Diplomarbeit

DOPAMINERG BEDINGTE VS. MEDIKATIONSUNABHÄNGIGE POLYNEUROPATHIE BEI MORBUS PARKINSON

Vergleichsstudie über Prävalenz und Ausprägung von Polyneuropathie bei Morbus Parkinson

eingereicht von

Gregor Ablinger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Ao. Prof. DDr. Carl Nikolaus Homann, PhD, MBA

Ass.-Prof. Priv.-Doz. DDr. Sonja Hochmeister

Graz am 29.07.2014

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 29.07.2014 *Gregor Ablinger*

Danksagungen

Ich möchte mich auf diesem Wege vor allem bei meinen Eltern bedanken, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg immer voll untertstützten, mir und meinen Geschwistern die Möglichkeit gaben unseren Bildungsweg eigenständig zu wählen und uns immer ein liebevolles zu Hause boten.

Danke auch an Othmar, Irene, Klemens und Agnes die mir große Vorbilder sind und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Weiteren Dank möchte ich der Klinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie des Univ. Klinikum Graz unter der Leitung von Univ.Prof.Dr. Andreas Leithner und dem Personal der orthopädischen Bettenstation aussprechen, die mir ermöglichten in ihren Räumlichkeiten Probanden für die Kontrollgruppe zu untersuchen.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Betreuer, Prof.DDr. Carl Nikolaus Homann, für die Unterstützung und Geduld von der Planung bis zur Fertigstellung der Diplomarbeit danken. Eine engagiertere Betreuung für das Verfassen einer wissenschaftlichen Arbeit, ist wohl nur schwer zu finden.

Zusammenfassung

Ausgangslage: Einige wenige Studien konnten eine hohe Prävalenz von distalen, symmetrischen Polyneuropathien (PNP) bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS), insbesondere unter Therapie mit Levodopa zeigen. Bisher wurde ein Vitamin B12-Mangel auf Basis der kumulativen Levodopa-Exposition dafür verantwortlich gemacht. Viele der Arbeiten wiesen jedoch geringe Fallzahlen untherapierter IPS-Patienten oder methodische Mängel auf. Es ist daher bis dato unklar, ob eine PNP bei IPS-Patienten Medikamentennebenwirkung oder intrinsischer Teil der Parkinsonerkrankung ist.

Fragestellung: Ist die Prävalenz von PNP selbst bei IPS-Patienten, die noch keine dopaminerge Therapie erhalten haben, erhöht? Ist die PNP-Prävalenz bei nicht therapierten (DN-IPS) wesentlich geringer als bei therapierten IPS-Patienten (Med-IPS)? Besteht ein Zusammenhang zwischen IPS-Schweregrad und PNP-Schweregrad? Liegt dabei eine Häufung PNP-spezifischer Risikoparameter bei IPS-Patienten vor?

Methoden: Klinische und elektrophysiologische Untersuchung von 27 DN-IPS-Patienten, 7 Med-IPS-Patienten und 17 Kontrollpatienten ohne neurologische Vorerkrankungen (Ko) auf das Vorhandensein einer PNP und Einstufung des Schweregrads mithilfe der Utah Early Neuropathy Scale (UENS) und des Toronto Clinical Scoring Systems (TCSS). Einstufung des IPS-Krankheitsausmaßes mittels Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Hoehn und Yahr Stadium und Schwab und England Skala. Erhebung PNP-relevanter Risikofaktoren mittels Anamnese, klinischer Untersuchung und Nüchtern-Blutabnahme. Vergleich der Prävalenzen für PNP und der Verteilung der Risikoparameter. Analyse von Korrelationen des PNP-Schweregrads mit dem IPS-Schweregrad.

Ergebnisse: Die DN-IPS- (70.3 %) und Med-IPS-Gruppe (71.4 %) wiesen klinisch signifikant höhere PNP-Prävalenzen auf als die Ko-Gruppe (35.3 %) ($p < 0.05$). Auch bei strengeren, elektrophysiologisch unterstützten Diagnosekriterien zeigte sich eine höhere Pävalenz von PNP bei DN-IPS- (48.1 %), Med-IPS-Patienten (42.9 %) als bei Ko-Personen (36.4 %), allerdings ohne Signifikanzniveau zu erreichen. Das Hoehn und Yahr Stadium und die Schwab und England Skala korrelierten signifikant mit den PNP-Scores ($p \leq 0.01$ bzw. $p \leq 0.05$). Es zeigte sich eine signifikante Häufung erhöhter Homocysteinwerte in der DN-IPS-Gruppe ($p \leq 0.01$)

Schlussfolgerung: Auch bei untherapierten IPS-Patienten tritt klinisch gehäuft eine PNP auf, was als Hinweis für eine parkinsonspezifische und nicht medikamenteninduzierte Begleiterkrankung gewertet werden kann. Ein Zusammenhang des IPS-Schweregrads mit dem PNP-Schweregrad erscheint möglich. Eine PNP als intrinsischer Teil des IPS würde das tägliche Leben der Patienten u.a. durch eine gestörte Gleichgewichtsregulation und eine erhöhte Sturzneigung erheblich beeinträchtigen. Es sollte daher in der täglichen Praxis auch bei neu diagnostiziertem IPS routinemäßig auf Zeichen einer PNP geachtet werden.

Abstract

Background: A few studies have shown a high prevalence of distal, symmetric polyneuropathies (PNP) in idiopathic Parkinson's syndrome (IPS), particularly under treatment wih Levodopa. So far a vitamin B12 deficiency due to cumulative Levodopa exposure has been blamed for the development of PNP. However, many of these studies show a lack of patients without medication or have methodical deficits. Thus, up to now it is unclear, whether PNP is a side effect of medical therapy or an intrinsic part of IPS.

Objective: Do even de novo IPS patients without dopaminergic treatment (DN-IPS) show a higher prevalence of PNP than age matched control persons? Do DN-IPS patients have a substantially lower prevalence of PNP when compared to IPS patients under dopaminergic treatment (Med-IPS)? Is there an association between severity of IPS and severity of PNP? Do IPS patients show an accumulation of typical PNP risk factors?

Methods: Clinical and electrophysiological examination of 27 DN-IPS patients, 7 Med-IPS patients and 17 controls without medical history of neurologic diseases to determine the presence of PNP and the severity of PNP, measured by the Utah Early Neuropathy Scale (UENS) and the Toronto Clinical Scoring System (TCSS). Severity of IPS symptoms was evaluated by Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Hoehn and Yahr stage and Schwab and England scale. Occurrence of typical PNP risk factors was established by history taking, clinical examination and fasting serum samples. Statistical analysis comprised comparison of PNP prevalence, distribution of risk factors and correlations of PNP severity with IPS severity scores.

Results: The DN-IPS (70.3 %) and the Med-IPS group (71.4 %) showed a significantly higher prevalence of PNP than the control group (35.3 %) on pure clinical criteria ($p < 0.05$). Electrophysiologically aided diagnosis also showed more frequent occurrence of PNP in DN-IPS (48.1 %) and Med-IPS (42.9 %) compared to controls (36.4 %), but this did not reach levels of significance. Hohen and Yahr stages and the Schwab and England values correlated significantly with clinical PNP scores ($p \leq 0.01$, resp. $p \leq 0.05$). The DN-IPS group showed a significantly higher rate of elevated homocysteine levels ($p \leq 0.01$).

Conclusion: IPS-patients, even without medical treatment, show higher rates of clinically diagnosed PNP, which supports the assumption, that PNP is disease intrinsic rather than medication induced. A relation between the severity of IPS and the severity of PNP seems possible. PNP as an intrinsic part of IPS is prone to impair the daily life of patients, particularly by an impaired sense of balance and an increased rate of falling. Thus, newly diagnosed IPS patiens should routinely be screened for the signs of PNP.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen ii
Zusammenfassung iii
Abstract iv
Inhaltsverzeichnis v
Glossar und Abkürzungen vii
Abbildungsverzeichnis x
Tabellenverzeichnis xiii
1 Einleitung 1
1.1 Erläuterungen zu den einzelnen Kapiteln 1
1.2 Ausgangslage 1
1.3 Intention dieser Studie 2
1.4 Morbus Parkinson 3
1.4.1 Epidemiologie 3
1.4.2 Ätiologie und Pathogenese 3
1.4.3 Pathophysiologie motorischer Symptome 7
1.4.4 Diagnostik 11
1.4.5 Differentialdiagnosen 15
1.4.6 Therapie 18
1.4.7 Prognose 21
1.5 Polyneuropathie 21
1.5.1 Begriffsdefinition 21
1.5.2 Anatomische Klassifikation 22
1.5.3 Epidemiologie 23
1.5.4 Ätiologie 23
1.5.5 Symptome 24
1.5.6 Diagnostik 24
1.5.7 Therapie 33
1.6 Studienlage zu PNP bei IPS 34
1.6.1 Zusammenfassung aktueller Studien 35
1.6.2 Hypothesen zur Pathogenese von PNP bei IPS 40
2 Probanden und Methoden 42
2.1 Ziel der Studie 42
2.1.1 Hauptzielgröße 42
2.1.2 Nebenzielgrößen 43
2.1.3 Hypothesen 43
2.2 Studiendesign 44
2.3 Probanden 44
2.3.1 DN-IPS-Gruppe 45
2.3.2 Med-IPS-Gruppe 45
2.3.3 Ko-Gruppe 45
2.4 Neurologische Untersuchung der Probanden 46
2.4.1 Staging des IPS 46
2.4.2 PNP-Scores 47
2.4.3 Elektrophysiologische Untersuchung 52
2.4.4 Erhebung potentieller Risikofaktoren 53
2.4.5 Untersuchung gesunder Kontrollpersonen 54
2.5 Statistische Auswertung 54
2.5.1 Deskriptive Analyse der Vergleichsgruppen bei allen Probanden mit erfolgter klinischer Untersuchung 54

2.5.2 Deskriptive Analyse der Vergleichsgruppen bei Probanden mit elektrophysiologischer Untersuchung ... 55
2.5.3 Vergleich potentieller Risikofaktoren ... 55
2.5.4 Vergleich des IPS-Schweregrads zwischen Parkinsonpatienten mit und ohne PNP ... 56
2.5.5 Korrelationen ... 56
2.5.6 Detaillierte Beschreibung aller aufgetretenen PNP und der assoziierten Risikofaktoren ... 56
3 Ergebnisse ... 57
3.1 Probanden ... 57
3.2 Deskriptive Analyse der Vergleichsgruppen bei allen Probanden mit erfolgter klinischer Untersuchung ... 60
3.2.1 Charakteristika der drei Vergleichsgruppen ... 60
3.2.2 Vergleich der Mittelwerte ... 62
3.2.3 Prävalenz von PNP in den Vergleichsgruppen ... 63
3.3 Deskriptive Analyse der Vergleichsgruppen bei Probanden mit elektrophysiologischer Untersuchung ... 64
3.3.1 Charakteristika der drei Vergleichsgruppen ... 65
3.3.2 Vergleich der Mittelwerte ... 66
3.3.3 Prävalenz von PNP in den Vergleichsgruppen ... 67
3.4 Vergleich potentieller Risikofaktoren ... 67
3.4.1 Vergleich der Mittelwerte zwischen DN-IPS- und Med-IPS-Gruppe ... 67
3.4.2 Vergleich der Mittelwerte zwischen IPS-Patienten und Ko-Gruppe ... 68
3.4.3 Vergleich der Häufigkeiten potentieller Risikofaktoren zwischen den drei Vergleichsgruppen ... 70
3.4.4 Vergleich der Häufigkeiten potentieller Risikofaktoren zwischen IPS-Patienten und Ko-Gruppe ... 74
3.5 Vergleich des IPS-Schweregrads zwischen Parkinsonpatienten mit und ohne PNP ... 76
3.6 Korrelationen ... 77
3.7 Detaillierte Beschreibung aller aufgetretenen PNP und Vergleich der assoziierten Risikofaktoren ... 90
4 Diskussion ... 96
4.1 Überprüfung der Hypothesen ... 96
4.1.1 Höhere PNP-Prävalenz bei DN- und Med-IPS-Patienten ... 96
4.1.2 Kein Einfluss von DA auf die Entwicklung von PNP ... 97
4.1.3 Korrelation des IPS-Schweregrads mit dem PNP-Schweregrad ... 99
4.1.4 Höhere IPS-Stadien bei IPS-Patienten mit PNP gegenüber IPS-Patienten ohne PNP ... 100
4.1.5 Keine Häufung und keine Mittelwertunterschiede potentieller Risikofaktoren in den drei Vergleichsgruppen ... 100
4.2 Schwächen der vorliegenden Arbeit ... 104
4.3 Stärken der vorliegenden Arbeit ... 105
4.4 Schlussfolgerungen ... 106
Literaturverzeichnis ... 107
5 Anhang ... 1
5.1 Parkinson-Beurteilungsskalen ... 1
5.2 Untersuchungsbogen ... 3
5.3 Aufklärungsbogen ... 10

Glossar und Abkürzungen

AAEM	American Association of Electrodiagnostic Medicine
AIDP	Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, GBS
ALT	Alanin-Aminotransferase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
ANS	Autonomes Nervensystem
AP	Alkalische Phosphatase
ASR	Achillessehnenreflex
AST	Aspartat-Aminotransferase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GOT
ATP13A2	ATP 13A2-Gen, kodiert das Enzym ATPase 13A2
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cCT	Craniale Computertomografie
CDT	Carbohydrate-deficient Transferrin, Desialotransferrin, DST
CHE	Cholinesterase
Chi²	Chi²-Test
Chi² nach Yates	Nach Yates korrigierter Chi²-Test, Kontinuitätskorrektur
CIDP	Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - Formel
CMAP	Compound Muscle Action Potential(s)
cMRT	Craniale Magnetresonanztomografie
CMT	Morbus Charcot-Marie-Tooth, HMSN Typ I
Cobalamin	Vitamin B12
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRP	C-reaktives Protein
DA	Dopaminagonist(en)
DHF	Dihydrofolat
DJ1	PARK7-Gen, kodiert das Protein PARK7
DLB	Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ
DM	Diabetes mellitus
DN-IPS-Gruppe	Vergleichsgruppe mit Parkinsonpatienten, die noch keine parkinsonspezifische Therapie erhalten haben
EGF	Epithelial Growth Factor
ENA	Extrahierbare nukleäre Antigene
ENG	Elektroneurograpie
ENS	Enterisches Nervensystem
EP	Elektrophysiologische Untersuchung
F [*df1*,*df2*]	F-Wert [Freiheitsgrad 1, Freiheitsgrad 2] der einfaktoriellen Varianzanalyse
Fisher	Exakter Test nach Fisher
FP-CIT-SPECT	Einzel-Photonen-Emmisionscomputertomografie mit Ioflupan
FPVD	French Pharmaco Vigilance Database
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HbA_{1c}	Nichtenzymatisch glykosyliertes Hämoglobin A

HCY	Homocystein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMSN	Hereditäre motorisch-sensible Neuropathie
HNPP	Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen
HSN	Hereditäre sensible Neuropathie
IENFD	Intraepitheliale Nervenfaserdichte
IFE	Immunofixationselektrophorese
IgM	Immunglobulin M
IL-6	Interleukin-6
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom, Morbus Parkinson, Parkinson Disease
IPS-Patienten	Parkinsonpatienten, Patienten die an Morbus Parkinson leiden
KIS	Krankenhaus-Informationssystem
Ko-Gruppe	Kontrollgruppe mit Patienten, die keine neurologischen Vorerkrankungen aufweisen
Lab	Laboruntersuchungen erfolgt
LD	Levodopa, L-DOPA, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	Lower Limit of Normal
LRRK2	LRRK2-Gen, PARK8-Gen, kodiert Leucine-rich Repeat Kinase 2
M	Arithmetisches Mittel
MAO-B	Monoaminooxidase-B
MCV	Mean Corpuscular Volume, Mittleres Erythrozytenvolumen
Med-IPS-Gruppe	Vergleichsgruppe mit Parkinsonpatienten, die bereits eine dopaminerge Therapie erhalten haben
MGUS	Monoclonal Gammopathy of undetermined Significance
MMA	Methylmalonsäure
MSA	Multisystematrophie
n	Anzahl an Probanden einer Gruppe
NGF	Nerve Growth Factor
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit(en), Nervenleitgeschwindigkeitsuntersuchung
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
oGTT	Oraler 2-Stunden-Glucosetoleranztest
3-OMD	3-O-Methyldopa
p	P-Wert, Signifikanzwert
PCR	Polymerasekettenreaktion
PD	Parkinson Disease
PIGD-Subskala	Subskala für Posturale Instabilität/Gangstörungen der UPDRS
PINK1	PINK1-Gen, kodiert die PTEN-induced putative Kinase 1
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder
PNP	Polyneuropathie(n)
PNS	Peripheres Nervensystem
POEMS-Syndrom	Akronym für Kombination aus Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie oder Ödem, M-Protein, Hautveränderungen bei Plasmazellen-Proliferationsstörungen
PRKN	PARK2-Gen, kodiert das Protein Parkin
PS	Parkinsonsymptomatik
PSP	Progressive Supranuclear Palsy, Progressive supranukleäre Blickparese, Steele–Richardson-Olszewski-Syndrom
QST	Quantitative sensorische Testung

RA	Rheumatoide Arthritis
RBD	Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder
RF	Rheumafaktor
RLS	Restless Legs Syndrom
SD	Standardabweichung
SFN	Small Fiber Neuropathy/Neuropathies
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SNAP	Sensory Nerve Action Potential(s)
SNCA	SNCA-Gen, kodiert das Protein α-Synuclein
STH	Somatotropes Hormon, GH, Growth Hormone
t[df]	T-Wert [Freiheitsgrad] im T-Test für unabhängige Stichproben
TCSS	Toronto Clinical Scoring System
THF	Tetrahydrofolat
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
U	U-Wert im Mann-Whitney-Test
UENS	Utah Early Neuropathy Scale
ULN	Upper Limit of Normal
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VO_2max	Maximale Sauerstoffaufnahme (ml/min)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Braak-Hypothese über die Ausbreitung des IPS. Dargestellt nach Braak et al.' 5
Abbildung 2: Schematische Darstellung des motorischen Regelkreises beim Gesunden nach Trepel, Schmidt und Klinke. 9
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Veränderungen des motorischen Regelkreises bei IPS nach Schmidt und Klinke. 11
Abbildung 4: Einflussfaktoren auf die Mobilität von Parkinsonpatienten nach Van der Kolk et al. 20
Abbildung 5: Stilisierter Vergleich der CMAP einer axonalen (A) und einer demyelinisierenden Neuropathie (C) mit einem normalen Befund einer ENG (B) nach Brownell et al. 29
Abbildung 6: Stilisierte pathologische Spontanaktivität im EMG nach Masuhr et al. 31
Abbildung 7: Stilisierter EMG-Normalbefund und EMG-Befunde bei neurogener und myogener Schädigung. 32
Abbildung 8: Schematisierte Darstellung der Methylierung von LD zu 3-OMD. Dargestellt nach Müller. 41
Abbildung 9: Flowchart, zur Veranschaulichung der drei Vergleichsgruppen, inklusive Dropout und erfolgter Untersuchungen. 58
Abbildung 10: Boxplot der Altersverteilung in den drei Vergleichsgruppen bei Patienten mit klinischer Unteruchung. 61
Abbildung 11: Geschlechterverteilung in den in den drei Vergleichsgruppen bei Patienten mit klinischer Unteruchung. 62
Abbildung 12: Auftreten distaler symmetrischer PNP in den drei Vergleichsgruppen, gemäß der Definition UENS-Score ≥ 5. 63
Abbildung 13: Auftreten distaler symmetrischer PNP bei Parkinsonpatienten der Gruppen DN-IPS und Med-IPS sowie der Ko-Gruppe, gemäß der Definition UENS-Score ≥ 5. 64
Abbildung 14: Boxplot der Altersverteilung in den drei Vergleichsgruppen bei Patienten mit erfolgter elektrophysiologischer Untersuchung. 65
Abbildung 15: Geschlechterverteilung in den in den drei Vergleichsgruppen bei Patienten mit erfolgter elektrophysiologischer Untersuchung. 66
Abbildung 16: Auftreten distaler symmetrischer PNP in den drei Vergleichsgruppen bei Probanden mit erfolgter elektrophysiologischer Untersuchung. PNP gemäß Definition für das Vorliegen einer distalen symmetrischen PNP 67
Abbildung 17: Boxplot der CRP-Werte bei IPS-Patienten und Patienten der Ko-Gruppe. 68
Abbildung 18: Boxplot der Nüchternglucose-Werte bei IPS-Patienten und Patienten der Ko-Gruppe. 69
Abbildung 19: Boxplot der HCY-Werte bei IPS-Patienten und Patienten der Ko-Gruppe. 70
Abbildung 20: Erhöhte CRP-Werte innerhalb der drei Vergleichsgruppen. 71
Abbildung 21: Blutbildveränderungen der drei Vergleichsgruppen. 72
Abbildung 22: Häfigkeiten erhöhter und erniedrigter Nüchternglucose-Werte der drei Vergleichsgruppen. 73
Abbildung 23: Häfigkeiten erhöhter und erniedrigter HCY-Werte der drei Vergleichsgruppen. 73
Abbildung 24: Erhöhte CRP-Werte bei IPS-Patienten und Probanden der Ko-Gruppe. 74
Abbildung 25: Blutbildveränderungen IPS-Patienten und Probanden Ko-Gruppe. 75
Abbildung 26: Häufigkeiten erhöhter und erniedrigter Nüchternglucose-Werte Werte IPS-Patienten und Probanden der Ko-Gruppe. 75
Abbildung 27: Häfigkeiten erhöhter und erniedrigter HCY-Werte bei IPS-Patienten und Probanden der Ko-Gruppe. 76

Abbildung 28: Histogramm der Schwab und England - Prozentwerte bei Probanden mit PNP und Pobanden ohne PNP. 77
Abbildung 29: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Alter - UPDRS-Gesamtscore. 78
Abbildung 30: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Alter - UENS-Score. 78
Abbildung 31: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation UPDRS-Gesamtscore – GFR. 80
Abbildung 32: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation UPDRS-Gesamtscore – UENS. 80
Abbildung 33: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation UPDRS-Gesamtscore – TCSS. 81
Abbildung 34: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation PIGD - UENS. 82
Abbildung 35: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation PIGD - TCSS. 82
Abbildung 36: Streudiagramm mit Interpolationsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Hoehn und Yahr Stadium – UENS. 83
Abbildung 37: Streudiagramm mit Interpolationsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Hoehn und Yahr Stadium – TCSS-Score. 83
Abbildung 38: Streudiagramm mit Interpolationsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Schwab und England Skala – UENS. 84
Abbildung 39: Streudiagramm mit Interpolationsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Schwab und England Skala – TCSS-Score. 85
Abbildung 40: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation BSG - UENS. 86
Abbildung 41: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Nüchternglucose – UENS. 86
Abbildung 42: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation HbA_{1c} – UENS. 87
Abbildung 43: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation BSG - TCSS-Score. 88
Abbildung 44: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation HbA_{1c} - TCSS-Score. 88
Abbildung 45: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation GFR - HCY. 89
Abbildung 46: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Serum-Vitamin-B12 – HCY. 89
Abbildung 47: Boxplot des Serum-Natriums bei PNP-Patienten mit IPS und PNP-Patienten aus der Ko-Gruppe. 92
Abbildung 48: Boxplot des Serum-Chlorids bei PNP-Patienten mit IPS und PNP-Patienten aus der Ko-Gruppe. 92
Abbildung 49: Häufigkeit eines anamnestisch ermittelten DM bei Probanden mit PNP und IPS und Probanden mit PNP aus Ko-Gruppe. 93
Abbildung 50: Häufigkeit erhöhter Nüchternglucose-Werte bei Probanden mit PNP und IPS und Probanden mit PNP aus der Ko-Gruppe. 94
Abbildung 51: Schematisierte Darstellung der Konversion von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA durch die adenosylcobalaminabhängige Methylmalonyl-CoA-Mutase. Dargestellt nach Snow. 103

