Romaniello, F. Galeotti, G. D. Iannetti, and G. Cruccu, 'Laser Evoked Potentials for Assessing Sensory Neuropathy in Human Patients', *Neurosci Lett*, 361 (2004), 25-8.
- 167 M. W. Vavra, and D. I. Rubin, 'The Peripheral Neuropathy Evaluation in an Office-Based Neurology Setting', *Semin Neurol*, 31 (2011), 102-14.
- 168 M. Vila, and S. Przedborski, 'Genetic Clues to the Pathogenesis of Parkinson's Disease', *Nat Med*, 10 Suppl (2004), S58-62.
- 169 A. Vital, W. G. Meissner, M. H. Canron, M. L. Martin-Negrier, E. Bezdard, F. Tison, and C. Vital, 'Intra-Axonal Protein Aggregation in the Peripheral Nervous System', *J Peripher Nerv Syst*, 19 (2014), 44-9.
- 170 S. von Campenhausen, B. Bornschein, R. Wick, K. Botzel, C. Sampaio, W. Poewe, W. Oertel, U. Siebert, K. Berger, and R. Dodel, 'Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Europe', *Eur Neuropsychopharmacol*, 15 (2005), 473-90.
- 171 K. Wakabayashi, H. Takahashi, E. Ohama, and F. Ikuta, 'Parkinson's Disease: An Immunohistochemical Study of Lewy Body-Containing Neurons in the Enteric Nervous System', *Acta Neuropathol*, 79 (1990), 581-3.
- 172 M. C. Weinstein, and W. B. Stason, 'Foundations of Cost-Effectiveness Analysis for Health and Medical Practices', *N Engl J Med*, 296 (1977), 716-21.
- 173 T. Witjas, E. Kaphan, J. P. Azulay, O. Blin, M. Ceccaldi, J. Pouget, M. Poncet, and A. A. Cherif, 'Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease: Frequent and Disabling', *Neurology*, 59 (2002), 408-13.
- 174 L. Xu, and J. Pu, 'Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: From Pathogenetic Dysfunction to Potential Clinical Application', *Parkinsons Dis*, 2016 (2016), 1720621.
- 175 Lindsay A. Zilliox, Sandra K. Ruby, Sujal Singh, Min Zhan, and James W. Russell, 'Clinical Neuropathy Scales in Neuropathy Associated with Impaired Glucose Tolerance', *Journal of diabetes and its complications*, 29 (2015), 372-77.

- 176 P. Zis, R. A. Grunewald, R. K. Chaudhuri, and M. Hadjivassiliou, 'Peripheral Neuropathy in Idiopathic Parkinson's Disease: A Systematic Review', *J Neurol Sci*, 378 (2017), 204-09.
- 177 M. H. Zweig, and G. Campbell, 'Receiver-Operating Characteristic (Roc) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine', *Clin Chem*, 39 (1993), 561-77.