Abbildung 52: Schematisierte Darstellung der Synthese von Methionin durch Übertragung einer Methylgruppe (CH_3) von Methyl-Tetrahydrofolat auf HCY durch die methylcobalaminabhängige Methionin-Synthase. Dargestellt nach Snow und Müller. ... 103

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Differentialdiagnosen des IPS nach nach DGN-Leitlinien 2012 17
Tabelle 1.2: Grundlagen der medikamentösen Parkinsontherapie nach DGN-Leitlinien 2012 19
Tabelle 1.3: Durchmesser, Myelinisierungsgrad, Leitungsgeschwindigkeit und fortgeleitete Qualitäten von Nervenfasern nach Striebel und Dullenkopf et al. 22
Tabelle 1.4 Einteilung der Ätiologien distaler, symmetrischer, sensomotorischer PNP[46] .. 24
Tabelle 1.5: Ursachen demyelinisierender Neuropathien..... 30
Tabelle 2.1: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer distalen, symmetrischen PNP nach England et al. unter Zuhilfenahme von Symptomen, klinischen Untersuchungsergebnissen und elektrophysiologischen Untersuchungen. 50
Tabelle 2.2: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer distalen, symmetrischen PNP nach England et al. unter Zuhilfenahme von Symptomen und klinischen Untersuchungsergebnissen ohne die Durchführung elektrophysiologischer Diagnostik. ... 50
Tabelle 3.1: Überblick der wichtigsten Charakteristika der Probanden, nach Vergleichsgruppen geordnet. 60
Tabelle 3.2 Charakteristika der drei Vergleichsgruppen, bei denen auf Basis der klinischen Untersuchung der UENS die Prävalenz einer distalen symmetrischen PNP bestimmt wurde. 62
Tabelle 3.3: Kreuztabelle der diagnostizierten distalen symmetrischen PNP. 65
Tabelle 3.4 Charakteristika der drei Vergleichsgruppen, bei denen auf Basis der Definition für das Vorliegen einer distalen symmetrischen PNP die Prävalenz einer distal symmetrischen PNP bestimmt wurde. 66
Tabelle 3.5: Kreuztabelle Blutbildveränderungen – Vergleichsgruppen. 72
Tabelle 3.6: Anzahl abnormaler Werte jener Laborparameter, die signifikante Korrelationen aufweisen. 90
Tabelle 3.7: Art der PNP mit dem Ergebnis der elektrophysiologischen Untersuchung und assoziierte Risikofaktoren..... 91
Tabelle 3.8: Prozentualer Anteil von Risikofaktoren bei Parkinsonpatienten mit PNP und Patienten der Ko-Gruppe mit PNP. 95

1 Einleitung

1.1 Erläuterungen zu den einzelnen Kapiteln

Um dem/der interessierten Leser/in dieser Arbeit die Orientierung zu erleichtern und einen Überblick über die wesentlichen Inhalte der einzelnen Kapitel zu geben, sei ihm/ihr die Lektüre der folgenden Zeilen empfohlen.[1]

Die Einleitung, Kapitel 1, gibt einen Einblick in die Ziele dieser Studie, die wissenschaftliche Ausgangslage zur behandelten Fragestellung und die Argumente die für die Beantwortung dieser Frage sprechen. Weiters werden die beiden Erkrankungen idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS) und Polyneuropathie (PNP) ausführlich beschrieben. Danach werden ein Überblick über die aktuelle Studienlage zum Thema PNP bei IPS gegeben und Hypothesen zur Entwicklung von PNP bei IPS besprochen.

Kapitel 2, Probanden und Methoden, stellt die Ziele der Studie mit der Haupt- und den Nebenzielgrößen sowie den aufgestellten Hypothesen im Detail dar. Das Studiendesign wird erklärt und die Einteilung der Probanden in die drei Vergleichsgruppen beschrieben. Weiters wird das Vorgehen bei der neurologischen Untersuchung der Probanden detailliert erläutert. Die statistisch untersuchten Fragestellungen und die dazu verwendeten Tests werden auch in Kapitel 2 angeführt.

Kapitel 3, Ergebnisse, stellt die Anzahl eingeschlossener Probanden dar, zeigt eine deskriptive Analyse der drei Vergleichsgruppen, vergleicht Häufigkeiten und Mittelwerte potentieller Risikofaktoren und untersucht Korrelationen. Weiters erfolgt eine detaillierte Beschreibung aller aufgetretenen PNP-Fälle und der assoziierten Risikofaktoren.

In der Diskussion, Kapitel 4, werden zunächst anhand der erhaltenen Ergebnisse die Hypothesen auf ihre Gülitigkeit überprüft. Auf Basis einer ausführlichen Literaturrecherche werden für jede Hypothese die Ergebnisse vorangegangener Arbeiten mit jenen unserer Studie verglichen. Die Stärken und Schwächen der Studie werden aufgelistet und Schlussfolgerungen, die sich aus der Arbeit ergeben, dargelegt.

1.2 Ausgangslage

Einige wenige Forschungsgruppen befassten sich bereits mit dem Auftreten von Symptomen des peripheren Nervensystems (PNS) bei IPS, insbesondere unter Therapie mit Levodopa (LD).

[1] Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

Unter den derzeit vorhandenen Arbeiten wies jedoch der Großteil erhebliche Mängel im Studiendesign oder zu geringe Fallzahlen auf. Besonders die Frage, ob PNP bei IPS-Patienten durch dopaminerge Therapie bedingt ist, oder als Beteiligung des PNS im Zuge des IPS auftritt, konnte noch nicht eindeutig beantwortet werden, da sich bei den zwei einzigen Studien, die eine ausreichende Anzahl untherapierter Parkinsonpatienten untersuchten, die Ergebnisse widersprachen.

Daher wäre es notwendig, mit gutem Studiendesign und ausreichend großen Vergleichsgruppen weitere Ergebnisse zu liefern, um zur Klärung der bisher noch kontrovers diskutierten Frage beizutragen. Diese ist von besonderer Bedeutung, da sie auf die Diagnosekriterien des Morbus Parkinson (IPS), auf das pathophysiologische Erklärungsmodell der Erkrankung und die Lebensqualität der Betroffenen Einfluss nimmt.

Weithin anerkannte Kriterien zur Diagnostik des IPS wurden in den „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria"[1] formuliert. Darin wird etwa die posturale Instabilität nur dann als Kardinalsymptom anerkannt, wenn keine visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion vorliegt. Eine im Zuge des IPS regelrecht auftretende PNP mit konsekutiver propriozeptiver Störung könnte die Verwendung dieses Symptoms als diagnostisches Kriterium beträchtlich einschränken.

Weiters würde das Auftreten einer PNP als Symptom des IPS weitere Hinweise liefern, dass das IPS als eine, nicht nur das zentrale Nervensystem (ZNS) und das autonome Nervensystem (ANS)[2,3,16], sondern auch das PNS betreffende Erkrankung anzusehen ist.

Nicht zuletzt hat die Beantwortung der Frage erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität von IPS-Patienten. Eine regelrecht auftretende PNP würde das tägliche Leben der Patienten, welches in fortgeschrittenen Stadien des IPS bereits erheblich erschwert sein kann, zusätzlich beeinträchtigen. Die Kenntnis dieses Auftretens würde jedoch eine gezielte Untersuchung auf Symptome einer PNP bei IPS und eine spezifische Therapie ermöglichen.

1.3 Intention dieser Studie

Diese Studie untersucht die Prävalenz distaler, symmetrischer PNP bei drei Vergleichsgruppen. Dabei wird besonderes Augenmerk darauf gelegt, ob zwischen Parkinsonpatienten, die noch keine dopaminerge Therapie erhalten haben, dopaminerg therapierten Parkinsonpatienten und einer Kontrollgruppe ohne neurologische Vorerkrankungen Unterschiede in der Prävalenz distaler, symmetrischer PNP und im Vorliegen prädisponierender Risikofaktoren dieser Erkrankung bestehen. Eine genauere Erläuterung der Zielgrößen und Hypothesen ist im Kapitel 2.1, Ziel der Studie, zu finden.

1.4 Morbus Parkinson

Das IPS, Morbus Parkinson, ist eine neurodegenerative Erkrankung, die sich durch eine relativ selektive Degeneration, dopaminerger nigrostriataler Neurone auszeichnet.[4] Klinisch manifestiert sich die Krankheit durch ihre motorischen Kardinalsymptome Bradykinesie, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität. Darüber hinaus treten jedoch zahlreiche weitere Symptome, wie Störungen des ANS, Schlafstörungen, demenzieller Abbau, Depressionen und Psychosen im Verlauf des IPS auf.[5]

1.4.1 Epidemiologie

Das IPS ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach Mb. Alzheimer. Die Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter, mit seltenem Vorkommen vor dem 50. Lebensjahr, einer Prävalenz von ca. 1% ab einem Alter von 60 und bis zu 4% ab einem Alter von 80 Jahren[6]. Die Prävalenz unterscheidet sich bei Männern und Frauen nicht signifikant.[7]

1.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Bei der Erklärung der pathologischen Prozesse die zum Vollbild des IPS führen muß folgender Umstand vorausgeschickt werden: Über lange Zeit wurde das IPS ausschließlich als neurodegenerative Erkrankung des ZNS aufgefasst. Durch diesen Fokus wurde zwar einerseits enorm viel Fortschritt in der Erklärung der zentralen Pathomechanismen gemacht- und dies soll in diesem Kapitel und in Kapitel 1.4.3 auch dargestellt werden - andererseits wurde ein wesentlicher Aspekt, nämlich der der Veränderungen des PNS, wissenschaftlich vernachlässigt. Daher gibt es dazu in der Literatur auch kaum brauchbare Referenzen.

5%[8] bis 20%[9] der Fälle bei IPS weisen eine familiäre Häufung auf und bis auf seltene autosomal rezessive oder dominante Fälle ist das IPS eine sporadisch auftretende Erkrankung. Die familiäre Form der Parkinsonerkrankung basiert auf Mutationen mehrerer bestimmter Gene, unter anderem SNCA, LRRK2, PRKN, DJ1, PINK1 und ATP13A2. [10] Aufgrund der beinahe identischen Phänotypen der sporadischen und familiären Form, liegt die Vermutung nahe, dass den beiden Formen gemeinsame Pathomechanismen zugrunde liegen.[11]

Als Risikofaktor wird vor allem die Exposition gegenüber Pestiziden und Herbiziden diskutiert. Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Freire et al. [12] kam jedoch zum Schluss, dass vorhandene Daten nicht auf einen kausalen Zusammenhang zum Auftreten des IPS schließen lassen.

Neuropathologisch lassen sich ein signifikanter Untergang melaninhaltiger, dopaminerger Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra, sowie das Auftreten von Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten beobachten. Erst ab einem Zelluntergang von 50% der dopaminergen Neuronen der Pars compacta und einem Dopamin-Verlust von 80% im Striatum manifestieren sich die motorischen Symptome des IPS[13]. Lewy-Körperchen sind kleine Einschlusskörperchen, die verschieden dicht gepackte Proteine, wie ∝-Synuclein und Ubiquitin enthalten und entstehen vermutlich durch einen ineffektiven Proteinabbau. Interessanterweise kommen diese Einschlusskörperchen auch in nicht-dopaminergen Hirnkernen und sogar im enterischen Nervensystem (ENS), sowie im PNS vor [14,15]. Levy-Neuriten stellen hingegen zerstörte neuronale Fragmente dar,[5] die ebenfalls ∝-Synuclein-positiv sind und vor allem im Hippocampus und der Substantia nigra vorkommen[13].

Aktuell werden zahlreiche, interessante, mögliche Pathomechanismen des IPS untersucht, wobei grundsätzlich zwischen zelleigenen und zellübergreifenden Mechanismen unterschieden werden kann, deren Kombination zur Entwicklung der Erkrankung beiträgt. Zu Ersteren zählen neben intrazellulärem, oxidativen Stress, Aggregation von Proteinen, Defekten des Ubiquitin-Proteasomen-Systems, Veränderungen der ∝-Synuclein Funktion und einer Autophagie-Dysregulation, vor allem die Veränderungen der mitochondrialen Funktion in Nervenzellen.[11,10]

Zellübergreifende Mechanismen schließen eine interzelluläre Ausbreitung der Pathologie, vor allem von ∝-Synuclein, eine progressive Degneration dopaminerger und nicht-dopaminerger Neurone, inflammatorische Prozesse und eine Hyperaktivität von Gliazellen ein.[11,10]

Einer viel diskutierten Hypothese von Braak et al.[15,93] zufolge beginnen pathologische Veränderungen des Nervensystems mit Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten bereits in der präklinischen Phase ohne motorische Symptome, mit Schäden im Bulbus und Tractus olfactorius, im dorsalen motorischen Kern des N. vagus, sowie im Rückenmark und in den enterischen Nervenplexus des Gastrointestinaltraktes. Als mögliche Eintrittsorte noch unbekannter neurotroper Pathogene fungieren schleimhautnahe Strukturen, wie Bulbus und Tractus olfactorius, sowie die Nervenzellgeflechte des ENS. Ausgehend davon breiten sich die Veränderungen über axonale und transneuronale Fortleitung ins ZNS aus, wo sie zunächst den dorsalen motorischen Vaguskern und angrenzende Kerne des unteren Hirnstamms erreichen.[15] In dieser Phase zeigen sich Riechstörungen, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Obstipation und Depression als mögliche Symptome der

Parkinsonerkrankung, wobei dieses Stadium als tatsächliche präklinische Form des IPS umstritten ist.[11]

In den darauf folgenden frühen klinischen Stadien des IPS finden sich Veränderungen in Teilen des limbischen Systems, der Pars compacta der Substantia nigra, und anderen Bereichen des Mesencephalons (Braak Stadium 3).

Im nächsten Stadium werden die medialen Abschnitte des Temporallappens, Mesocortex, betroffen (Braak Stadium 4), wovon sich die Schäden über angrenzende Felder der präfrontalen Rinde und des sensorischen Assoziationskortex weiter ausbreiten (Braak Stadium 5). Im Endstadium betrifft die Erkrankung den gesamten Neocortex inklusive primärer sensorischer und motorischer Kortexareale.[11,93] Abbildung 1 veranschaulicht den vermuteten Weg der Ausbreitung.

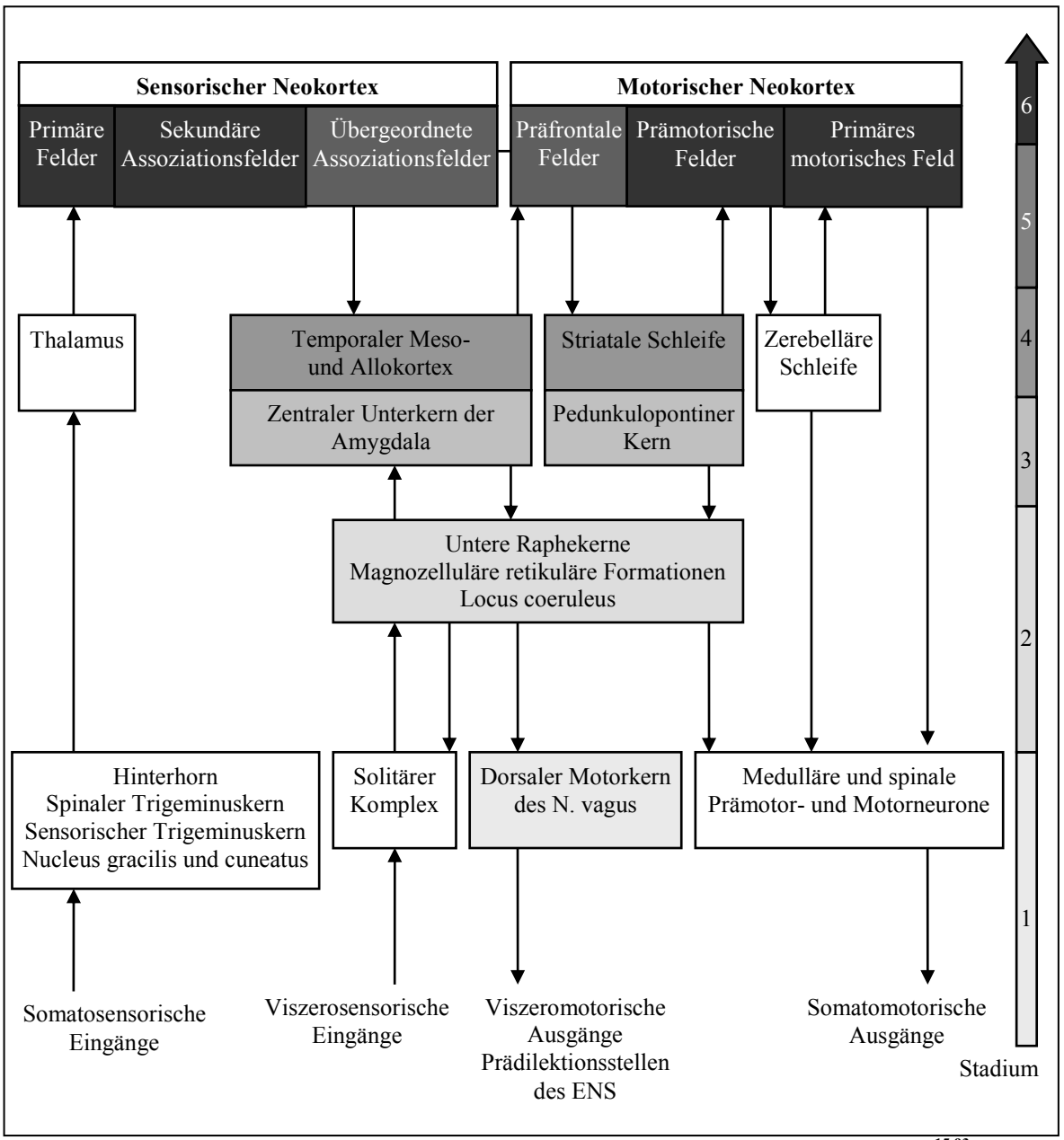


Abbildung 1: Braak-Hypothese über die Ausbreitung des IPS. Dargestellt nach Braak et al.[15,93]

Die Ausbreitung erfolt von Prädilektionsstellen im ENS über den dorsalen Kern des N. Vagus (Stadium 1) zu den Kernen des unteren Hirnstamms, die auf den dorsalen Kern des N. Vagus projizieren. (Stadium 2). Weiter über den zentralen Unterkern der Amygdala in das limbische System und den Schläfenlappen und über den pedunkulopontinen Kern in die Pars compacta der Substantia nigra und die striatale Schleife (Stadium 3 und 4). Ausdehnung auf sensorische Assoziationsfelder und präfrontale Felder des Kortex (Stadium 5). Im letzten Stadium Ausbreitung auf sekundäre Assoziationsfelder, prämotorische Felder und ev. auch auf primäre sensorische und motorische Felder des Kortex.[15]

Die pathologische Befunde dieser sechs Stadien abnormaler ∝-Synuclein-Ablagerung erklären jedoch nicht den jeweiligen klinischen Ausprägungsgrad der Erkrankung.[11] Es ist zu beachten, dass diese Stadieneinteilung nicht auf dem Verlust von Neuronen, sondern lediglich auf pathologischen Ablagerungen von ∝-Synuclein basiert. Weiters lassen mehrere rezente Arbeiten Zweifel an der vom Hirnstamm ausgehenden Progression des IPS aufkommen.[16]

Einige neuere Arbeiten deuten darauf hin, dass eine interzelluläre Übertragung von ∝-Synuclein über Exo- und Endozytose möglich ist und die Akkumulation von pathologischem ∝-Synuclein zu einem Rückgang synaptischer Proteine, Veränderungen neuronaler Erregbarkeit und schließlich zum Zelltod führt.[11,17]

Weitere Faktoren für den Untergang nigraler Neurone können verminderte cholinerge und noradrenerge Projektionen auf die Pars compacta der Substantia nigra darstellen. Auch wurden bei Parkinsonpatienten verminderte Konzentrationen an Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) und Nerve Growth Factor (NGF), Astrozytosen sowie Mikrogliosen, erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine und Lymphozytosen festgestellt, welche jedoch auch als sekundäre Folgen einer neuronalen Dysfunktion auftreten könnten.[11]

Einzelbefunde lassen den Schluss zu, dass im Laufe der Erkrankung auch Teile des PNS und vor allem des ANS beeinträchtigt werden können.[71,2,18,3] Dabei wurde ein möglicher zentripetaler Ausbreitungsweg nach peripherem Beginn der Erkrankung diskutiert.[19] So wurden von Jain et al. im Zusammenhang mit kardialer und extrakardialer noradrenerger Denervation bei IPS-Patienten ein beeinträchtigtes vesikuläres Recycling zytosolischer Katecholamine und die dadurch entstehenden zytotoxischen Effekte als möglicher Beitrag zur Pathogenese sympathischer Denervation bei IPS beschrieben.[20] Weiters wurden eine von distal nach proximal fortschreitende Akkumulation von Lewy-Neuriten und Degeneration sympathischer Nervenfasern, zunächst im Perikard und später in paravertebralen sympathischen Ganglien beschrieben.[21] Durch häufige Funde pathologischer ∝-Synuclein-Ablagerungen in den Glandulae submandibulares, der Beteiligung des Ganglion submandibulare und des Nucleus salivatorius wurde auch ein

zentripetaler, kranialer, parasympathischer Ausbreitungsweg der ∝-Synuclein-Pathologie bei IPS diskutiert.[21]

Aufgrund der nahezu ausschließlichen wissenschaftlichen Beachtung der ZNS-Prozesse sind diesbezüglich noch viele Fragen offen. Insbesondere sollte stärkeres Augenmerk darauf gelegt werden zu untersuchen, wie solche peripheren Alterationen auftreten und in welchem Stadium der Erkrankung dies erfolgt.

1.4.3 Pathophysiologie motorischer Symptome

Im folgenden Abschnitt wird das klassische Erklärungsmodell der Pathophysiologie motorischer Symptome erläutert, welches den Fokus auf die zentralen Regelkreise der Basalganglien legt, die durch die Degeneration der Pars compacta der Substantia nigra und den daraus resultierenden Dopaminmangel im Striatum gestört werden.

1.4.3.1 Allgemeiner Aufbau und Aufgaben der Basalganglien

Die subkortikal gelegenen Basalganglien bestehen aus folgenden Kerngebieten: Der **Substantia nigra** des Mittelhirns mit einer Pars compacta und einer Pars reticulata, dem **Striatum**, bestehend aus dem Putamen sowie dem Nucleus caudatus, dem **Globus pallidus** mit einer lateralen Pars externa und einer medialen Pars interna und dem **Nucleus subthalamicus**.[22,23,24]

Die parallel zum Kortex geschalteten Basalganglien erhalten im Striatum über den Transmitter Glutamat erregende Afferenzen vom Kortex, über den Transmitter Dopamin vom Rezeptortyp abhängige Afferenzen von der Substantia nigra pars compacta und ebenfalls über den Transmitter Glutamat erregende Afferenzen vom intralaminären Thalamus. Die Endstrecke der Basalganglien wirkt vom Globus pallidus pars interna und der Substantia nigra pars reticulata über Neuronen mit dem Transmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) auf die motorischen Thalamuskerne. Diese projizieren wiederum über den Transmitter Glutamat auf den Kortex.[24]

Die Aufgaben der Basalganglien sind vielfältig: sie sind für die Initiierung und Beendigung von Bewegungen, die Geschwindigkeitskontrolle langsamer Bewegungen, die Auswahl von adäquaten motorischen und nichtmotorischen Handlungsmustern für eine gegebene Situation und Aufgabe und für die Vermittlung zwischen emotionalen Inhalten und dem motorischen System verantwortlich.[23,24]

1.4.3.2 Regelschleifen der Basalganglien

Der Regelkreis der Basalganglien kann in vier Rückkopplungsschleifen untergliedert werden, die eigene Teilfunktionen übernehmen:

Die Schleife für die Bewegungen von Kopf, Rumpf und Extremitäten ist somatotop gegliedert. Von prämotorischen, motorischen und somatosensorischen Kortexarealen gelangen Afferenzen über das Putamen in die Basalganglien. Hier erfolgt die Verschaltung über einen direkten, bewegungsfördernden, und einen indirekten, bewegungshemmenden Weg zum inneren Segment des Globus pallidus, von wo aus Efferenzen zu den motorischen Kernen des Thalamus gesendet werden. Die dopaminergen Projektionen der Substantia nigra pars compacta aktivieren im Striatum über D_1-Rezeptoren jenen Teil, der motorische Impulse bahnt und hemmen über D_2-Rezeptoren den Anteil, der motorische Impulse unterdrückt.[22] Weiters führt ein so genannter interner Weg über die GABAerge Hemmung der Pars compacta der Substantia nigra zur Hemmung ihres bewegungsfördernden Einflusses auf das Striatum. Die Kerne des Thalamus projizieren wiederum auf die supplementär motorischen Areale des Kortex, wo sich die Rückkopplungsschleife schließt. Dabei findet eine Konvergenz von einem breiten Kortexareal mit sensomotorischen und Assoziationsarealen, aus dem die Eingänge in die Basalganglien eintreffen, auf ein wesentlich engeres Zielgebiet im Kortex statt, das auf den Frontalkortex beschränkt ist[22]. Die Regelschleife für die Skelettmotorik beim gesunden Menschen ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

Weiters bestehen einen **Regelkreis für die Okulomotorik**, der vorwiegend über den Nucleus caudatus und die Substantia nigra pars reticulata läuft, eine **kognitive Schleife**, die vom präfrontalen Assoziationskortex zum dorsolateralen präfrontalen und lateralen orbitofrontalen Kortex projiziert sowie eine **limbische Schleife**, die Afferenzen aus dem zingulären Kortex und dem Hippocampus verschaltet und im Gyrus cingularis anterior und im medialen orbitofrontalen Kortex endet.[23,24]

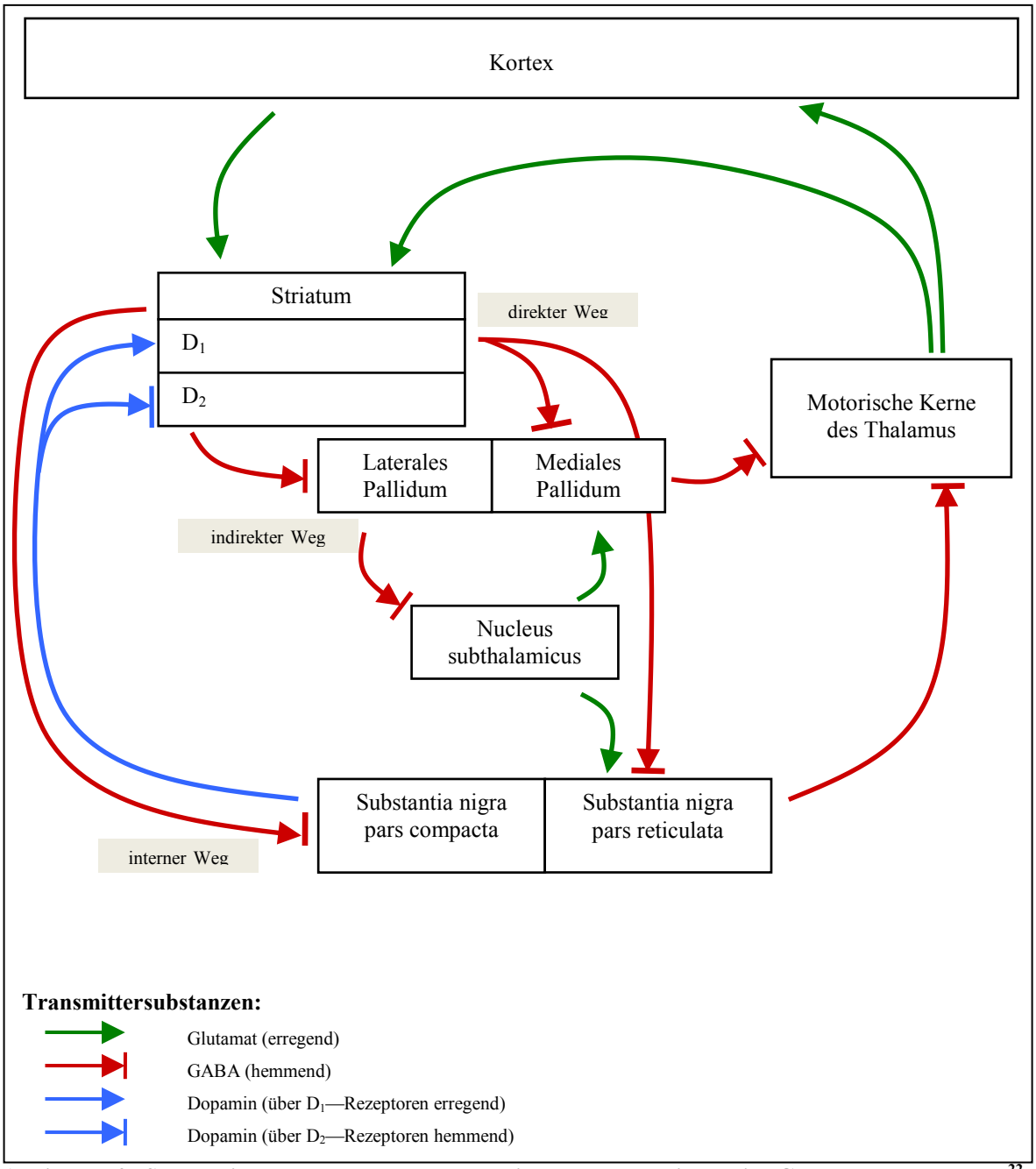


Abbildung 2: Schematische Darstellung des motorischen Regelkreises beim Gesunden nach Trepel[22], Schmidt[23] und Klinke[24]. Der direkte Weg läuft vom Putamen direkt über GABAerge Hemmung einerseits zur Pars interna des Globus pallidus andererseits zur Pars reticulata der Substantia nigra. Von diesen beiden Kerngebieten wird erneut über GABAerge Neuronen der Thalamus gehemmt, sodass durch insgesamt eine Disinhibition der thalamokortikalen Projektionen resultiert.
Der indirekte Weg führt vom Putamen über GABAerge Neuronen zur Pars externa des Globus pallidus und von dort erneut über GABAerge Neuronen zum Nucleus subthalamicus. Dieser projiziert über glutamaterge Neuronen auf die Pars interna des Globus pallidus und auf die Pars reticulata der Substantia nigra, die beide über GABAerge Neuronen hemmend auf den Thalamus wirken. Es resultiert also eine Hemmung der thalamokortikalen Projektionen.
Die dopaminergen Projektionen der Pars compacta der Substantia nigra haben insgesamt bewegungsfördernede Auswirkungen, da sie den direkten Weg bahnen und den indirekten Weg hemmen. Weiters sind die vom Striatum ausgehende GABAerge Rückprojektion auf die Pars compacta der Substantia nigra dargestellt, die als interner Weg bezeichnet werden.

1.4.3.3 Veränderungen der Regelschleifen bei IPS

Beim IPS kommt es durch die Degeneration der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta zum Ausfall der nigrostriatalen Projektionen. Dadurch wird im motorischen Regelkreis der direkte, motorische Impulse bahnende, Weg unzureichend aktiviert und der indirekte, motorische Impulse inhibierende, Weg unzureichend gehemmt. Es resultiert eine übermäßige Hemmung der Projektionen des motorischen Thalamus auf den Kortex. Die Grundlage der Symptome Hypokinesie, Bradykinesie, Akinesie und Rigor kann durch dieses einfache neurophysiologische Modell erklärt werden, andere Symptome, wie etwa Tremor oder posturale Instabilität erschließen sich daraus nicht so einfach. Vielleicht war diese nahezu ausschließliche Konzentration auf zentrale Pathomechanismen mit ein Grund, weshalb periphere Symptome wie die PNP lange keine Beachtung fanden.

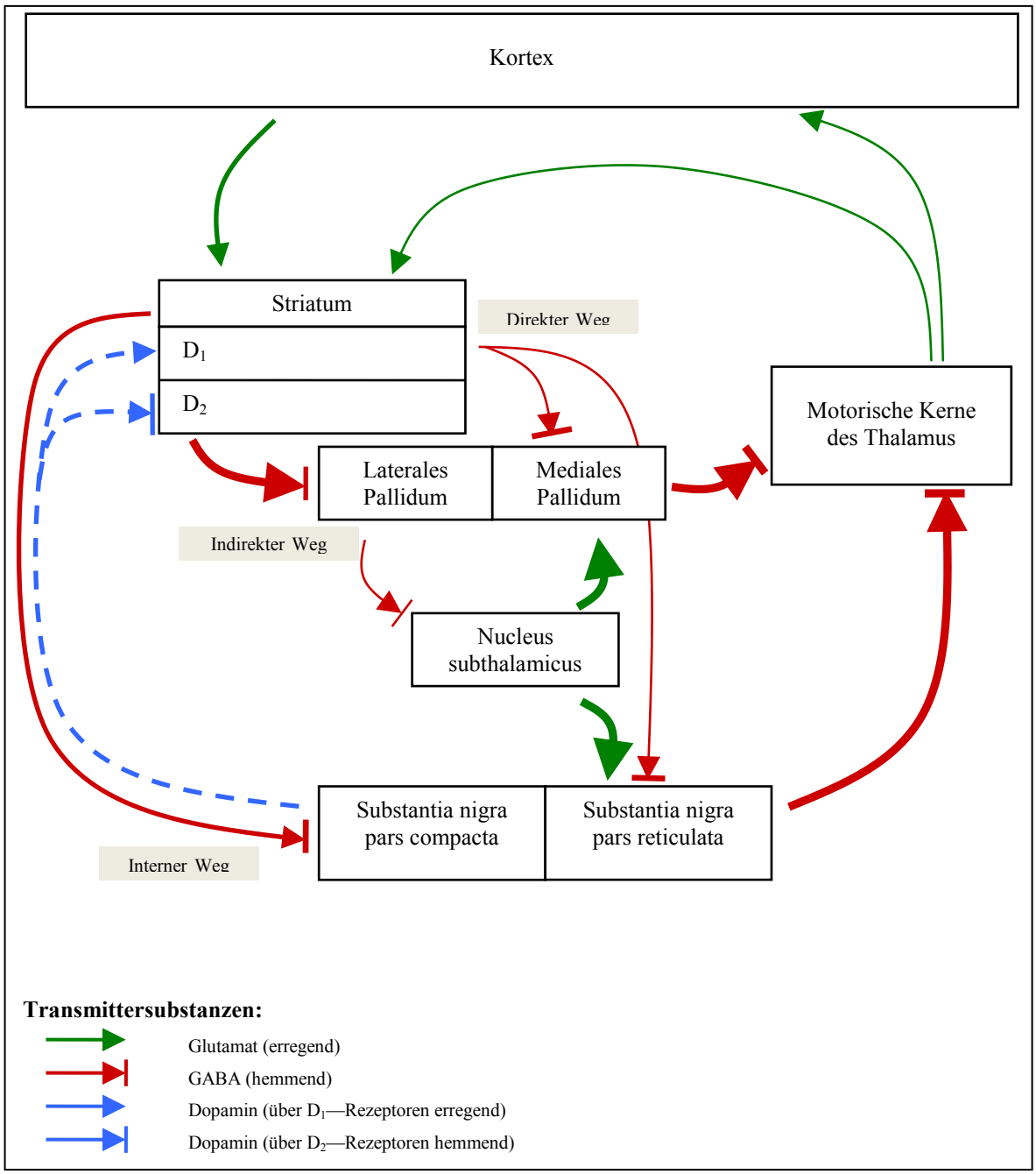


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Veränderungen des motorischen Regelkreises bei IPS nach Schmidt[23] und Klinke[24]. Der Untergang dopaminerger Neuronen der Substantia nigra führt zur verminderten Aktivierung des direkten, und zur verminderten Hemmung des indirekten Weges der Basalganglien, wodurch eine übermäßige Hemmung der thalamokortikalen Projektionen resultiert.

1.4.4 Diagnostik

Die Diagnose des IPS wird auch heute noch klinisch gestellt. Das Bestehen eines IPS wird bestätigt, wenn eine Person verlangsamte Bewegungen, Bradykinesie, aufweist, und mindestens ein weiteres der drei klinischen Symptome Rigor, Ruhetremor (4-6, selten bis 9 Hz) oder posturale Instabilität vorliegt.[25]

Symptome, die für ein IPS sprechen, sind ein einseitiger Beginn, eine persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf bei der die primär betroffene Seite weiterhin schwerer betroffen bleibt, ein, nicht durch Zusatzsymptome komplizierter, klinischer Verlauf von

mindestens 10 Jahren und ein eindeutiges positives Ansprechen im L-Dopa-Test. Letzteres Kriterium ist bei einer Verbesserung des motorischen Teils der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS 3) von über 30% erfüllt.[25]

In der Diagnosestellung und weiteren Verlaufsbeurteilung ist ein Staging mit der Hoehn und Yahr Skalierung und der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) hilfreich.[25] Die beiden Staging-Methoden werden im Kapitel 2.4.1, Staging des IPS, näher beschrieben.

1.4.4.1 Kardinalsymptome

Als Bradykinesie wird eine generalisierte Verlangsamung von Bewegungen bezeichnet. Diese schränkt die Patienten auch in ihrer Fähigkeit ein, feinmotorische Aufgaben zu bewältigen, bedingt ein schleppendes Gangbild mit kurzen Schritten, Gangunsicherheit, Probleme beim Aufstehen von Stühlen und Schwierigkeiten, sich im Bett umzudrehen. [26] Dabei scheint es sich weniger um eine Unfähigkeit zu handeln, Bewegungen mit normaler Geschwindigkeit auszuführen, als vielmehr einer gestörten Auswahl der richtigen Geschwindigkeit für eine Bewegung.[27] Inwieweit auch periphere Mechanismen der gestörten Informationsweiterleitung z.B. bei PNP eine Rolle spielen, bleibt zu untersuchen.

Der Ruhetremor bei Parkinsonpatienten hat typischerweise eine Frequenz von 4-6 Hz, selten bis zu 9 Hz. Der Tremor zeigt sich oft in den Händen, wobei bei Stress und Aufregung, beim Lösen von Rechenaufgaben oder bei repetitiven Bewegungen der kontralateralen Extremität ein latenter Tremor zum Vorschein kommen, bzw. sich ein vorhandener Tremor verstärken kann.[25] Im Laufe der Erkrankung kann auch ein Haltetremor hinzukommen, der auch Kopf und Unterkiefer betrifft.[8]

Als Rigor wird ein erhöhter Widerstand gegenüber passiven Bewegungen bezeichnet, wobei das typische „Zahnrad-Phänomen“ eine rhythmische Unterbrechung des Widerstandes entsprechend der Tremor-Frequenz darstellt. Rigor kann zu einer typischen gebundenen Haltung, Steifigkeitsgefühl und Schmerzen bei IPS führen.[8,26]

Als posturale Instabilität werden Störungen der reflektorischen Ausgleichsbewegungen nach passiver Auslenkung des Körpers aus dem Gleichgewicht bezeichnet, die nicht auf einer visuellen, vestibulären, zerebellären oder propriozeptiven Dysfunktion basieren.[1,28] Im Zuge gleichgewichtserhaltender Reaktionen muss die Stellung der Körpersegmente im Raum über propriozeptive, vestibuläre und visuelle Afferenzen kontinuierlich registriert und über spinale Reflexwege und supraspinale Schleifen, die den Hirnstamm, das Zerebellum, die Basalganglien und den sensomotorischen Kortex einschließen, korrigiert werden.[28] Eine Störung dieser Ausgleichsbewegungen bei Parkinsonpatienten äußert sich

in einer Pro-, Retro- und Lateropulsionstendenz, einer Propulsion im Gang (Festination) sowie einer spontanen Stand- und Gangunsicherheit.[28]

Wie bereits in Kapitel 1.2 diskutiert, könnte die posturale Instabilität in weit größerem Ausmaß als bisher angenommen durch periphere Störungen, z.B. durch PNP, verursacht sein und die zentralen Mechanismen dabei nur eine untergeordnete, wenn auch aggravierende Rolle spielen.

Das Vorliegen einer posturalen Instabilität kann durch einen pathologischen Zugtest bestätigt werden, indem an den Schultern des aufrecht stehenden Patienten ein kräftiger Zug nach hinten ausgeübt wird. Der Patient steht dabei mit geöffneten Augen und leicht auseinander stehenden Füßen und ist auf den Zug vorbereitet. Patienten mit normalen Halte- und Stellreflexen können durch höchstens 2 Schritte wieder eine stabile, aufrechte Position einnehmen.[26] In der UPDRS 3 wird für eine Retropulsion ohne Fallneigung im Zugtest ein Punkt vergeben. Eine im Krankheitsverlauf früh auftretende posturale Instabilität sollte zudem an eine progressive supranukleäre Blickparese (PSP) denken lassen.[26]

1.4.4.2 Weitere motorische Syndrome

Neuere Studien haben gezeigt, dass IPS-Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen eine Muskelschwäche peripherer Muskeln, der Arme und Beine aufweisen. Die Schwäche ist bereits in frühen Krankheitsstadien des IPS bemerkbar und betrifft, bei einseitiger Manifestation des IPS, auch die nicht dominante Seite.[29]

Obwohl zentrale Ursachen für die Muskelschwäche, wie eine übermäßige Aktivierung von Antagonisten und eine unzureichende Aktivierung benötigter Muskelgruppen vermutet werden,[30,40] könnte die Schwäche peripherer Muskeln bei Parkinsonpatienten auch auf eine inhärente PNP bei IPS zurückzuführen sein oder zumindest durch diese verstärkt werden.

1.4.4.3 Nichtmotorische Symptome

Neben den motorischen Symptomen lassen sich zusätzliche Manifestationen der Erkrankung in die fünf Kategorien sensible/sensorische, psychiatrische, kognitive, Schlafstörungen und autonome Störungen einordnen.[5,35]

Schmerz stellt ein häufiges, jedoch oft zu wenig beachtetes Symptom des IPS dar. Obwohl die Angaben zur Prävalenz in verschiedenen Studien stark variieren, kann von einem Auftreten von Schmerzen im Allgemeinen bei über 80% der Parkinsonpatienten ausgegangen werden.[31] Eine Unterteilung in muskuloskelettale, dystone, radikulär-neuropathische, zentrale und mit Akathisie assoziierte Schmerzen bzw. Beschwerden ist

für das therapeutische Management hilfreich. Weiters treten bei Parkinsonpatienten gehäuft peripher-neuropathische, orale und genitale Schmerzen auf. Muskuloskelettale und mit Dystonie assoziierte Schmerzen stellen die häufigsten Subtypen beim IPS dar. Die Basalganglien spielen eine wesentliche Rolle in Regelschleifen zwischen Thalamus, Kortex und Basalganglien, die unter anderem für die Integration motorischer, emotionaler, autonomer und kognitiver Antworten auf Schmerzreize verantwortlich sind.[31,32] Spontane Schmerzen die nicht mit Rigidität oder Dystonie zusammenhängen, und andere sensible Manifestationen beim IPS scheinen unter anderem durch eine verminderte striatale Selektion sensibler kortikostriataler Afferenzen aufgrund des Dopaminmangels in den Basalganglien bedingt zu sein. Weitere sensible Symptome sind eine verminderte haptische Diskrimination, eine beeinträchtigte propriozeptive und kinästhetische Wahrnehmung und erhöhte Schwellenwerte für die zeitliche Diskrimination sensibler Reize.[33,34] Wie häufig Schmerzen beim IPS ausschließlich durch zentrale, und wie häufig durch periphere Mechanismen, z.B. im Rahmen einer PNP, bedingt sind ist bislang nicht ausreichend untersucht.

Die **olfaktorische Dysfunktion** ist ein Frühsymptom, welches den übrigen Manifestationen der Krankheit oft vorauseilt. Eine europäische Studie erhob Riechstörungen bei 97% einer Gruppe mit klinisch diagnostiziertem IPS.[5]

Die häufigsten **psychiatrischen Veränderungen** sind Depressionen und Psychosen und treten bei bis zu 50% der Patienten auf.[35]

Zu den **kognitiven Symptomen** zählt eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen. 60% der Parkinsonpatienten entwickeln innerhalb von 12 Jahren nach der Diagnose eine Demenz.[35]

Eine häufige **Schlafstörung**, die den motorischen Symptomen vorausgehen kann, stellt die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) dar, die sich durch Schlagen, Schreien oder Aufspringen während der Schlafphase auszeichnet. Weitere Schlafstörungen bei IPS sind das Restless Legs Syndrom (RLS) und die Periodic Limb Movement Disorder (PLMD).[35]

Autonome Funktionsstörungen umfassen orthostatische Hypotension, Obstipation, Urininkontinenz oder -retention, erektile Dysfunktion, Vaginismus und abnormale Schweißsekretion. Manche dieser funktionellen Defizite sind mit PNP assoziiert[36], was die Frage eines peripheren Ursprungs, auch bei IPS-Patienten, aufwirft.

1.4.4.4 Erweiterte Diagnosemethoden

Ein bestätigendes Diagnosekriterium stellt ein positiver Dopamin-Challenge-Test dar, bei dem nach einer standardisierten Verabreichung dopaminerger Substanzen (LD oder Apomorhphin) eine objektive Effekbeurteilung durch Ermittlung der UPDRS erfolgt. Von einem positiven Test wird ab einer 30% Verbesserung der UPDRS 3 gesprochen.[25]

Bildgebende Verfahren, sind bei Patienten mit nicht eindeutig zuordenbarer klinischer Symptomatik und zur Differentialdiagnostik der neurodegenerativen Parkinson-Syndrome notwendig, wobei zum Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen (Raumforderung, Normaldruckhydrocephalus, mikroangiopathische Veränderungen, ischämische Läsionen) mindestens einmal eine craniale Magnretresonanztomografie (cMRT) oder eine craniale Computertomografie (cCT) durchgeführt werden soll.[25,38] Nach anfänglichem Normalbefund treten bei IPS in späteren Krankheitsstadien Veränderungen auf, die nur schwer von altersabhängigen Normvarianten abgegrenzt werden können.[25]

Vor allem für die ätiologische Zuordnung in der Frühphase der Erkrankung ist eine Darstellung der dopaminergen Neurotransmission von Bedeutung.[25] Besonders die Einzel-Photonen-Emmisionscomputertomografie mit Ioflupan (FP-CIT-SPECT) hilft, mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 93%[37], einen essentiellen Tremor vom IPS zu unterscheiden, und hat eine hohe Bedeutung bei Vorliegen sehr gering ausgeprägter Parkinson-Syndrome oder zum Ausschluss eines medikamenteninduzierten Parkinson-Syndroms. [25]

1.4.5 Differentialdiagnosen

Eine Reihe von Kriterien weist im Zuge der Diagnostik auf das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms hin.

Dazu zählen anamnestische Hinweise, wie die Behandlung mit Neuroleptika, Lithium oder Valproat, ein nachgewiesener zerebraler Tumor oder Hydrocephalus communicans, wiederholte zerebrale ischämische Insulte, rezidivierende Schädelhirntraumen oder seltene Infektionen.

Warnsymptome für das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms sind das Nichtansprechen auf hohe LD-Dosen, frühzeitige, schwere, autonome Funktionsstörungen, ein positives Babinski-Zeichen, ein ausgeprägter Antekollis oder Retrocollis, eine deutliche Dysphagie oder Dysarthrie, eine supranukleäre vertikale Blickparese, früh auftretende posturale Instabilität oder Stürze, eine Apraxie, frühzeitige visuelle Halluzinationen und eine früh auftretende Demenz. Inwieweit für die vorzeitige posturale

Instabilität bei der Multisystematrophie (MSA) auch eine periphere Mitbeteiligung eine Rolle spielt, bleibt noch zu untersuchen.

Auch eine positive Familienanamnese bzw. eine positive Gentestung für Parkinsonkrankheit bei Verwandten ersten Grades sprechen für das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms.[25]

In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Kriterien den jeweiligen Differentialdiagnosen zugeordnet:

Hinweise auf medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom: zum Zeitpunkt der Erstmanifestation Behandlung mit o Neuroleptika/Reserpin o Kalziumantagonisten o Valproinsäure
Hydrocephalus communicans im cCT
Hinweise auf vaskulären Parkinsonismus: o ischämische Insulte mit o stufenweiser Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik
Hinweise auf posttraumatischen Parkinsonismus: Rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen
Hinweise auf postenzephalitischen Parkinsonismus: o Enzephalitis in der Vorgeschichte o Okulogyre Krisen
Intoxikationen
Hinweise auf psychogenes Parkinson-Syndrom: Remission über längere Perioden, klinische Symptomatik variabel
Hinweise auf MSA: o Frühzeitig auftretende autonome Störungen • orthostatische Hypotension • Synkopen • Impotenz oder verringerte genitale Empfindlichkeit • Urininkontinenz oder –retention • Anhidrose o Zerebelläre Zeichen o Positives Babinski-Zeichen
Hinweise auf PSP (Steele–Richardson-Olszewski-Syndrom): o Supranukleäre vertikale Blickparese o Frühe posturale Instabilität und Stürze o Ausgeprägter Retrocollis
Hinweise auf kortikobasale Degeneration: o Positives Babinski-Zeichen, Alien-Limb-Phänomen o Apraxie
Hinweise auf Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ (DLB): o Innerhalb des ersten Jahres Demenz mit Sprach- und Gedächtnisstörungen o Innerhalb des ersten Jahres fluktuierende visuelle Halluzinationen
Hinweise auf M. Wilson: o Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr o Hepatopathie

Tabelle 1.1: Differentialdiagnosen des IPS nach nach DGN-Leitlinien 2012[38]

1.4.6 Therapie

Eine symptomatische dopaminerge Therapie ist indiziert, sofern die motorischen Einschränkungen des IPS eine signifikante Beeinträchtigung in Beruf oder Alltag, eine soziale Beeinträchtigung oder eine Minderung der Lebensqualität mit sich bringen.[25]

Eine vor dem Eintreten dieser Kriterien beginnende Therapie erscheint folglich nur dann sinnvoll, wenn für ein Medikament eine Verzögerung der Krankheitsprogression gesichert ist. Die aktuelle Studienlage ergibt lediglich für Rasagilin Hinweise für eine mögliche Krankheitsverzögerung, insbesondere bei jüngeren Patienten in der Anfangsphase.[25] Allerdings ist diese Verzögerung lediglich für eine Therapie von 1mg/d, nicht aber für 2mg/d nachweisbar und das Ausmaß der Verzögerung bei frühzeitigem vs. 36 Wochen späterem Therapiebeginn, nach 18 Monaten Beobachtung, mit 1,7 Punkten des UPDRS-Gesamtscores relativ gering.[38,39] Von manchen Autoren wird altersunabhängig in der Anfangsphase der Erkrankung bei sehr milden Symptomen ein Therapiebeginn mit Rasagilin ev. in Kombination mit einem Dopaminagonisten (DA) empfohlen[25], andere Beobachter sehen eine zu geringe Evidenz für eine solche Empfehlung.[26]

Patienten unter 70 Jahren erhalten eine Monotherapie mit Non-Ergot-DA (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Piribedil), die bei Bedarf um eine zusätzliche Einnahme des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonisten Amantadin oder eines Monoaminooxidase-B (MAO-B)-Hemmers (Rasagilin oder Selegilin) erweitert werden kann. Ist eine Agonisten-Monotherapie bzw. eine Kombination mit MAO-B-Hemmern nicht ausreichend oder treten vor Erreichen einer ausreichenden Dosis nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf, so kommt auch in dieser Altersgruppe LD zum Einsatz, wobei hier eine Kombination aus Agonisten und LD angestrebt wird um Wirkfluktuationen und Dyskinesien möglichst lange hinauszuzögern.[25]

Bei Patienten über 70 Jahre oder multimorbiden Patienten wird eine LD-Monotherapie als First-Line-Therapie eingesetzt. Bei erforderlicher Dosissteigerung sollte zunächst die Monotherapie ausgereizt werden um erst danach symptomorientiert weitere Medikamente hinzuzufügen.[25]

Tabelle 1.2 bietet eine Übersicht über die Grundlagen der medikamentösen Parkinsontherapie:

<table>
<tr><td rowspan="4">○ < 70 und
○ keine wesentl. Komorbidität</td><td>Standard</td><td colspan="2">Monotherapie mit Non-Ergot-Agonisten</td><td rowspan="3">Überprüfung der Wirksamkeit</td><td>Wirksamkeit ausreichend</td><td>Erhaltungstherapie:
○ Monotherapie mit DA oder
○ Kombination LD + DA</td></tr>
<tr><td>schneller Therapieeffekt erwünscht</td><td>Beginn mit LD</td><td>(nach 4-6 Wochen)
○ Beginn mit Non-Ergot-Agonisten oder
○ Reduktion der LD Dosis</td><td>Wirksamkeit unzureichend</td><td>Überprüfung der Diagnose</td></tr>
<tr><td>milde Symptomatik</td><td colspan="2">Monotherapie mit MAO-B-Hemmer</td><td>Wirksamkeit ausreichend</td><td>Erhaltungstherapie: Monotherapie mit LD</td></tr>
<tr><td rowspan="2">○ > 70 oder
○ Multimorbidität</td><td>Standard</td><td colspan="2">Monotherapie mit LD</td><td rowspan="2">Überprüfung der Wirksamkeit</td><td rowspan="2">Wirksamkeit unzureichend</td><td rowspan="2">Überprüfung der Diagnose</td></tr>
<tr><td>milde Symptomatik</td><td colspan="2">Monotherapie mit LD</td></tr>
</table>

Tabelle 1.2: Grundlagen der medikamentösen Parkinsontherapie nach DGN-Leitlinien 2012[38]

Beim Auftreten von Wirkfluktuationen und Dyskinesien muss eine Anpassung der medikamentösen Therapie erfolgen. Hinweise dazu und zur Behandlung spezieller Symptome bei IPS, wie Tremor, Impulskontrollstörungen, Punding, Dopa-Dysregulationssyndrom, Psychosen, antidementive und antidepressive Therapie, Schlafstörungen sowie zur Pumpentherapie und tiefen Hirnstimulation bei IPS sind aktuellen Leitlinien[38] und Übersichtsarbeiten[5,25,26,35,51] zu entnehmen, da sie den Rahmen dieser Arbeit sprengen würden.

Zur **nichtmedikamentösen Therapie des IPS** zählen chirurgische Verfahren, Physio-, Logo- und Ergotherapie sowie Psycho- und Gesprächstherapie, die im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes zur Anwendung kommen können.

Die tiefe Hirnstimulation kommt bei ausgeprägten Off-Phasen, Dyskinesien, nicht medikamentös therapierbarem starken Tremor oder starken Nebenwirkungen der parkinsonspezifischen Medikamente zum Einsatz. Axiale Symptome sprechen nicht so gut auf diese Therapie an. Ein junges Alter und ein präoperativ gutes Ansprechen auf LD sind wichtige Voraussetzungen für den Erfolg der tiefen Hirnstimulation. Unter vielen möglichen Zielstrukturen erwies sich der dorsolaterale Anteil des Nucleus subthalamicus als effektivster Ort der Stimulation.[25] (Für eine schematische Darstellung der Veränderungen des Regelkreises der Basalganglien, siehe Abbildung 3).

Eine gezielte Physiotherapie kann sowohl motorische Symptome, wie Gangstörungen, Gleichgewichtsstörungen und Muskelschwäche, als auch nichtmotorische Symptome, wie

Depression, Apathie, Müdigkeit und Obstipation lindern. Außerdem wirkt sie den sekundären Auswirkungen der Immmobilität, wie dem erhöhten kardiovaskuläres Risiko und der Osteoporose entgegen.[25,40] Krafttraining verbessert die Muskelkraft und Kraftausdauer, führt zu Verbesserungen von Gangparametern und erhöht die Mobilität der Patienten. Aerobes Ausdauertraining, etwa Ergometertraining, erhöht die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max), hat jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf den motorischen Teil der UPDRS, Gleichgewichtsstörungen, nichtmotorische Symptome oder die Lebensqualität. Gleichgewichtstraining, besonders in Kombination mit Krafttraining, reduziert die Sturzneigung, verbessert die Gleichgewichtskontrolle, posturale Stabilität, funktionelle Reichweite und lindert vorhandenes Freezing.[40] Die Physiotherapie sollte auf einer genauen Untersuchung des Patienten beruhen und gezielt an vorhandenen Defiziten arbeiten. Das Schema in Abbildung 4 hilft, vorhandene Defizite einzuordnen und eine gezielte Therapie zu ermöglichen.

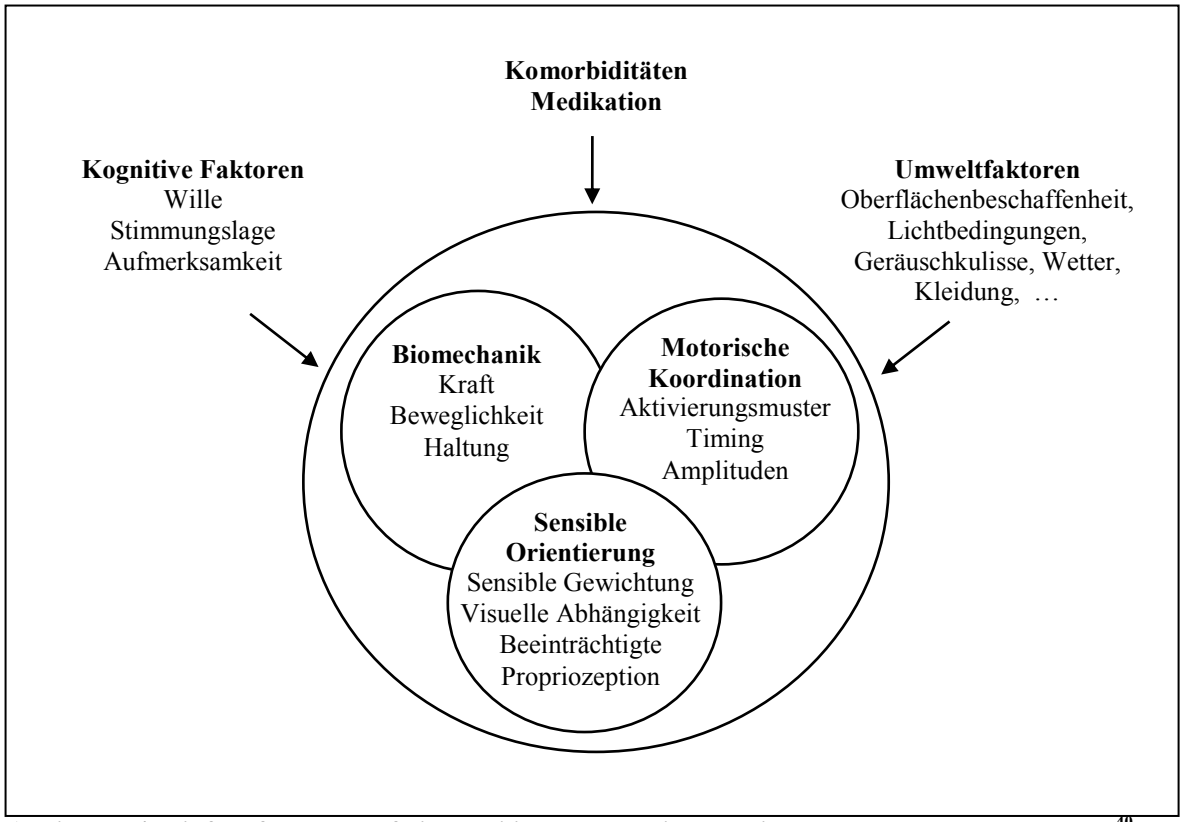


Abbildung 4: Einflussfaktoren auf die Mobilität von Parkinsonpatienten nach Van der Kolk et al.[40]

Auch Therapieformen, die die verschiedenen Komponenten der Physiotherapie in komplexen Bewegungsabläufen kombinieren, wie Tai Chi, Tanzen und sensomotorisches Beweglichkeitstraining, haben positive Auswirkungen auf Gangstörungen, die Gleichgewichtsregulation und die Fallneigung.[40] In ihrem Review von 2013 empfahlen Van der Kolk et al.[40] ein 30-minütiges herzfrequenzkontrolliertes, aerobes Ausdauertraining an ≥ 5 Tagen pro Woche zum Zeitpunkt optimaler medikamentöser

Einstellung, an ≥ 2 Tagen pro Woche Krafttraining mit Fokussierung der Kräftigung der Rumpf- und Hüftextensoren und Dehnungsübungen ≥ 10 Minuten mit Fokussierung der Flexoren, der axialen und cervikalen Muskeln. Außerdem sollte ein Gleichgewichtstraining bereits in frühen Krankheitsstadien begonnen werden.

Wie in Kapitel 1.4.4.3 beschrieben stellen Depressionen und Psychosen häufige Symptome bei Mb. Parkinson dar. Neben der medikamentösen Therapie erwies sich vor allem für die Behandlung von Depressionen und Angststörungen die kognitive Verhaltenstherapie als wirksam.[41] Auch Musiktherapie scheint bei Parkinsonerkrankung besonders wirksam zu sein.[42] Eine besonders wichtige Rolle bei der Versorgung von Parkinsonpatienten spielen deren Angehörige, die durch ihre psychische Unterstützung wesentlich zur positiven Bewältigung der Erkrankung beitragen.

1.4.7 Prognose

Da die motorischen Symptome des IPS gut auf die dopaminerge Medikation ansprechen, können viele Patienten über längere Zeit hinweg ohne erhebliche funktionelle Einschränkungen leben. Das Forschreiten des IPS hängt unter anderem vom Subtyp der Erkrankung ab, wobei der akinetisch-rigide Typ schneller voranschreitet als der tremordominante Typ.[26] Weitere, mit einer rascheren Progredienz motorischer Symptome assoziierte Faktoren sind ein höheres Alter bei Krankheitsbeginn, Komorbiditäten und ein herabgesetztes Ansprechen auf LD.[5]

15 Jahre nach Krankheitsbeginn sind bereits zwei Drittel der Patienten verstorben, wobei Ateminsuffizienz und Aspirationspneumonie die häufigsten Todesursachen darstellen.[8]

1.5 Polyneuropathie

1.5.1 Begriffsdefinition

Die Termini „Neuropathie“, „periphere Neuropathie“ sowie „Polyneuropathie“ werden in dieser Arbeit als Synonyme behandelt. Sie stellen die Bezeichnungen für ein sehr heterogenes Krankheitsbild dar, dessen systematische Einteilung im folgenden Abschnitt erläutert werden soll. Zur besseren Lesbarkeit wird für die beschriebenen Synonyme die Abkürzung PNP verwendet.

Zu den neuropathischen Erkrankungen zählen Erkrankungen der neuronalen Zellkörper (Neuronopathien) sowie der peripheren Fortsätze der Nervenzellen (periphere Neuropathien). Die peripheren Neuropathien können wiederum in Schädigungen der Axone (Axonopathien) und Schädigungen der Myelinscheide (Demyelinisierungen) unterteilt werden.[45]

1.5.2 Anatomische Klassifikation

Nervenfasern unterscheiden sich durch den Durchmesser und den Myelinisierungsgrad ihrer Axone. Tabelle 1.3 zeigt eine gängige Einteilung in sechs Fasertypen mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten und –qualitäten.

Fasertyp	Durchmesser (µm)	Myelinscheide	Leitungsgeschwindigkeit (m/s)	Fortgeleitete Qualität
A-α	15	Ja (dick)	70-120	Motorisch efferent (Skelettmuskeln), Muskelspindelefferenzen, Golgi-Sehnenorgan
A-ß	8	Ja	30-70	Hautafferenzen für Druck, Berührung (Tastsinn) und Vibration
A-χ	5	Ja	15-30	Motorisch efferent (Muskelspindeln)
A-δ	< 3	Ja (dünn)	12-30	Afferenzen für Temperatur und somatischen Schmerz
B	3	Ja (dünn)	3-15	Präganglionär sympathisch
C	1	Nein	0,5-2	Afferenzen für viszeralen Schmerz, postganglionär sympathisch

Tabelle 1.3: Durchmesser, Myelinisierungsgrad, Leitungsgeschwindigkeit und fortgeleitete Qualitäten von Nervenfasern nach Striebel[43] und Dullenkopf et al.[44]

Eine anatomische Klassifikation von Neuropathien beinhaltet die Bewertung der drei Kriterien Fasertyp, Schädigungsart und Verteilungsmuster der Schädigung:

Beim **Fasertyp** wird zwischen motorischen und sensiblen, somatischen und autonomen sowie großen und kleinen Nervenfasern unterschieden, wobei häufig eine Kombination mehrerer Faser-Subtypen betroffen ist.

Obwohl die meisten Neuropathien gemischt sensomotorisch sind, überschatten die sensiblen meist die motorischen Symptome. Sie treten auch oft früher auf als die motorischen Symptome, da die sensiblen Fasern eine höhere Anfälligkeit gegenüber metabolischen oder toxischen Einflüssen aufweisen.

Symptome autonomer Dysfunktionen treten seltener auf als jene sensibler Neuropathien. Dominieren die autonomen Symptome, stellen Diabetes mellitus (DM), Amyloidose und das Guillain-Barré-Syndrom (Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, AIDP) die häufigsten Ursachen dar.

Bei vielen PNP sind überwiegend kleine Nervenfasern betroffen, mit Schmerz als dominantem Symptom.[45]

Gemäß den geschädigten Strukturen der Nervenfasern wird, mittels pathologischer oder elektrophysiologischer Diagnostik, zwischen **Axonopathien** und **Demyelinisierungen** unterschieden.[45]

Als drittes Kriterium dient das **Verteilungsmuster** der Schädigung, wobei auf die Symmetrie, die distal-proximale Verteilung bzw. Längen-Abhängigkeit[45], segmentale Verteilung gemäß der Dermatome bzw. Kennmuskeln bestimmter Rückenmarkssegmente und auf ein fokales Auftreten geachtet wird.

1.5.3 Epidemiologie

Die Prävalenz peripherer Neuropathien wird auf 2% in der allgemeinen Bevölkerung und 8% bei über 55-jährigen Personen geschätzt.[45,46] DM stellt die häufigste Ursache für die Entwicklung einer PNP in westlichen Staaten dar, wobei die distal-symmetrische PNP überwiegt. Mit steigendem Patientenalter und erhöhter Krankheitsdauer steigt das Risiko an, sodass mehr als 50% der über 60 jährigen Diabetiker an einer PNP leiden.[47]
Global gesehen stellt Lepra durch häufiges Auftreten in Südostasien, Indien, Afrika, Zentral- und Südamerika die häufigste Ursache für die Entwicklung von PNP dar.[48]

1.5.4 Ätiologie

Die mannigfaltigen Ursachen für die Entwicklung lassen sich unterteilen in: **entzündlich-hyperergisch-toxische** (Borreliose, Diphterie, Botulismus, Lepra, virale Infektionen), **exogen- bzw. nutritiv-toxische** (Alkohol, Umweltgifte, Medikamente, Malnutrition und -absorption), **endokrin-metabolische** (Akromegalie, Hypothyreose, Gravidität, Urämie, DM), **hereditäre** (Porphyrie, primäre Amyloidose, hereditäre motorisch-sensible Neuropathie (HMSN) bzw. Charcot-Marie-Tooth (CMT), hereditäre sensible Neuropathie (HSN)), **vaskuläre incl. Kollagenosen** (obliterierende Gefäßerkrankungen, Rheumatoide Arthritis (RA), Panarteriitis, Churg-Strauss-Syndrom, Wegener-Granulomatose, Systemischer Lupus erythematodes (SLE), Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, Immunvaskulitis des PNS) und **paraneoplastische/paraproteinämische** (Karzinome, Sarkome, maligne Lymphome, Leukosen, multiples Myelom, Morbus Waldenström u.a.).[49]
Da in dieser Arbeit der Schwerpunkt auf distalen, symmetrischen PNP liegt, liefert Tabelle 1.4 eine übersichtliche Auflistung dafür infrage kommender Ätiologien.

Kategorie	Beispiele
Endokrinologisch	DM, Hypothyreoidismus, Hyperthyreoidismus, Akromegalie
Hämatologisch	Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), Amyloidose, Lymphom, osteosklerotisches Myelom, POEMS-Syndrom
Grunderkrankungen	Leberversagen, Nierenversagen, Vitamin-B12-Mangel
Vaskulitiden und Kollagenosen	Polyarteriitis nodosa, SLE, RA, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie
Infektiös	Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion, Syphilis, Borreliose
Toxisch	Alkohol, Medikamente, Arsen, Thallium, Quecksilber, Hexakarbone
Vererbt	HMSN

Tabelle 1.4 Einteilung der Ätiologien distaler, symmetrischer, sensomotorischer PNP[46]

Trotz umfassender Diagnostik mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, elektrophysiologischer Testung und Laboruntersuchungen können bei 18-26% der Fälle keine Ursachen gefunden werden.[46,50]

1.5.5 Symptome

Die Vielzahl an Symptomen kann in Positivsymptome, Negativsymptome sowie Symptome des ANS unterteilt werden:

Positivsymptome spiegeln abnormale, spontane nervale Aktivität wieder. Zu den motorischen Positivsymptomen zählen Muskelkrämpfe, Muskelzuckungen und Myokymien. Sensible Positivsymptome umfassen brennende oder blitzartig einschießende Schmerzen, Allodynie, Hyperästhesie sowie Kribbelparästhesien.[45]

Negativsymptome sind Ausdruck verminderter nervaler Aktivität. Schwäche, Fatigue und Atrophie stellen motorische Negativsymptome dar. Hypästhesie, ataktische und andere Gangstörungen, Thermhypästhesie und besonders nachts, durch den Ausfall visueller Afferenzen und die dadurch stärkeren Auswirkungen propriozeptiver Einschränkungen, aggravierte Gleichgewichtsstörungen zählen zu den sensiblen Negativsymptomen.[45]

Auf eine Beeinträchtigung autonomer Nerven lassen ein frühes Sättigungsgefühl, Blähungen, Obstipation, Diarrhoe, erektile Dysfunktion, Urininkontinenz, Hyper- oder Anhidrose, orthostatische Hypotension und trophische Veränderungen der Extremitäten, wie Haarverlust oder trockene Haut bei vasomotorischer Funktionsstörung, schließen.[45,46]

1.5.6 Diagnostik

Die lange Liste möglicher Ätiologien zeigt bereits, dass die Suche nach behandelbaren Ursachen einer vorliegenden PNP sehr aufwändig sein kann. Es ist daher von großem Nutzen, bereits bei Anamnese und klinischer Untersuchung nach einem durchdachten Schema vorzugehen um durch exakte Einordnung der peripheren Neuropathie die infrage kommenden Differentialdiagnosen auf ein Minimum zu reduzieren:

1.5.6.1 Klassifikation der Neuropathie

Bestimmung der anatomischen Verteilung:

Diese kann sehr hilfreich sein um eine gezielte Differentialdiagnose und eine diagnostische Strategie zu erstellen.

Die Hauptkategorien sind: (1) distale symmetrische PNP, (2) Polyradikulopathie, (3) Mononeuropathie, (4) Mononeuropathia multiplex und (5) fokale Wurzel-, Plexus- oder Nervenschäden.

Die **distale, symmetrische sensomotorische PNP** ist die häufigste Form der peripheren Neuropathie. Sensible Symptome und Schwäche treten in einem symmetrischen, distal beginnenden, „längenabhängigen“ Muster auf. „Länge“ meint in diesem Fall die Distanz zum Nervenzellkörper, also Spinalganglion oder Vorderhornzelle.[48] Die oft überwiegenden sensiblen Symptome beginnen in den Zehen und Fußsohlen, breiten sich mit Progression der Erkrankung nach proximal bis über die Knie aus und treten zu diesem Zeitpunkt auch in den Fingerspitzen auf. Die Schwäche der distalen Beinmuskeln betrifft anfänglich vor allem die Zehenheber und Fuß-Dorsalflexoren, wodurch der Fersengang erschwert ist. Die Achillessehnenreflexe (ASR) sind vermindert oder nicht auslösbar. Proximal lokalisierte Schwäche ist unüblich und sollte eher an eine Polyradikulopathie oder eine Beteiligung der Muskulatur denken lassen.[46,48]

Distale und proximale Neuropathien betreffen proximale und distale Nerven und können eine symmetrische, asymmetrische oder fleckige Verteilung aufweisen. Sind die Nervenwurzeln betroffen, spricht man von einer **Polyradikulopathie**, sind präganglionäre Strukturen mit betroffen, von einer **Polyradikuloneuropathie**. Im Unterschied zur distal symmetrischen PNP tritt ein Schwächegefühl oft in proximalen und teilweise auch in kranialen Muskeln auf. Sensible Störungen zeigen sich typischerweise im Bereich von Dermatomen.[46]

Fokale, asymmetrische Neuropathien betreffen einzelne oder mehrere Nervenwurzeln, Nervenplexus oder einzelne Nerven, wie den N. medianus im Bereich des Karpaltunnels, den N. ulnaris im Bereich des Sulcus n. ulnaris, den N. radialis im Bereich des Sulcus n. ulnaris, den N. cutaneus femoris lateralis in Form einer Meralgia paresthetica oder den N. peronaeus im Bereich des Kniegelenks. Neben Kompression, Einklemmung und Trauma können auch fokale Entzündungen, neoplastische Invasion oder Vaskulitiden ursächlich für dieses Verteilungsmuster sein. [46]

Schäden multipler, unabhängiger, peripherer Nerven werden als **Mononeuritis multiplex** bezeichnet. Häufig entwickeln sich diese Schäden akut, subakut oder schrittweise. [46]

Bestimmung der involvierten Nervenfasertypen:

Mittels Anamnese und klinischer Untersuchung können sensible und motorische Positiv- und Negativsymptome sowie Symptome autonomer Nervenfasern erhoben werden.

Besonderes Augenmerk wird auf die Unterscheidung von Qualitäten gelegt, die durch afferente, durchmesserstarke A-ß-Fasern (Propriozeption und Vibration) sowie kleine A-δ und C-Fasern (Schmerz und Temperatur) geleitet werden.

Isoliertes Auftreten motorischer Symptome kommt selten vor und hat häufig keine zugrunde liegende neurogene Ursache.

Neuropathien kleiner Nervenfasern, Small Fiber Neuropathies (SFN), können schwer zu diagnostizieren sein, da elektrophysiologische Untersuchungen oft normale Ergebnisse liefern. Hier liefern Hautbiopsien und die Testung autonomer Reflexe wichtige diagnostische Hinweise.[46]

Bestimmung der Beteiligung oberer Motoneurone:

Pyramidenbahnzeichen bei distalen, symmetrischen, sensiblen Symptomen deuten auf eine mit Vitamin-B12-Mangel assoziierte Myeloneuropathie hin. Seltenere Ursachen sind Kupfer-Mangel, Vitamin E-Mangel, HIV, Friedreich-Ataxie und eine Adrenomyeloneuropathie.

Wesentlich häufiger kommt jedoch eine Koexistenz einer PNP und einer Läsion des ZNS, wie z.B. eines zerebralen Insults oder einer zervikalen Myelopathie vor.[51]

Bestimmung des zeitlichen Verlaufs:

Die meisten Neuropathien treten allmählich auf und haben einen langsamen, Monate bis Jahre dauernden, progressiven oder chronischen Verlauf.

Akutes Auftreten innerhalb Stunden bis Tagen wird bei AIDP, akuter motorischer axonaler Neuropathie, Vaskulitis, Arsenvergiftung, Porphyrie und im Zuge von Chemotherapien mit Vincristin, Dapson oder Cisplatin beobachtet.[46]

Subakutes Auftreten innerhalb von Tagen bis Wochen zeigt sich bei Vitamin B12-Mangel, Alkoholabusus, Arsen- oder Thalliumvergiftungen, Infektionen mit HIV oder Borrelien, paraneoplastischem Syndrom oder bestimmten Medikamenten.[46]

Chronische, inflammatorische, demyelinisierende Polyradikuloneuropathien (CIDP), Porphyrie und Vaskulitiden zeigen zum Teil **rezidivierende Verläufe**.[51]

Bestimmung von Hinweisen auf hereditäre Ursachen:

In einer Studie mit Patienten die an einer PNP ohne erkennbare Ursache litten, wurde mittels Familienanamnese, klinischer und elektrophysiologischer Untersuchungen bei 25% mindestens ein Verwandter ersten Grades mit Zeichen einer PNP festgestellt.[52]

Eine positive Familienanamnese bezüglich PNP, eine chronische, sehr langsam progressive, distal betonte Schwäche mit Atrophie, geringen sensiblen Symptomen und Knochen-Deformitäten wie Hammerzehen oder Pes cavus deuten auf eine familiäre Ursache hin.[51] Bei der Familienanamnese genügt es nicht zu fragen, ob bei Verwandten ersten Grades Fälle von PNP aufgetreten seien. Vielmehr soll nach Fußproblemen, Fußschmerzen, Fußdeformitäten oder fußchirurgischen Operationen gefragt werden und eventuell eine kurze neuromuskuläre Untersuchung begleitender Familienmitglieder erfolgen.[46]

Rezidivierende Mononeuropathien durch Kompression lassen an eine sog. hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP) denken.[51]

1.5.6.2 Elektrophysiologische Testung

Die Ziele der Elektrophysiologischen Untersuchung sind die Bestätigung einer klinisch vermuteten PNP, der Ausschluss imitierender Erkrankungen, wie z.B. multipler lumbosakraler Polyradikulopathien, die Bestimmung des anatomischen Musters der Nervenbeteiligung und die Unterscheidung zwischen axonaler und demyelinisierender Schädigung, welche die weitere Diagnostik erleichtert. Weiters können die Chronizität und der Schweregrad der Erkrankung bestimmt werden. Um diese Aussagen treffen zu können, bedarf es Untersuchungen der Nervenleitung und einer Nadel-Elektromyografie (EMG).[46]

Elektroneurografie (ENG):

Die ENG provoziert durch supramaximale Reizung oberflächlicher Nerven über Hautelektroden zweierlei Antworten: sensible Nerven-Aktionspotentiale (SNAP) sowie Muskel-Aktionspotentiale (CMAP). Messgrößen sind Amplituden der SNAP und CMAP, NLG, Latenzzeiten zwischen Reizabgabe und Reizantwort an der Ableitelektrode und die zeitliche Dispersion zwischen den einzelnen, an der Ableitelektrode ankommenden Aktionspotentialen. Die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) lässt sich aus der Distanz zwischen proximaler und distaler Reizung, dividiert durch die Differenz der beiden Latenzzeiten, berechnen. Die zeitliche Dispersion kommt durch die unterschiedlichen NLG der Fasern eines Nervs zustande und kann an der Dauer des negativen Ausschlags der Reizantwort abgelesen werden. F-Wellen entstehen durch die periphere Reizung eines Nervs, die retrograde Weiterleitung des Reizes zum Axonhügel und die, ohne

Zwischenschaltung einer Synapse, folgende antegrade Erregung von α-Motoneuronen, die an der peripheren Ableitelektrode detektiert werden kann. F-Wellen ermöglichen somit, da der erzeugte Impuls ante- und retrograd über die gesamte Strecke der Nerven läuft, unspezifisch auch frühzeitige Veränderungen zu detektieren.

Das Auftreten multipler, monomorpher, meist zwischen CMAP und F-Welle auftretender A-Wellen stellt einen pathologischen Befund dar und kommt durch die retrograde Erregung beschädigter motorischer Nervenfasern zustande. Lediglich im N. tibialis können A-Wellen physiologischerweise auftreten. A-Wellen können im Zuge zahlreicher Nervenschädigungen vorkommen, besonders häufig bei AIDP und demyelinisierenden PNP.

H-Reflexe entstehen durch die afferente Leitung eines Reizes über sensible Nervenfasern, die monosynaptische Verschaltung und die efferente Reizweiterleitung über motorische Nervenfasern. Sie entsprechen den mittels Reflexhammer provozierbaren monosynaptischen Reflexen. Durch supramaximale Reizung sind sie unterdrückbar.[53] Die Normwerte mit oberen (ULN) und unteren (LLN) Grenzwerten werden anhand gesunder Vergleichspopulationen erstellt. Normalbefunde in der ENG schließen Neuropathien großer Nervenfasern weitgehend aus, wohingegen eine SFN durch diese Untersuchung nicht detektiert werden kann.[46,54]

Eine **primär axonale Schädigung** stellt den überwiegenden Anteil pathologischer Veränderungen bei PNP dar. Weniger Nervenfasern erreichen die Ableitelektrode, wodurch die Amplituden von SNAP und CMAP abnehmen. Da nur bei motorischen Nervenfasern am Muskel eine kollaterale Reinnervation erfolgen kann, nehmen besonders die Amplituden von SNAP linear zum Verlust der Axone ab. Ab einem Verlust von > 75 % der Nervenfasern eines Nervs kann es zu einem kompletten Verlust der Reizantwort kommen, wohingegen bei motorischen Nerven auch bei einem Verlust von > 75 % der Fasern noch CMAP detektiert werden können. Die verbleibenden Axone leiten mit gleich bleibender Geschwindigkeit, die NLG nimmt lediglich durch den Verlust durchmesserstarker Axone ab, wobei die distale Latenzzeit und die F-Wellen-Latenz selten > 125 % der ULN und die NLG kaum < 70 % der LNN beträgt.[45,46,54] Die zeitliche Dispersion ist bei axonalen Neuropathien kaum verändert.[54]

Multifokale Demyelinisierung führt zu eingeschränkter saltatorischer Erregungsleitung und konsekutiv verminderter Leitgeschwindigkeit betroffener Nervenfasern. In der ENG können verlängerte distale Latenzzeiten und F-Wellen-Latenzen, sowie niedrige NLG beobachtet werden, welche die schnellen Fasern repräsentieren. Eine erhöhte zeitliche

Dispersion, bedingt durch eine größerer Bandbreite an Leitgeschwindigkeiten als bei normalen Nerven, führt zur Phasenauslöschung zeitlich versetzter biphasischer Potentiale. Bei sensiblen Nervenfasern ist die Bandbreite an Leitgeschwindigkeiten größer und das Einzelpotential mit 1 Millisekunde kürzer, wodurch die Phasenauslöschung stärker wirksam ist als bei motorischen Fasern, und bei Demyelinisierung die Amplituden der SNAP deutlicher abnehmen. Am deutlichsten wird dies bei Messungen über lange Distanzen sichtbar. Es kann auch das Extrem eines kompletten Leitungsblocks auftreten. Zur Quantifizierung der zeitlichen Dispersion werden daher die robusteren motorischen Reizantworten verwendet. Die zeitliche Dispersion ist definiert durch die Dauer der negativen Wellen der CMAP. Bei leicht ausgeprägter Demyelinisierung können die Veränderungen so gering ausgeprägt sein, dass eine sichere Unterscheidung von primären axonalen Verlusten schwierig ist.[54]

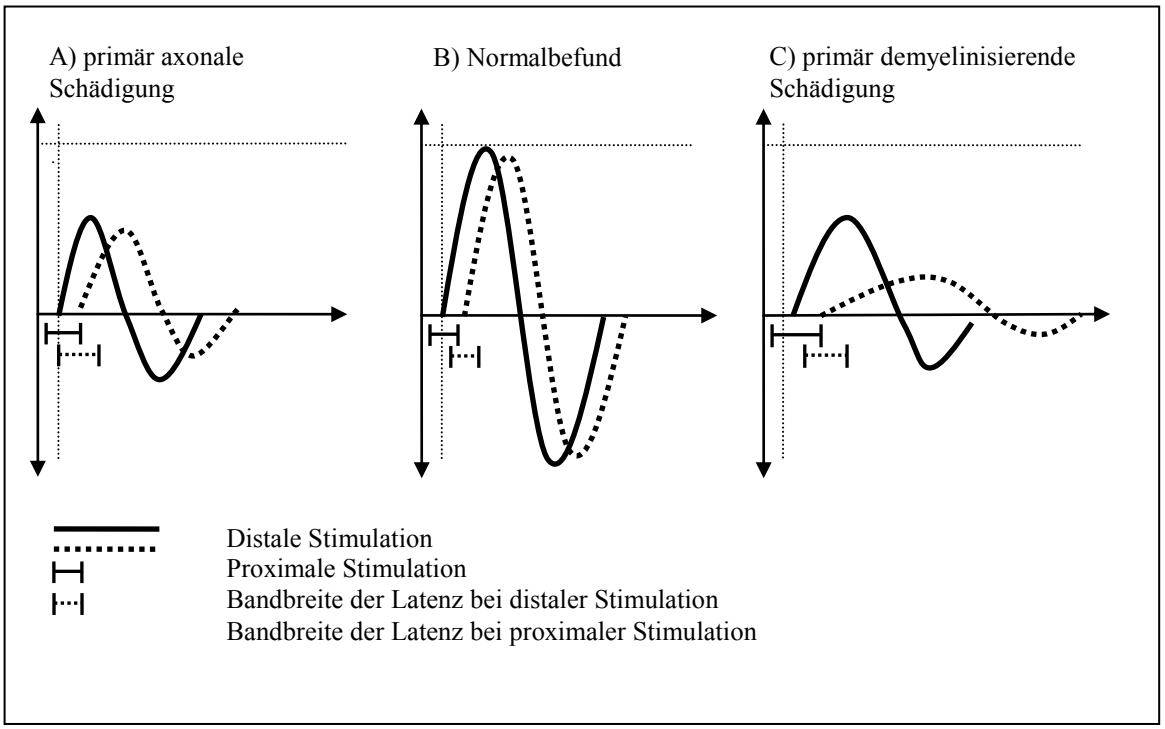


Abbildung 5: Stilisierter Vergleich der CMAP einer axonalen (A) und einer demyelinisierenden Neuropathie (C) mit einem normalen Befund einer ENG (B) nach Brownell et al.[54] Beim Normalbefund (B) zeigen sich kurze Latenzzeiten der CMAP sowohl nach distaler, als auch nach proximaler Nervenstimulation. Die zeitliche Dispersion ist gering und die CMAP–Amplitude nach proximaler Reizung ist nur geringfügig vermindert. Bei primär axonaler Schädigung (A) zeigen sich erhebliche Amplitudenverluste und nur gering verlängerte Latenzzeiten durch Verlust der am schnellsten leitenden Fasern. Die zeitliche Dispersion bleibt gleich zum Normalbefund, die CMAP-Amplitude der proximalen Stimulation ist durch die Phasenauslöschung etwas kleiner als bei distaler Stimulation. Bei primär demyelinisierender Schädigung (C) zeigen sich hohe Latenzzeiten bei proximaler und distaler Stimulation, bedingt durch die stark verminderte NLG. Die stark erhöhte zeitliche Dispersion und der teilweise Leitungsblock verursachen einen deutlichen Abfall der CMAP-Amplitude bei proximaler Stimulation mit einer verlängerten Dauer des negativen Peaks.

Abnormale zeitliche Dispersion oder fokale Leitungsblocks weisen eher auf eine erworbene demyelinisierende Neuropathie hin (z.B. CIDP), gleichmäßige Demyelinisierung spricht hingegen für einen hereditären Prozess (z.B. CMT).[46]

Deuten die elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse auf eine primär demyelinisierende Neuropathie hin, so engt sich die Auswahl möglicher Differentialdiagnosen deutlich ein:

Vererbt	**Erworben**
HMSN Typ 1A	AIDP
HMSN Typ 3	CIDP
Metachromatische Leukodystrophie	Monoklonale Gammopathie
Adrenomyeloneuropathie = Adrenoleukodystrophie	
Morbus Krabbe	

Tabelle 1.5: Ursachen demyelinisierender Neuropathien[46]

EMG:

Das Nadel-EMG ist weniger für die Bestimmung der Pathophysiologie eines neurogenen Prozesses als für die Lokalisation der peripheren Neuropathie und die Differenzierung zwischen neurogenen und myogenen Schädigungen essentiell.[8] Die elektrische Aktivität, welche durch eine in einen Muskel gestochene Nadelelektrode ermittelt wird, repräsentiert einen Teilbereich einer anatomischen motorischen Einheit.[54] Unter Ruhebedingungen ist der Muskel im Normalfall elektrisch stumm. Bei leichter Willküraktivität werden die Potentiale motorischer Einheiten gemessen und deren Amplitude, Dauer und Form bestimmt. Treten vermehrt Potentiale mit mehr als vier Phasen auf, wird von einer Polyphasie gesprochen. Sie gilt als Hinweis für eine neurogene oder myogene Schädigung. Bei maximaler Willküranspannung wird ein Interferenzmuster sichtbar, in welchem physiologischerweise einzelne Potentiale nicht mehr abgrenzbar sind.[8]

Eine Denervierung, also ein **Verlust des axonalen Kontaktes** zum Muskel, zeigt sich im EMG durch pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationspotentialen und positiven scharfen Wellen bei der Ruheableitung (siehe Abbildung 6).

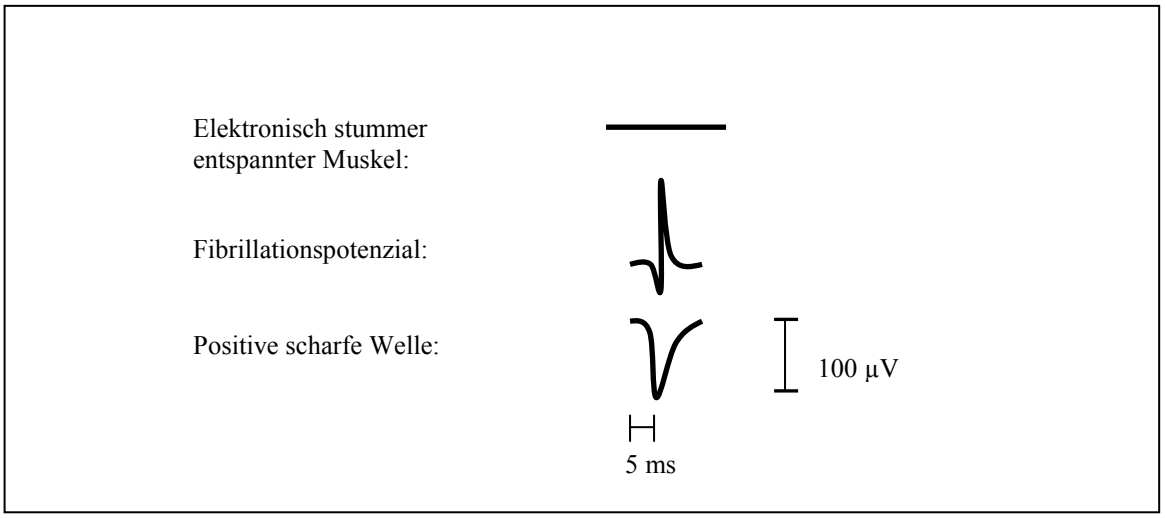


Abbildung 6: Stilisierte pathologische Spontanaktivität im EMG nach Masuhr et al.[8]

Bei leichter Willkürinnervation tritt eine Polyphasie auf und das Interferenzmuster bei maximaler Willküraktivität ist aufgrund einer verminderten Anzahl aktivierter motorischer Einheiten rarefiziert. Als Folge einer lange andauernden Denervierung beginnen aus den verbleibenden Nervenfasern Kollateralen auszusprossen um die verwaisten Muskelfasern zu reinnervieren. Dadurch kommt es zu einer Vergrößerung der motorischen Einheiten dieser Nervenfasern, also jener Muskelfasern, die von einem Axon versorgt werden. Diese zeigt sich in polyphasisch aufgesplitterten Potentialen mit hohen Amplituden im EMG.[54] Hält die Reinnervation mit der Denervierung Schritt, so treten wenige oder keine Fibrillationspotentiale auf.[46]

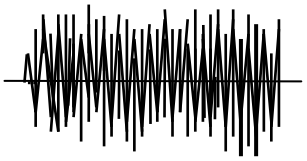
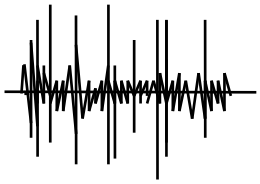
	Leichte Willküraktivität	Maximale Willküraktivität
Normalbefund		
Neuropathie		
Myopathie		

Abbildung 7: Stilisierter EMG-Normalbefund und EMG-Befunde bei neurogener und myogener Schädigung.[8] Bei Neuropathie zeigen sich polyphasisch aufgesplitterte Potentiale (mehr als vier Phasen) motorischer Einheiten bei leichter Willküraktivität sowie ein rarefiziertes Interferenzmuster bei maximaler Willküraktivität. Bei Myopathie zeigen sich polyphasische Potentiale mit verkürzter Potentialdauer bei leichter Willküraktivität sowie ein abnormal dichtes Interferenzmuster mit niedrigen Amplituden bei maximaler Willküraktivität.

Demyelinisierungen weisen im Nadel-EMG keine oder nur geringe Abnormalitäten auf. [46] Bei distal sensomotorischer PNP zeigen distale Muskeln deutlichere pathologische Befunde als proximale. Abnormalitäten in proximalen Muskeln weisen daher auf Polyradikulopathien oder multiple Mononeuropathien hin. [46]

1.5.6.3 Laboruntersuchungen

Zu den standardmäßig empfohlenen Laboruntersuchungen zählen ein Differentialblutbild, Nüchternglucose, Leber- und Nieren-Funktionsparameter, TSH oder Schilddrüsen-Funktionsparameter, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Serum-Vitamin B12 und eine Serum-Protein-Elektrophorese mit Immunofixation (IFE).[45,46]

Glucose, Vitamin B12 mit Homocystein (HCY)- und Methylmalonsäure (MMA)-Werten, sowie IFE weisen am häufigsten pathologische Werte auf.[46]

Der orale 2-Stunden-Glukosetoleranztest (oGTT) ist der Untersuchung von Nüchternglucose und HbA_{1c} hinsichtlich Sensitivität zur Erfassung von Frühstadien eines gestörten Glucose-Metabolismus überlegen.[55,56,57,58] Dies ist von erheblicher Bedeutung, da sich eine diabetische Neuropathie bereits vor einer etablierten Diagnose eines DM entwickeln kann.[46] Ein oGTT sollte daher bei Normalwerten der Nüchternglucose und des HbA_{1c} -Wertes durchgeführt werden.[45]

Erhöhte HCY- und MMA-Werte weisen bereits bei niedrig-normalen Vitamin B12-Werten auf einen Cobalamin-Mangel hin, wobei beachtet werden sollte, dass bei Hypothyreoidismus, Niereninsuffizienz und Hypovolämie ebenfalls erhöhte HCY- und MMA-Werte auftreten können.[46]

1.5.6.4 Weitere diagnostische Verfahren

Aufgrund mangelnder Evidenz für eine ausreichende Sensitivität und Spezifität gibt es keine generellen Empfehlungen für den Einsatz von **Nervenbiopsien** zur Diagnostik distaler, sensibler PNP. Bei Fällen ungeklärter Ätiologie mit untypischen elektrophysiologischen Untersuchungsergebnissen und bei rasch progredientem Verlauf ist diese Untersuchungsmethode in Betracht zu ziehen.[45,46]

Besonders für die Diagnose einer SFN kann die weniger invasive **Hautbiopsie** hilfreich sein, bei der die **intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD)** kleiner unmyelinisierter Nervenfasern in immunhistochemisch gefärbten Hautbiopsien von ca. 3mm Durchmesser ermittelt wird. Die hohe Spezifität erlaubt den Einsatz zur Verifikation einer Neuropathie, eine normale IENFD schließt, jedoch eine Neuropathie nicht aus.[45]

Quantitative sensorische Tests (QST) zur Ermittlung der Wahrnehmbarkeitsschwellen für Vibration, Wärme, Kälte und Schmerz sind den elektrophysiologischen Untersuchungen hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Vergleichbarkeit unterlegen.[45]

1.5.7 Therapie

Sind PNP mit systemischen Erkrankungen wie DM, Nierenversagen oder Schilddrüsenerkrankungen assoziiert, so stellt die Behandlung und Kontrolle der zugrunde liegenden Krankheit den vorrangigen therapeutischen Ansatz dar. Ebenso können Vitaminmängel oder die Exposition gegenüber Neurotoxinen behoben werden. In bestimmten Fällen immunmodulierter PNP, kann eine Immunsuppression indiziert sein.[46]

Da in vielen Fällen keine ätiologische Zuordnung erfolgen kann, beschränkt sich die Therapie oft auf symptomatische Maßnahmen:

Der neuropathische Schmerz, oft in Gestalt einer Allodynie bzw. Hyperalgesie[47], wird zumeist mit adjuvanten Analgetika behandelt, darunter Antikonvulsiva (Gabapentin oder Pregabalin) und Antidepressiva (Amitriptylin oder Duloxetin)[46]. Für Gabapentin, Pregabalin, Duloxetin, Amitriptylin und Nortriptylin existieren randomisiert-kontrollierte Studien, die ihre Wirksamkeit bei neuropathischem Schmerz belegen.[47,46] Parenteral applizierte Lokalanästhetika, wie Lidocain und Bupivacain, wirken bei akutem neuropathischen Schmerz. Topisch applizierte Lidocain-Pflaster, die sich bei

postherpetischer Neuralgie als wirksam herausgestellt haben, könnten auch bei neuropathischem Schmerz im Zuge einer PNP angewendet werden.[59] Langwirksame Opioide wie Methadon, langwirksames Oxycodon oder Morphin-Sulfat sollen bei unzureichender Wirksamkeit von Adjuvantien in Betracht gezogen werden.[47] Auch für die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzen existieren Studien.[47,60]

Ein neuer Therapieansatz um bereits geschädigte periphere Nerven zu regenerieren, der sich jedoch noch in der Entwicklungsphase befindet und bis zur erfolgreichen klinischen Anwendung noch zahlreiche Probleme zu bewältigen hat, ist die Implantation von Stammzellen, die einerseits durch die Expression von neurotrophen Wachstumsfaktoren in situ, andererseits durch die Differenzierung und das Einwachsen der Stammzellen in Zielgewebe, zur Regeneration von Nervengewebe führt.[61]

Walking, Schwimmen, Ergometertraining und andere Arten des Ausdauertrainings mit niedriger Intensität bewirken neben erhöhter Leistungsfähigkeit eine Optimierung des Körpergewichts, eine verbesserte Schmerztoleranz und einen positiven Effekt auf Blutglucose-Spiegel bei Diabetikern.[47]

Patienten mit signifikanter peripherer Neuropathie, einschließlich des Verlustes propriozeptiver Informationen und motorischer Neuropathie, profitieren von speziell angefertigten Orthesen. Diese verbessern die mediolaterale Stabilität der Sprunggelenke, gleichen eine beeinträchtigte Dorsalflexion des Fußes aus, gleichen eine Hyperextension in den Metacarpophalangealgelenken mit Flexion in den Interpahlangealgelenken aus oder unterstützen die beeinträchtigte Opposition der Finger. [47]

Weitere Hilfsmittel stellen Krücken, Gehstöcke, speziell angepasste Rollstühle, Greifhilfen[47] usw. dar, die den Patienten helfen den Alltag möglichst lange unabhängig und ohne funktionelle Einschränkungen zu bewältigen und aktiv am sozialen Leben teilzuhaben.

1.6 Studienlage zu PNP bei IPS

Nachdem die Krankeitsbilder IPS und PNP nun ausführlich beschrieben wurden, fasst das folgende Kapitel die bereits vorhandenen Studien zum Thema PNP bei IPS zusammen. Kapitel 1.6.2 erläutert bisher vermutete Pathomechanismen der Entwicklung von PNP bei IPS-Patienten. Dabei werden zunächst die vermuteten Einflüsse einer LD-Therapie und anschließend mögliche therapieunabhängige Pathomechanismen erläutert.

1.6.1 Zusammenfassung aktueller Studien

Besonders interessante Ergebnisse lieferten Toth et al. in einer 2010 veröffentlichen Studie[76], welche eine Gruppe mit 58 IPS Patienten, davon 86% mit LD-Exposition, mit einer 58 Personen umfassenden Kontrollgruppe verglich. Es wurde eine deutlich erhöhte Prävalenz von PNP (43% vs. 5%) bei Patienten mit IPS nachgewiesen. Parkinsonpatienten ohne LD-Exposition wiesen eine Prävalenz von nur 13 % auf. Weiters wurden höhere nüchtern-MMA- und HCY-Spiegel bei Parkinsonpatienten mit PNP gegenüber Parkinsonpatienten ohne PNP gezeigt. Korrelationen bestanden zwischen der kumulativen LD-Dosis, dem UPDRS-Score und dem nüchtern MMA–Spiegel einerseits sowie dem TCSS-Score andererseits. Die Odds Ratio für die Exposition gegenüber LD bei PNP-Parkinsonpatienten betrug 12.4. Da 86% der IPS Patienten bereits eine LD-Therapie erhalten hatten, waren die Fallzahlen dieser Studie für Parkinsonpatienten ohne erfolgte medikamentöse Therapie sehr klein, sodass keine sichere Aussage darüber getroffen werden konnte, ob die Korrelation des TCSS-Scores mit dem UPDRS-Score aufgrund der höheren kumulativen LD-Dosis bei fortgeschritteneren Krankheitsstadien, oder im Zuge des IPS ohne kausalen Einfluss der Therapie zustande kam.

Bereits in einer 2008 erschienenen Fall-Kontroll-Studie hatten Toth et al.[100] 34 Parkinsonpatienten, alle unter LD-Therapie, mit klinisch und elektrophysiologisch bestätigter, idiopathischer PNP (IPS-IPN) auf Vitamin B12-, HCY- und MMA-Spiegel, sowie auf bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer PNP untersucht. In zwei Kontrollgruppen wurden 22 Parkinsonpatienten ohne PNP (IPS-only) und 258 Patienten mit idiopathischer PNP ohne IPS (IPN) untersucht. Dabei wurden bei 94% der IPS-IPN Patienten, jedoch nur bei 10% der IPN Patienten erhöhte HCY- und MMA-Spiegel festgestellt. Die kumulative LD-Dosis sowie die MMA-Spiegel korrelierten mit dem Schweregrad der PNP, gemäß TCSS-Score.

Eine 2011 veröffentlichte Prävalenzstudie von Rajabally und Martey[81] untersuchte ebenfalls die Prävalenz von PNP in zwei Vergleichsgruppen zu je 37 Personen. Die erste Gruppe beinhaltete Parkinsonpatienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von 5.95 Jahren, die zweite Kontrollpatienten ohne IPS. Der Anteil der Patienten mit LD-Exposition in der ersten Gruppe wurde nicht explizit angegeben. Diese Studie ergab ebenfalls eine erhöhte Prävalenz von PNP in der IPS-Gruppe (37.8% vs. 8.1%), jedoch keine Korrelation des UENS-Scores mit dem Vitamin B12-Spiegel oder der kumulativen LD-Dosis. Eine im Zuge dieser Studie durchgeführte Fall-Kontroll-Analyse ergab hingegen signifikant niedrigere Vitamin B12-Spiegel bei IPS-PNP-Patienten gegenüber PNP-Patienten ohne

IPS. Auf eine mögliche Korrelation des UPDRS-Scores mit den Schweregraden der PNP wurde in dieser Studie nicht eingegangen. Die Aussagekraft dieser Arbeit wird durch die Tatsache abgeschwächt, dass als alleiniges Kriterium für die positive Diagnose einer PNP, ein cutoff score ≥ 5 von 42 des klinisch erhobenen UENS herangezogen wurde, und nur bei Zutreffen dieses Kriteriums elektrophysiologische Untersuchungen und eine Laboranalyse von Risikofaktoren durchgeführt wurden.

In einer 2011 fertig gestellten Dissertation untersuchte Ummi[89] 25 Parkinsonpatienten, die bislang keine Therapie erhalten hatten und 26 Parkinsonpatienten, die für mindestens drei Jahre mit ≥ 300 mg/d LD behandelt worden waren und eine mittlere LD-Dosis von 1181 mg pro Tag erhalten hatten. Dabei wurden bei 16.0 % der ersten und bei 19.2 % der zweiten, medikamentös therapierten Gruppe abnormale Ergebnisse der NLG beobachtet und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Laboranalysen der beiden Gruppen bezüglich HCY- und MMA-Spiegel, ergaben weder zwischen den beiden Gruppen, noch zwischen Patienten mit und ohne distal symmetrische PNP signifikante Unterschiede. In der medikamentös therapierten Gruppe lagen niedrigere Vitamin B12-Werte vor, die sich jedoch noch im Normbereich befanden. Mangels einer Kontrollgruppe können die in dieser Studie erhobenen Prävalenzen nur bedingt mit jener in einer gesunden Population verglichen werden, da in der verfügbaren Literatur zur Prävalenz von PNP in der Normalbevölkerung oft andere Methoden und Kriterien für die Diagnose verwendet wurden.

Eine im Juli 2013 veröffentlichte, multizentrische Studie von Ceravolo et al.[80] erhob in vier Vergleichsgruppen die Prävalenz von PNP. Dabei wurden 83 Parkinsonpatienten ohne LD-Exposition (NOLD), 103 Patienten mit einer weniger als drei Jahre dauernden LD-Exposition (SELD) und 144 Patienten mit einer länger als drei Jahre dauernden LD-Therapie (LELD) mit einer 137 Personen umfassenden Kontrollgruppe verglichen. Die Kontrollpersonen wurden aus dem sozialen Umfeld der Parkinsonpatienten rekrutiert, wobei zwar in der Krankengeschichte bestehende neurodegenerative Erkrankungen und Risikofaktoren ausgeschlossen, jedoch keine Angaben zu Untersuchungsmethoden bezüglich Ausschluss eines existierenden IPS gemacht wurden. Die Analyse ergab Prävalenzwerte von 4.82% bei NOLD, 6.80% bei SELD, 19.40% bei LELD und 8.76% in der Kontrollgruppe, mit axonaler, vorwiegend sensorischer Neuropathie. Weiters wurden Korrelationen möglicher Risikofaktoren mit dem Auftreten einer PNP untersucht, wobei weder Krankheitsdauer oder –Stadium, noch das Geschlecht einen Einfluss hatten. Das Alter der Patienten und eine länger als drei Jahre dauernde LD-Therapie wiesen jeweils

eine Odds Ratio von 1.08 bzw. 2.38 auf und scheinen somit die dominanten Risikofaktoren für die Entwicklung einer PNP darzustellen. Darüber hinaus konnten signifikant niedrigere Vitamin B12 Spiegel, und höhere HCY Spiegel bei Patienten mit PNP festgestellt werden. Eine 2013 veröffentlichte Studie von Mancini et al. [82] lieferte Aussagen zum Einfluss dopaminerger Therapie ohne LD. Sie verglich in drei Gruppen zu je 50 Probanden IPS-Patienten mit intestinaler LD-Therapie, mit oraler LD-Therapie und mit anderer dopaminerger Therapie. Eine elektrophysiologisch bestätigte PNP trat bei 28 % der intestinal und bei 20 % der oral mit LD therapierten Parkinsonpatienten auf. Parkinsonpatienten mit anderen dopaminergen Therapieformen wiesen nur zu 6 % eine PNP auf. Die tägliche LD-Dosis, Vitamin B12- und HCY-Spiegel wiesen zwischen Probanden mit und ohne PNP signifikante Unterschiede auf.

Weitere Unterstützung für die Theorie der durch LD induzierten PNP bei Parkinsonpatienten lieferte die Arbeit von Chovancova et al.[79] welche 23 Parkinsonpatienten unter dopaminerger Therapie untersuchte und bei 43.5% der Probanden eine klinisch sowie durch NLG und EMG überprüfte PNP ergab. In dieser Studie wurde weder eine Kontrollgruppe noch eine Gruppe ohne erfolgte dopaminerge Therapie untersucht. Interessant ist jedoch die Tatsache, dass neun der dreizehn Parkinsonpatienten, mit PNP, ein Braak-Stadium[93] 4, vergleichbar mit einem Hoehn und Yahr-Stadium 3-4, aufwiesen[79]. Dies könnte einerseits auf eine Korrelation der Schäden des PNS mit dem klinischen Stadium und der Dauer des IPS, andererseits aber auch auf einen Einfluss der Dauer der dopaminergen Therapie hinweisen. Auf Letzteres wurde jedoch in dieser Arbeit nicht eingegangen.

In einem Vergleich von 31 Parkinsonpatienten unter LD-Therapie mit 27 Kontrollpersonen konnten Müller et al.[62] signifikante Unterschiede zwischen den SNAP des Nervus suralis bei Parkinsonpatienten und Kontrollpersonen zeigen. Zwischen den beiden Gruppen fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied in den NLG. Signifikante Korrelationen bestanden zwischen dem HCY-Spiegel und den SNAP (R= -0.52) sowie den NLG (R= -0.47). Parkinsonpatienten mit erhöhtem HCY-Spiegel wiesen darüber hinaus ein signifikant schlechteres Vibrationsempfinden auf. Weiters fand sich eine Korrelation zwischen der täglichen LD-Zufuhr und dem HCY-Spiegel (R= 0.43). Da lediglich medikamentös therapierte Parkinsonpatienten untersucht wurden, konnte diese Arbeit keine Aussagen über den Einfluss des Krankheitsstadiums des IPS per se auf die Entwicklung einer PNP liefern.

In tiefer gehenden Untersuchungen betrachteten Nolano et al.[83] bei 21 Parkinsonpatienten die Korrelation der kumulativen LD-Exposition mit der Dichte von epidermalen Nervenfasern und Meissner Körperchen an Oberschenkeln und Fingerkuppen. Dabei konnte nur bei der Dichte der Meissner-Körperchen, die, ebenso wie NLG-Untersuchungen, große Nervenfasern repräsentieren, eine Korrelation sowohl mit der kumulativen LD-Exposition, als auch mit den UPDRS-Scores nachgewiesen werden. Nur bei den medikamentös therapierten Parkinsonpatienten waren Verluste der Meissner Körperchen festzustellen, wohingegen Verluste epidermaler Nervenfasern in beiden Gruppen erkennbar waren. In dieser Arbeit wurde jedoch weder eine Kontrollgruppe untersucht, noch eine Laboranalyse bzw. eine Suche nach möglichen, von IPS und LD unabhängigen, Ursachen durchgeführt.

Zwei Analysen versuchten, die Tendenz der bereits durchgeführten Prävalenzstudien, die eine LD-induzierte Entwicklung von PNP nahe legten, jedoch jeweils recht geringe Fallzahlen aufwiesen, in einer größeren Population zu bestätigen. In einem auf die Arbeit von Toth et al.[76] bezugnehmenden Kommentar beschrieben Montastruc et al.[90] eine Analyse der French Pharmaco Vigilance database (FPVD). Diese Datenbank hatte im Laufe von 25 Jahren 1110 Fallberichte unerwünschter Medikamentennebenwirkungen, mit Angaben zur Wahrscheinlichkeit einer Kausalität von Medikament und Nebenwirkung von „ausgeschlossen“ bis „sehr wahrscheinlich“, dokumentiert. Unter diesen Fallberichten fanden sich lediglich drei Fälle, bei denen es im Rahmen einer LD-Therapie zu einer PNP gekommen war. Die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen LD-Therapie und Nebenwirkung wurde in einem Fall mit „ausgeschlossen“, in den anderen beiden Fällen mit „zweifelhaft“ bezeichnet. Die Autoren zweifelten ob der, über 170000 Personen umfassenden, großen Patientenzahlen die von Toth et al. veröffentlichte hohe Prävalenz von LD-induzierter PNP an. Die Aussagekraft dieser Analyse ist aufgrund der Tatsache, dass die FPVD Ärzte verpflichtet hatte, „ernste“ oder „unerwartete“ Nebenwirkungen zu dokumentieren, und PNP unscheinbare, sich langsam entwickelnde Symptome aufweist, hinter jene prospektiv geplanter, epidemiologischer Studien zu reihen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Teodoro et al.[91], die in einem systematischen Review 79 randomisierte, placebokontrollierte Studien, welche Nebenwirkungen von am Markt erhältlichen Parkinsonmedikamenten ermittelt hatten, auf die Häufigkeit von „Neuropathie“, „Polyneuropathie“, „Mononeuropathie“ bzw. auf Symptome und klinische Zeichen einer PNP überprüften. Bei insgesamt 12543 Patienten, die nebst weiteren Medikamenten mit LD behandelt worden waren, konnte kein einziger Bericht einer PNP

und keine signifikante Differenz von PNP-assoziierten Symptomen zwischen LD-therapierten Gruppen und Placebogruppen gefunden werden. Die Autoren wiesen darauf hin, dass das niedrigere Durchschnittsalter und die geringe Komorbiditätsrate in Medikamentenstudien und die Tatsachen, dass lediglich sieben der untersuchten Studien ihre Patienten länger als 52 Wochen beobachteten und leichte sowie unerwartete Nebenwirkungen bei Medikamentenstudien leicht übersehen werden können, wesentlich zum bemerkenswerten Ergebnis des Reviews beigetragen hätten.

Müller et al.[63] konnten in ihrer 2011 veröffentlichten Arbeit einen moderaten Anstieg von NGF und STH 30 bzw. 60 Minuten nach Gabe von 200/50mg LD/Benserazid plus 40mg Domperidon bei 24 Parkinsonpatienten zeigen. Aufgrund der vermuteten neuroprotektiven Effekte von NGF und STH zweifelten die Autoren die Rolle von LD als Ursache für die axonale Degeneration bei Parkinsonpatienten an.

Weitere Arbeiten[84,85,86,87,88] beschäftigten sich überdies mit der Entwicklung von PNP bei duodenaler Infusion von LD-Carbidopa-Gel. Ein 2013 erschienener Review von Müller et al. fasste zusammen, dass bei den vorliegenden Studien zum Thema nach Beginn einer Therapie mit LD-Carbidopa-Intestinal-Gel nach einem Intervall von Wochen bis zu 3 Jahren zwei Arten von PNP aufgetreten waren: eine langsam progressive, sensorische, axonale PNP und, seltener, ein sich rasch manifestierender Subtyp, welcher der AIDP ähnelte und schwerwiegende Störungen verursachte. In den meisten Fällen wurden Vitamin B12-Mängel und erhöhte Serum-HCY-Werte, sowie zum Teil Vitamin B6- und Folsäure-Mängel beobachtet.[99]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es sich um eine Fragestellung handelt, an der in den letzten Jahren mit großem Interesse geforscht wurde, wobei lediglich in zwei Arbeiten[89,80] eine ausreichende Anzahl untherapierter Parkinsonpatienten auf Zeichen einer PNP untersucht wurde. Diese beiden Studien widersprechen sich jedoch in ihren Ergebnissen. Ummi[89] konnte ausschließlich signifikant höhere TCSS-Scores bei therapierten Parkinsonpatienten mit einem niedrigen Mittelwert von 2.23±2.96 nachweisen, ohne signifikante Unterschiede zwischen therapierten und untherapierten Parkinsonpatienten in den NLG- oder Labor-Untersuchungen zu zeigen. Mit zweifellos besserer Methodik und größeren Fallzahlen demonstrierten hingegen Ceravolo et al.[80] eine deutlich erhöhte Prävalenz von PNP bei langjähriger LD-Exposition, das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer PNP durch fortgeschrittenes Alter und langjährige LD-Therapie und niedrigere Vitamin B12- sowie höhere HCY-Spiegel bei Patienten mit PNP.

Bei genauer Betrachtung der zuletzt genannten Arbeit und Vergleich mit den Ergebnissen von Toth et al.[76], stellt sich die Frage, weshalb bei gleichen Diagnosekriterien für die distale symmetrische PNP gemäß England et al.[72], und bezüglich Alter und Krankheitsdauer annähernd identischer Gruppenbeschaffenheit die Gruppe LELD von Ceravolo et al.[80] im Vergleich zur Gruppe der Parkinsonpatienten bei Toth et al. eine dermaßen geringe Prävalenz für PNP aufweist. Interessanterweise zeichnete sich die Parkinsongruppe bei Toth et al. durch höhere UPDRS-Scores aus. Die kumulative LD-Dosis konnte mangels Angaben bei Ceravolo et al. nicht verglichen werden, die Odds Ratio für LD bei Toth et al. ist jedoch mit 12,4 deutlich höher als jene bei Ceravolo et al. mit 2,38.

Weiters fällt bei Ceravolo et al.[80] auf, dass bei Parkinsonpatienten der Gruppen NOLD und SELD sogar niedrigere Prävalenzen für PNP vorliegen, als in der Kontrollgruppe, was, abgesehen vom höheren Durchschnittsalter der Kontrollgruppe, paradoxerweise einen möglichen protektiven Effekt des IPS nahe legen würde. Außerdem wurde nicht dargelegt, durch welche Methoden ein mögliches IPS bei Probanden der Kontrollgruppe ausgeschlossen worden war.

1.6.2 Hypothesen zur Pathogenese von PNP bei IPS

In zahlreichen, in Kapitel 1.6.1 beschriebenen Arbeiten wird eine Korrelation der kumulativen LD-Einnahme mit dem Schweregrad von PNP beschrieben. Ein Erklärungsmodell liefert die Betrachtung von Abbildung 8: LD wird, besonders bei gleichzeitiger Gabe von Decarboxylaseinhibitoren, durch das Ezym COMT zu 3-O-Methyldopa (3-OMD) metabolisiert. Dabei gibt S-Adenosylmethionin eine Methylgruppe (CH_3) ab und wird zu S-Adenosyl-HCY, welches rasch zu HCY umgewandelt wird. Dieses HCY kann nun über die Methionin-Synthase remethylisiert werden, oder in einer von Vitamin B6 abhängigen Reaktion zu Cystein umgewandelt werden.[99]

Dabei kann es bei dauerhafter O-Methylierung von LD zu einer Erschöpfung der Vorräte an Methylgruppen kommen, die für die Detoxifikation durch Methylierung endogener und exogener Toxine benötigt werden.[64] Auch in vitro beobachtete zytotoxische Wirkungen von Cystein auf Nervenzellen und Gefäßendothelzellen wurden beschrieben.[99]

Die durch die Remethylierung von HCY über die Methionin-Synthase angedachte Entstehung eines Cobalaminmangels[85] scheint aufgrund der Tatsache, dass Cofaktoren von Enzymen in Reaktionen nicht verbraucht werden, nicht nachvollziehbar.

Auch eine Mangelernährung, ein Gewichtsverlust und eine intestinale Malabsorption bei duodenaler Applikation von LD-Carbidopa-Intestinal-Gel können einen Vitamin B-12-Mangel aggravieren.

Ein Cobalaminmangel kann auf verschiedene Arten zu Nervenschäden führen. Die verminderte Methylierung von HCY, führt zu einem unzureichenden Angebot an S-Adenosylmehtionin und damit auch zu einer verminderten Methylierung im ZNS, welches keine alternativen Reaktionen zur Remethylierung von HCY besitzt.[65] Methylierungsreaktionen im ZNS sind essentiell für die Synthese von Proteinen und Neurotransmittern im ZNS.[66] Die konsekutiv erhöhten HCY- und folglich Cystein-Spiegel können ihrerseits neurotoxische Wirkungen entfalten. Weiters wird auf diesem Wege die Synthese von Tetrahydrofolat (THF) beeinträchtigt, welches für die DNA-Synthese wesentlich ist.[67] Eine andere Theorie besagt, die beeinträchtigte Aktivität der cobalaminabhängigen Metylmalonat-CoA-Mutase (siehe Abbildung 51) führe zur Entstehung abnormaler Fettsäuren, die Myelinschäden zur folge hätten.[66] Darüberhinaus wurden bei chronischem Cobalaminmangel ein Anstieg des myelinschädigenden TNF-α und ein Abfall der neurotrophen Zytokine Epithelial Growth Factor (EGF) und Interleukin-6 (IL-6) im Liquor cerebrospinalis und im Serum beobachtet, was eine regualtrische Funktion des Cobalamins auf das Equilibrium von Cytokinen im ZNS nahe legt.[66]

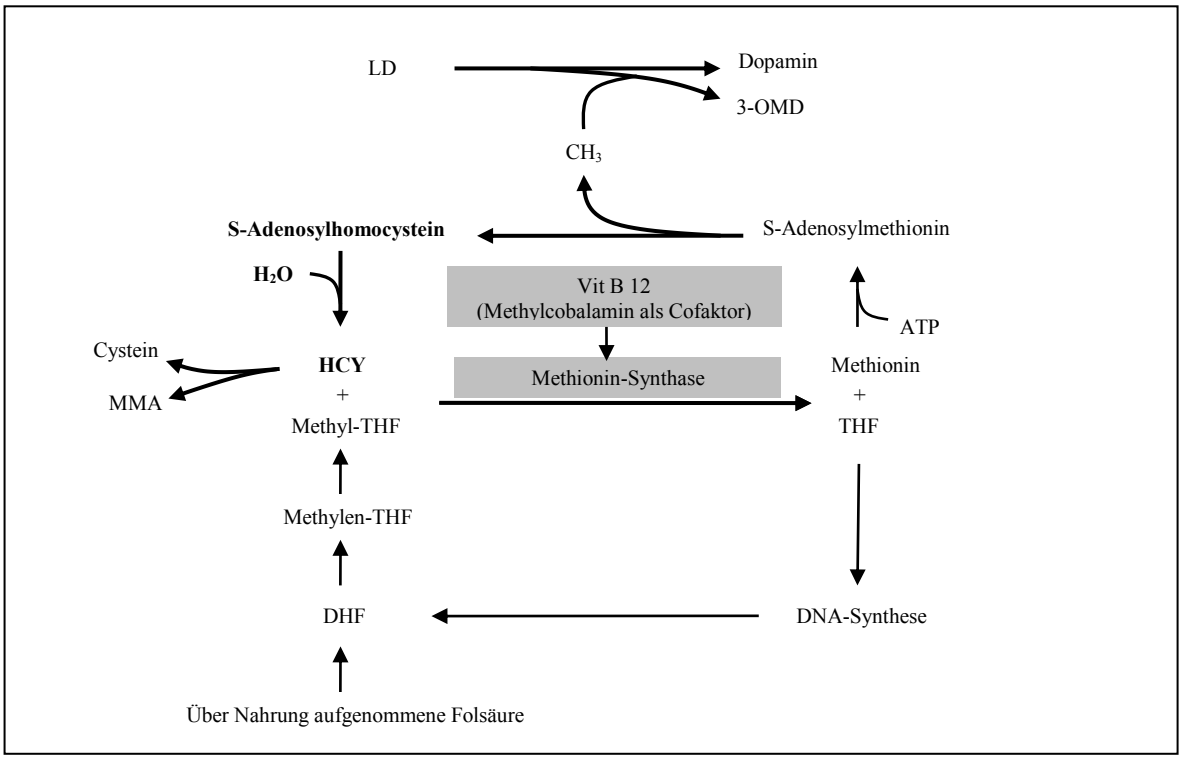


Abbildung 8: Schematisierte Darstellung der Methylierung von LD zu 3-OMD. Dargestellt nach Müller[99]. Durch die Übertragung einer Methylgruppe (CH_3) von S-Adenosylmethionin auf 3-O-Methyldopa kommt es zu einer vermehrten Bildung von HCY und einem Verbrauch der CH_3-Reserven. Die Remethylierung von HCY durch das Enzym Methionin-Synthase benötigt Methylcobalamin als Cofaktor.

Auch genetische Ursachen für die Schäden des PNS bei IPS wurden diskutiert. Taly et al. stellten bei Patienten mit juvenilem Parkinsonsyndrom elektrophysiologisch bestätigte Schäden des PNS fest.[68] Ohsawa et al. stellten bei acht von neun Patienten mit PARK2-Mutationen, verminderte Amplituden der suralen SNAP fest.[69] Auch Okuma et al. zeigten in einem Fallbericht das Auftreten einer sensorischen, axonalen peripheren Neuropathie bei einem Patienten mit PARK2-Mutation.[70] Die Vermutung, dass das Protein Parkin, welches durch die Ubiquinierung von missgefalteten Proteinen der neuronalen Degeneration entgegenwirkt, auch im PNS eine Rolle spielt, wurde durch die Arbeit von Hase et al. unterstützt. Dabei wurde mittels Immunoblot das Vorkommen des Parkin-Proteins im Axoplasma myelinisierter Fasern, im Zytoplasma und in der äußeren Membrann von Schwann Zellen bestätigt.[71] Durch die Rolle des Parkin-Proteins als Ubiquitin-Ligase ist es möglich, dass seine genetisch bedingte Veränderung durch Akkumulation eines zellschädigenden Substrates zur Entwicklung peripherer Nervenschäden beiträgt.

2 Probanden und Methoden

2.1 Ziel der Studie

Ziel dieser Querschnittstudie ist es, die Prävalenz und den Schweregrad distal symmetrischer PNP bei Patienten mit IPS ohne dopaminerge Therapie (De novo-IPS, DN-IPS-Gruppe), mit bereits laufender dopaminerger Therapie (Med-IPS-Gruppe) und bei einer gesunden Kontrollgruppe (Ko-Gruppe) zu vergleichen.

Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Prävalenz der PNP bei Patienten der DN-IPS-Gruppe, sowie auf eine mögliche Korrelation des PNP-Schweregrads mit dem IPS-Schweregrads gelegt.

2.1.1 Hauptzielgröße

Hauptzielgröße ist das Vorliegen einer PNP, welches bei jedem Patienten der drei Vergleichsgruppen überprüft wird. Die Diagnose PNP wird anhand der, in einem Report der American Academy of Neurology, der American Association of Electrodiagnostic Medicine, und der American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation veröffentlichen Kriterien für die Definition der distal symmetrischen PNP gestellt.[72] Die Diagnose basiert dabei auf dem Vorhandensein einer Kombination von neuropathischen Symptomen, verminderten ASR, verminderter distaler Sensibilität, verminderter distaler Muskelkraft bzw. Atrophie und abnormen Neurografiebefunden in ausreichender Ausprägung. Eine genaue Beschreibung der Kriterien wird in Kapitel 2.4.2.1 geliefert.

2.1.2 Nebenzielgrößen

Als Nebenzielgrößen wurden folgende Parameter festgelegt:

- Der Grad der Ausprägung der PNP mittels Utah Early Neuropathy Scale (UENS) und Toronto Clinical Scoring System (TCSS)
- Sofern die Diagnose einer PNP gestellt wurde, erfolgte die elektrophysiologisch unterstützte Differenzierung zwischen Axonschädigung und Myelinschädigung, zwischen symmetrischer, asymmetrischer und Schwerpunktpolyneuropathie und zwischen sensibler motorischer und gemischter PNP.
- UPDRS-Score bei Patienten mit IPS, sowie der Score der Subskala der UPDRS für Posturale Instabilität/Gangstörungen (PIGD-Subskala), die modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr und der erreichte Prozentsatz der modifizierten Schwab und England Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens
- Geschlecht der Probanden
- Alter der Probanden
- Einnahme parkinsonspezifischer Medikamente, wie LD-Präparate, DA, MAO-B-Hemmer, Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer, Anticholinergika sowie deren Kumulativdosis
- Einnahme möglicher PNP-fördernder Noxen: Metronidazol, Bortezomib, Linezolid, Arsen, Cis- bzw. Oxaliplatin, Pyridoxin, Nukleosidanaloga, Thalidomid
- Alkoholkonsum mit Bestimmung der täglich konsumierten Menge und der Dauer des Alkoholkonsums
- Weiters wurden folgende Laborparameter bestimmt: BSG, CRP, Differenzialblutbild inklusive MCV, Elektrolyte, Leberenzyme und –funktionstests, Nierenwerte mit Harnsäure und Kreatinin, TSH, Serumproteinelektrophorese, Nüchternglucose, HbA_{1c}, Transaminasen, CDT, Vitamine inklusive Vitamin B12, Folsäure, Nüchtern-MMA und –Hcy, ANA, Rheumafaktor
- Eine Familienanamnese bezüglich PNP
- Eine persönliche Anamnese bezüglich DM

2.1.3 Hypothesen

Wir nahmen an, dass:

1) DN- und Med-IPS-Patienten eine signifikant höhere Prävalenz distaler, symmetrischer PNP aufweisen als die Ko-Gruppe. Dies gilt sowohl für die PNP-Diagnosestellung gemäß der Definition für distal symmetrische PNP[72], als auch gemäß der Definition UENS ≥ 5.

2) Sich die Prävalenzen für distal symmetrische PNP zwischen den Gruppen DN-IPS und Med-IPS nicht signifikant unterscheiden, die Medikation durch DA also nicht zur Entwicklung von PNP beiträgt.
3) Signifikante Korelationen zwischen dem Schweregrad des IPS, repräsentiert durch UPDRS-Gesamtscore, Hoehn und Yahr Stadium, Schwab und England Skala sowie PIGD-Subskala, und dem PNP-Schweregrad, repräsentiert durch UENS und TCSS, bestehen.
4) IPS-Patienten mit PNP gegenüber IPS-Patienten ohne PNP signifikant höhere Werte der Parameter Parkinsondauer, UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4, UPDRS 1–4, PIGD-Subskala, Hoehn und Yahr Stadium und niedrigere Werte in der Schwab und England Skala aufweisen.
5) Kein signifikant häufigeres Auftreten und keine signifikanten Mittelwertunterschiede potentieller PNP-Risikofaktoren in einer der drei Vergleichsgruppen bestehen.

2.2 Studiendesign

Das Design der vorliegenden Arbeit entspricht einer Querschnittsstudie mit drei Vergleichsgruppen, bei der die Daten zu einem Messzeitpunkt erhoben, und kein zeitlicher Verlauf, sondern die Assoziationen von Risikofaktoren mit dem Auftreten und der Ausprägung einer Erkrankung betrachtet wurden.

2.3 Probanden

Im Rahmen der Arbeit wurden Parkinsonpatientinnen und -patienten mit und ohne Medikation eingeschlossen, die in den Jahren 2008 bis 2013 an der Universitätsklinik für Neurologie des Univ. Klinikum Graz untersucht und behandelt worden waren. Als gesunde Kontrollen wurden Patienten mit Kniegelenkserkrankungen untersucht, die von Mai bis September 2014 an der Klinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie des Univ. Klinikum Graz untersucht und behandelt wurden. Durch gleichmäßige Verteilung entsprechend der Nebenzielparameter Alter und Geschlecht, wurde in den drei Vergleichsgruppen Strukturgleichheit angestrebt.

Zunächst wurden nach erfolgter Zustimmung der Ethikkommission aus dem Krankenhaus-Informationssystem (KIS) des Klinikum Graz, MeDocs, anhand der Einschluss- und Ausschlusskriterien die geeigneten Patienten für die DN-IPS-Gruppe bestimmt. Diese sollte aus etwa 25 Patientinnen und Patienten bestehen. Die beiden anderen

Vergleichsgruppen sollten in der Anzahl der Patienten der ersten Gruppe angepasst werden. Somit war geplant im Rahmen der Studie insgesamt 75 Patienten zu untersuchen.

2.3.1 DN-IPS-Gruppe

Diese bestand aus Patienten bei denen ein IPS diagnostiziert und bis zur Untersuchung im Rahmen der Studie keine für IPS spezifische medikamentöse Therapie begonnen worden war. Eingeschlossen wurden Patienten mit, gemäß den diagnostischen Kriterien der UK Bank[1] diagnostiziertem, IPS. Die Diagnose wurde durch einen neurologischen Facharzt mit langjähriger Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von IPS gestellt.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- begonnene Medikation gegen IPS
- atypisches oder sekundäres Parkinson-Syndrom
- Nichtunterzeichnen der Einverständniserklärung
- mangelnde Einverständnisfähigkeit aufgrund kognitiver Störung oder psychiatrischer Erkrankung
- mangelnde Fähigkeit zur aktiven Mitarbeit

2.3.2 Med-IPS-Gruppe

Diese Gruppe enthielt Patienten bei denen ein IPS nach den gleichen Kriterien und vom selben Untersucher wie bei der DN-IPS-Gruppe diagnostiziert worden war und die bis zur Untersuchung im Rahmen der Studie bereits dopaminerg gegen IPS behandelt worden waren.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- atypisches oder sekundäres Parkinson-Syndrom
- Nichtunterzeichnen der Einverständniserklärung
- mangelnde Einverständnisfähigkeit aufgrund kognitiver Störung oder psychiatrischer Erkrankung
- mangelnde Fähigkeit zur aktiven Mitarbeit

2.3.3 Ko-Gruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus konsekutiven Patienten, die von Mai bis September 2014 an der Universitätsklinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie des LKH-Univ. Klinikum Graz im Zuge der anästhesiologischen Aufklärung und Voruntersuchung für eine Knie-Totalendoprothese in Behandlung waren. Für diese Patientengruppe wurden das Auftreten systematisch auftretender Störgrößen als

unwahrscheinlich und das Durchschnittsalter als den beiden IPS-Gruppen entsprechend angenommen.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- erfüllte British Brain Bank Criteria[1] für IPS, UPDRS 3 ≥ 5 Punkte
- bereits diagnostiziertes IPS
- andere Stammganglienerkrankung
- erhaltene dopaminerge Medikation
- Nichtunterzeichnen der Einverständniserklärung
- mangelnde Einverständnisfähigkeit aufgrund kognitiver Störung oder psychiatrischer Erkrankung
- mangelnde Fähigkeit zur aktiven Mitarbeit

2.4 Neurologische Untersuchung der Probanden

2.4.1 Staging des IPS

Die Diagnostik des IPS wurde in der Einleitung bereits beschrieben. Um das Stadium der Erkrankung zu beschreiben, insbesondere um in weiterer Folge Korrelationen zwischen dem Schweregrad des IPS und anderen Parametern untersuchen zu können, bedurfte es eines Stagings für das IPS.

Hierfür ist die UPDRS, gut geeignet. Sie basiert auf einem Fragebogen, den der Untersucher gemeinsam mit dem Patienten ausfüllt (Abschnitt I, II und IV), einer klinischen Untersuchung (Abschnitt III) und ist unterteilt in vier Teilabschnitte.

Abschnitt I umfasst die Bewertung kognitiver Funktionen, der Stimmung und des Verhaltens. Abschnitt II beurteilt die Aktivitäten des täglichen Lebens, die für On- und Off-Phasen getrennt ermittelt werden sollen, sofern solche Phasen bestehen. Abschnitt III besteht aus einer motorischen Untersuchung. Abschnitt IV beurteilt die Komplikationen die im Zuge einer Parkinsontherapie in der Woche vor der Untersuchung aufgetreten sind. Die Summe der Ergebnisse von Abschnitt I-IV reicht von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 199 (schwerste Beeinträchtigung).[73]

Anhand der Daten der vollständigen UPDRS-Untersuchung können zusätzlich weitere Subskalen erhoben werden, die für spezielle Fragestellungen relevant sind. Im Falle dieser Arbeit war dies eine Subskala für Posturale Instabilität/Gangstörungen, die PIGD-Subskala, welche die Punkte II.13: Fallen (unabhängig von Starre), II.14: Erstarren beim Gehen, II.15: Laufen, III.29: Gang und III.30: Haltungsinstabilität umfasst und ein Ergebnis zwischen 0 und 20 Punkten ergibt[74]. Die PIGD-Subskala wurde in dieser Arbeit

erhoben, da aufgrund der zugrunde liegenden Elemente der UPDRS eine Korrelation zwischen PIGD-Subskala und Krankheitsstadium der PNP angenommen wurde.

Des Weiteren kann eine modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr[75] durchgeführt werden, wobei eine Einteilung von Stadium 0 ohne Anzeichen der Erkrankung bis zu einem Stadium 5, bei dem der Patient ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig ist, vorgenommen wird.

Die modifizierte Schwab- und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens[75] reicht von 100%, bei völlig unabhängigen Personen, die sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen können und völlig gesund sind, bis zu 0% bei Personen, die bettlägerig sind, und deren vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasenentleerung und Stuhlentleerung ausgefallen sind.

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten, bei denen ein IPS diagnostiziert wurde, einer kompletten UPDRS-Untersuchung unterzogen, die Teilbereiche 1-4 auch separat berechnet und das Ergebnis der PIGD-Subskala berechnet. Auch die modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr und die modifizierte Schwab und England Skala wurden erhoben.

Ein Exemplar eines Untersuchungsbogens für die beschriebenen Beurteilungsskalen kann im Anhang eingesehen werden (siehe Kapitel 5.1).

Darüber hinaus wurde anamnestisch und durch Nachforschungen im KIS die Medikation der Patienten ermittelt. Speziell wurde auf möglicherweise neurotoxische Medikamente (siehe unter 2.1.2 Nebenzielgrößen) und eine dopaminerge Medikation geachtet. Sofern eine dopminerge Therapie vorlag, wurden die Kumulativdosis des jeweiligen Medikaments ermittelt und die Patienten der Med-IPS-Gruppe zugeordnet. Dazu wurde mittels Anamnese und durch Recherche in der Dokumentation des KIS die gesamte medikamentöse Therapie rekonstruiert. Für jeden Zeitraum einer bestimmten Dosierung wurde die Gesamtdosis errechnet. Alle Gesamtdosen bis zur studienspezifischen Untersuchung wurden sodann zur Kumulativdosis zusammengefasst.

Die hier geschilderten Untersuchungen wurden von einem neurologischen Facharzt mit langjähriger Erfahrung in der Diagnostik, des Stagings und der Behandlung des IPS gestellt.

2.4.2 PNP-Scores

Um im wissenschaftlichen Konsens vom Vorliegen einer PNP sprechen zu können, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die zwei in dieser Arbeit verwendeten Methoden werden im Folgenden vorgestellt.

Um den Ausprägungsgrad einer PNP zu quantifizieren, liegen verschiedene Scores vor. Die zwei im Zuge dieser Arbeit verwendeten Scores werden hier ebenfalls beschrieben. Die verwendeten Definitionen und Scores wurden unter anderem ausgewählt, damit die Ergebnisse mit bereits vorliegenden wichtigen Studien zum Thema PNP bei IPS, die in Kapitel 1.6.1 vorgestellt wurden, verglichen werden konnten.

2.4.2.1 Kriterien für die Definition der distal symmetrischen PNP

In einer Arbeit der American Academy of Neurology, der American Association of Electrodiagnostic Medicine und der American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation[72] wurde anhand eines systematischen Reviews vorhandener Literatur, die ein Peer-Review durchlaufen hatte, einer anschließenden Konsens-Findung eines 14-köpfigen Expertenkommitees und eines darauf folgenden Peer-Reviews der Zeitschrift *Neurology* eine Definition für das Vorliegen einer distalen symmetrischen PNP erstellt. Dabei wurden Kombinationen aus Symptomen, klinischen Untersuchungsergebnissen und elektrophysiologischer Diagnostik nach der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer distalen, symmetrischen PNP von der höchsten (++++) bis zur niedrigsten Wahrscheinlichkeit (+) geordnet.[72]

Neuropathische Symptome und Untersuchungsergebnisse müssen einen distalen Beginn ohne deutliche Seitendifferenz zeigen und dürfen nicht dem Versorgungsgebiet einzelner Nerven oder einzelner Dermatome folgen. Initial sind die Zehen oder Füße betroffen, wobei Symptome primär sensibel oder motorisch sein können.
Als neuropathische Symptome für die Definition gelten Taubheitsgefühl, Brennen, Kribbelparästhesien, Dysästhesien und Allodynie in den Füßen sowie distales Schwächegefühl bei primär motorischem Beginn. Wenn sensible Positivsymptome fehlen oder lediglich motorische Symptome auftreten, kann sich eine distale symmetrische PNP auch asymptomatisch präsentieren.[72]

Abgeschwächte ASR werden ab einem Alter über 65 Jahre auch ohne PNP beobachtet, weshalb dann nur eine fehlende Auslösbarkeit als pathologisch gewertet wird. Fokale Neuropathien und eine Radikulopathie des S1-Segments müssen jedoch ausgeschlossen werden.[72]

Als **verminderte distale Sensibilität** gelten in dieser Definition eine verminderte Sensibilität gegenüber Schmerzreizen, Wärme, Kälte, Vibration und eine eingeschränkte Propriozeption.

Als Zeichen einer **distalen Muskelschwäche** werden eine Schwäche der intrinsischen Fußmuskulatur, der Dorsalflexion der Zehen, sowie der Dorsalflexion des Fußes

angesehen. **Atrophiezeichen** inkludieren eine Atrophie der intrinischen Fußmuskulatur assoziierte Fußdeformitäten wie Hammerzehen oder einen Pes cavus.[72]

Die Autoren gaben für die **elektrophysiologische Unteruchung** Empfehlungen für die Untersuchung der NLG für verschiedene Zwecke an und unterstrichen, dass die Inklusion von ENG-Untersuchungen die Sensitivität der Diagnose wesentlich erhöht. Die alleinige Anwendung elektrophysiologischer Untersuchungen für die Diagnose einer PNP wurde nicht empfohlen, da die Sensitivität und die Spezifität dieser Methode dafür nicht ausreichen.

Für den Zweck der alleinigen Diagnose einer distalen, symmetrischen PNP wurde folgendes **vereinfachtes Protokoll**[72] empfohlen:

1. Motorische ENG-Untersuchung des N. suralis und des N. peronaeus unilateral. Wenn keine pathologischen Ergebnisse auftreten, sind keine weiteren Untersuchungen notwendig
2. Wenn unter 1. pathologische Ergebnisse auftreten, sollen sensible ENG-Untersuchungen des N. ulnaris, N. medianus und eine motorische ENG-Untersuchung des N. ulnaris an einer oberen Extremität und, nach Ermessen des Untersuchers, kontralateral eine sensible ENG-Untersuchung des N. suralis und eine motorische ENG-Untersuchung des N. tibialis durchgeführt werden.
3. Wenn bei einem der untersuchten Nerven keine Reizantwort abgeleitet werden kann, soll der Nerv zusätzlich an der kontralateralen Seite untersucht werden.
4. Wenn die Reizantwort bei motorischer ENG-Untersuchung des N. peronaeus fehlt, soll eine motorische ENG-Untersuchung des ipsilateralen N. tibialis durchgeführt werden.

Die EMG wurde nicht in die Empfehlungen eingeschlossen.

Die Diagnose einer **distalen, symmetrischen PNP im Rahmen klinischer Studien** soll nur gestellt werden, wenn die Kriterien für die höchste Wahrscheinlichkeit (++++), die in Tabelle 2.1 dargestellt sind, zutreffen[72].

Neuropathische Symptome	Verminderte (über 65 J. fehlende) ASR	Verminderte distale Sensibilität	Distale Muskelschwäche oder - atrophie	ENG*	Wahrscheinlichkeit einer PNP
Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Abnormal	++++
Keine	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Abnormal	++++
Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Keine	Abnormal	++++
Vorhanden	Vorhanden	Keine	Keine	Abnormal	++++
Vorhanden	Keine	Vorhanden	Keine	Abnormal	++++
Keine	Vorhanden	Keine	Vorhanden	Abnormal	+++
Vorhanden	Keine	Keine	Keine	Abnormal	+++
Keine	Keine	Keine	Keine	Abnormal	++
Keine	Vorhanden	Keine	Keine	Abnormal	++
Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Keine	Normal	++
Vorhanden**	Keine	Vorhanden**	Keine	Normal**	+

Tabelle 2.1: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer distalen, symmetrischen PNP nach England et al.[72] unter Zuhilfenahme von Symptomen, klinischen Untersuchungsergebnissen und elektrophysiologischen Untersuchungen. Für die Definition einer distalen symmetrischen PNP im Zuge einer klinischen Studie sollten die Kriterien oberhalb der ersten dick gezeichneten Linie, also die Wahrscheinlichkeit (++++), gegeben sein.
Ab einem Alter über 65 Jahre können die ASR auch ohne PNP regelrecht vermindert sein, weshalb dann nur fehlende ASR als pathologisch gelten.
* … Die Definition für eine abnormale elektrophysiologische Untersuchung ist im Text beschrieben.
**… Häufig bei sensibler SFN. Hier sind IENFD-Messungen in Hautbiopsien zur Diagnosestellung notwendig.

Für die **Durchführung epidemiologischer Studien** sehen die Autoren keine Notwendigkeit für elektrophysiologische Untersuchungen, was jedoch die Exaktheit der Diagnose reduziert. Die Kriterien, die für die empfohlene Wahrscheinlichkeit (mindestens ++) erfüllt sein müssen, werden in Tabelle 2.2 dargestellt.[72]

Neuropathische Symptome	Verminderte (über 65 J. fehlende) ASR	Verminderte distale Sensibilität	Distale Muskelschwäche oder - atrophie	ENG*	Wahrscheinlichkeit einer PNP
Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	*	++
Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden	Keine	*	++
Vorhanden**	Keine	Vorhanden**	Keine	*	+
Vorhanden	Keine	Keine	Keine	*	+
Keine	Vorhanden	Keine	Keine	*	+

Tabelle 2.2: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer distalen, symmetrischen PNP nach England et al.[72] unter Zuhilfenahme von Symptomen und klinischen Untersuchungsergebnissen ohne die Durchführung elektrophysiologischer Diagnostik. Für die Definition einer distalen, symmetrischen PNP im Zuge einer epidemiologischen Studie sollten zumindest die Kriterien oberhalb der ersten dick gezeichneten Linie, also die Wahrscheinlichkeit (++), gegeben sein.
Ab einem Alter über 65 Jahre können die ASR auch ohne PNP regelrecht vermindert sein, weshalb dann nur fehlende ASR als pathologisch gelten.
* … Eine ENG wird für epidemiologische Studien nicht durchgeführt.
**… Häufig bei sensibler SFN. Hier sind IENFD-Messungen in Hautbiopsien zur Diagnosestellung notwendig.

In dieser Studie wurde, um eine ausreichend exakte Diagnose und darüber hinaus eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Arbeiten, wie der von Toth et al. 2010 veröffentlichen Studie[76], zu erzielen, von der Diagnose einer distalen symmetrischen PNP

gesprochen, wenn die Kriterien für eine mit hoher Wahrscheinlichkeit (+++) vorliegende PNP erfüllt waren.

Schwachpunkte dieser Definition sind, dass aufgrund mangelhafter geeigneter Literatur zum Thema, die SFN, die sich oft nur durch Schmerzen und Taubheit in den Füßen äußert, nicht miterfasst wird.[72] Die Durchführung von Hautbiopsien bei der standardmäßigen Untersuchung auf eine PNP würde aber wohl auf wenig Gegenliebe bei den Patienten stoßen. Weiters ist anzumerken, dass von den 12 qualitativ verwertbaren und analysierten Arbeiten, zehn auf Untersuchungen der diabetischen, distalen, symmetrischen PNP basierten. Inwiefern von der diabetischen PNP auf die distale symmetrische PNP generalisiert werden kann, ist unklar.[72]

2.4.2.2 Utah Early Neuropathy Scale (UENS)

Eine weitere Möglichkeit Diagnosestellung einer PNP ist die, in einer Arbeit von Rajabally et al.[81] angewandte, willkürliche Festlegung eines Cutoff-Wertes von ≥ 5 von 42 Punkten der UENS, ab dem vom Vorliegen einer PNP gesprochen wird. Um auch die Ergebnisse dieser Arbeit mit den eigenen Ergebnissen vergleichen zu können, wird die Prävalenz der PNP in dieser Arbeit zusätzlich zur oben genannten Methode auch auf Basis der UENS berechnet. Weiters eignet sich die UENS gut, um den Ausprägungsgrad einer PNP zu bestimmen und Korrelationen mit anderen Parametern zu überprüfen.

Die UENS basiert auf neuropathischen Symptomen sowie klinischen Untersuchungsergebnissen und ist besonders gut geeignet, eine frühe sensible PNP mit Schädigung von Nervenfasern kleinen Durchmessers zu erkennen.[77] Für die Durchführung werden eine Sicherheitsnadel, ein 10 g-Monofilament und eine 128 Hz-Stimmgabel benötigt. Die Untersuchung beinhaltet die Beurteilung der Großzehendorsalflexion, der Schmerzwahrnehmung an sechs Arealen des Beines, des Vorliegens einer Allodynie/Hyperästhesie im Fuß, wie lange die Vibration einer 128 Hz-Stimmgabel wahrgenommen wird, des Lageempfindens der Großzehe und des ASR. Diese Tests werden jeweils beidseitig durchgeführt und ergeben einen Score von 0 bis 42 Punkten.[77] (Für eine detaillierte Beschreibung des Untersuchungsvorgangs siehe: Untersuchungsbogen, Kapitel 5.2 im Anhang.)

Ein Vorteil der UENS ist, dass 24 der 42 erreichbaren Punkte durch die Bestimmung der Schmerzwahrnehmung mittels Sicherheitsnadel vergeben werden. Da zu Beginn der Entwicklung einer PNP vor allem unmyelinisierte Fasern mit kleinem Durchmesser, dünn myelinisierte, schmerzleitende Fasern und autonome Fasern geschädigt werden, bringt der hohe Stellenwert der Schmerzwahrnehmung eine hohe Sensitivität der UENS in frühen

Krankheitsstadien mit sich, da Schmerzreize v.a. über unmyelinisierte C-Fasern und schwach myelninsierte A-δ-Fasern weitergeleitet werden. Weiters eignet sich die UENS gut zur Verlaufsbeobachtung, da v.a. der Verlust der Schmerzwahrnehmung in den sechs Regionen jedes Beines räumlich aufgelöst wird, und bei den folgenden Untersuchungen eine Pro- oder Regression überprüft werden kann. Für Neuropathien, bei denen motorische Symptome im Vordergrund stehen, ist die UENS gegenüber anderen Tests unterlegen.[77]

2.4.2.3 Toronto Clinical Scoring System (TCSS)

Eine zweite Möglichkeit, den Ausprägungsgrad einer distalen, symmetrischen PNP zu beurteilen stellt das TCSS dar. Es setzt sich aus der Erfragung typischer Symptome, der Untersuchung von ASR und PSR sowie der Untersuchung sensibler Störungen zusammen, und ermöglicht ein Ergebnis von 0 bis 19 Punkten. Die Patienten werden gefragt, ob sie stechende, brennende oder elektrisierende Schmerzen in den Füßen haben und ob sie ein Taubheitsgefühl, Kribbelparästhesien oder Schwächegefühl der unteren Extremitäten, ähnliche Symptome an den oberen Extremitäten oder eine Gangunsicherheit empfinden. Schließlich werden die ASR und die PSR getestet. Anschließend werden jeweils an den Großzehen das Schmerzempfinden mittels Sicherheitsnadel, das Temperaturempfinden, die Wahrnehmung leichter Berührungen und von Vibrationen mittels 128 Hz-Stimmgabel und das Lageempfinden der Großzehen überprüft. Für jede Qualität wird hier ein Punkt vergeben, lediglich für ASR und PSR werden bei abgeschwächter Auslösbarkeit ein Punkt, und bei Nichtauslösbarkeit zwei Punkte pro Seite pro Reflex vergeben.[78]

Das TCSS zeigt eine signifikant negative Korrelation mit der Dichte an myelinisierten Nervenfasern des N. suralis, sowie eine Korrelation mit elektrophysiologischen Untersuchungen der NLG. Der Test beinhaltet zwar Untersuchungen, die kleine, unmyelinisierte Fasern repräsentieren, wird jedoch deutlich von den Muskeleigenreflexen dominiert, die den Zustand großer, myelinisierter Fasern wiederspiegeln.[78]

2.4.3 Elektrophysiologische Untersuchung

Die Probanden aller drei Vergleichsgruppen wurden einer elektrophysiologischen Untersuchung unterzogen, die das von England et al. empfohlene vereinfachte Protokoll[72] zuzüglich einer EMG-Ableitung des M. tibialis anteriror umfasste. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

- Einseitige ENG-Beurteilung des N. peronaeus motorisch und des N. tibialis motorisch mit Beurteilung der Amplituden, der distal motorischen Latenzen, der NLG und der F-Wellen bzw möglicherweise vorliegenden A-Wellen.

- Beidseitige ENG-Beurteilung des N. suralis sensibel antidrom mit Beurteilung der Amplituden und NLG.
- EMG-Ableitung des M. tibialis anterior einseitig mittels Nadelelektroden mit Beurteilung von pathologischer Spontanaktivität, Willkürpotentialen und Interferenzmustern.

Sofern pathologische Ergebnisse auftraten, wurde die Diagnostik um folgende Schritte erweitert:

- Einseitige Beurteilung des N. medianus und des N. ulnaris motorisch mit Beurteilung der Amplituden, der distal motorischen Latenzen und der NLG.
- Einseitige Beurteilung des N. medianus und des N. ulnaris sensibel antidrom mit Beurteilung der Amplituden und NLG.

Sofern eine PNP festgestellt wurde, wurde ihr Typ differenziert.

Die Untersuchung wurde von erfahrenen, elektrophysiologisch versierten Ärzten und Ärztinnen der Univ. Klinik für Neurologie Graz durchgeführt, die bezüglich der Ergebnisse der klinischen Untersuchungen mittels UPDRS und PNP-Scores nicht informiert worden waren.

2.4.4 Erhebung potentieller Risikofaktoren

Im Rahmen einer ausführlichen Befragung des Patienten, einer Betrachtung der Krankengeschichte und der Bestimmung von Laborparametern wurden die Probanden auf potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer PNP untersucht.

Anamnestisch wurden das Vorliegen einer rheumatischen oder Autoimmunerkrankung, insbesondere von RA, Kollagenosen oder Vaskulitiden, stattgehabter und aktueller Infektionskrankheiten, eines bekannten DM oder anderer Stoffwechselerkrankungen, die Einnahme neurotoxischer Medikamente, die Einnahme von Vitaminpräparaten oder die Exposition gegenüber neurotoxischen Umweltgiften, ein täglicher Alkoholkonsum über 20 bzw. bei Männern 30 g/d, eine positive Familienanamnese hinsichtlich PNP, das Bestehen maligner Erkrankungen und eine stattgehabte Chemotherapie abgeklärt.

In den Laboranalysen wurden folgende Parameter bestimmt: CDT, BSG, CRP, Differentialblutbild, Elektrolyte, Bilirubin gesamt, AST = GOT, ALT = GPT, AP, GGT, CHE, LDH, Harnstoff, Kreatinin, GFR (berechnet nach CKD-EPI), TSH, Serum-Protein-Elektrophorese, Nüchternglucose, HbA_{1c}, Folsäure, Vitamin B12, HCY nüchtern, MMA nüchtern, ENA-Screening, ANA, RF (IgM).

2.4.5 Untersuchung gesunder Kontrollpersonen

Die Ko-Gruppe bestand aus Patienten, die an der Klinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie des LKH-Univ. Klinikum Graz eine Knie-Totalendoprothese erhielten. Diese wurden am Tag der Narkosetauglichkeitsuntersuchung, nach ausführlicher Aufklärung über die Studie (siehe im Anhang, Kapitel 5.3, Aufklärungsbogen) und der Einwilligung daran teilzunehmen, befragt und klinisch untersucht. Dabei wurde zusätzlich zur Anamnese und der klinischen Untersuchung, die bei den beiden IPS-Gruppen in identischer Weise durchgeführt wurde, der motorische Teil der UPDRS erhoben um eine Parkinsonsymptomatik auszuschließen. Ein Ergebnis der UPDRS 3 ≥ 5 Punkte wurde als Ausschlusskriterium definiert.

Am Tag der stationären Aufnahme, ein bis zwei Wochen nach der klinischen Untersuchung, wurde bei den Patienten die elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Am ersten postoperativen Tag erfolgte die Blutabnahme und die Bestimmung der unter 2.4.4 angeführten Laborwerte.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics 21 durchgeführt. Als Konfidenzniveau wurde ein Wert von 95 % gewählt. Bei fehlenden Werten wurden im Zuge der durchgeführten Tests ein paarweiser Fallausschluss bzw. ein Fallausschluss Test für Test angewandt.

2.5.1 Deskriptive Analyse der Vergleichsgruppen bei allen Probanden mit erfolgter klinischer Untersuchung

Zunächst erfolgte eine Deskription der drei Gruppen hinsichtlich der Anzahl der Probanden, dem Geschlechterverhältnis in den Gruppen, dem jeweiligen Durchschnittsalter, der IPS-Parameter Dauer der Parkinsonsymptomatik, UPDRS-Gesamtscore, PIGD-Subskala und Kumulativdosis eingenommener DA, der PNP-Parameter UENS-Score und TCSS-Score sowie der Prävalenz distaler, symmetrischer PNP. Inkludiert wurden in dieser ersten Analyse alle Probanden, die klinisch auf eine PNP untersucht worden waren, also auch jene bei denen keine elektrophysiologische Untersuchung erfolgt war. Dabei wurden bei stetigen Werten der Mittelwert ± die Standardabweichung sowie das Minimum und Maximum der Werte angegeben. Bei den kategorialen Merkmalen Geschlecht und PNP wurden die absolute Häufigkeit sowie der prozentuale Anteil berechnet.

Die Strukturgleichheit der Gruppen hinsichtlich Alter wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) und hinsichtlich Geschlecht mittels Kontingenztabelle und exaktem Test nach Fischer überprüft.

Die Mittelwerte der drei Gruppen für die Parameter Alter, Dauer der Parkinsonsymptomatik in Monaten, UPDRS-Gesamtscore, PIGD-Subskala, UENS-Score und TCSS-Score wurden mittels ANOVA und mit Mehrfachvergleichen nach Tamhane auf signifikante Unterschiede überprüft.

Ein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten distaler, symmetrischer PNP, definiert durch einen UENS-Score ≥ 5, zwischen den drei Vergleichsgruppen, wurde durch einen exakten Test nach Fisher überprüft.

Weiters wurden separat DN-IPS-Gruppe mit Ko-Gruppe, Med-IPS-Gruppe mit Ko-Gruppe und DN-IPS-Gruppe mit Med-IPS-Gruppe hinsichtlich der Häufigkeiten distaler, symmetrischer PNP mittels nach Yates korrigierten Chi²-Tests verglichen.

Die beiden IPS-Gruppen DN-IPS und Med-IPS wurden sodann zusammengefasst und mit der Ko-Gruppe hinsichtlich der Häufigkeiten distaler, symmetrischer PNP mittels nach Yates korrigierten Chi²-Tests verglichen.

2.5.2 Deskriptive Analyse der Vergleichsgruppen bei Probanden mit elektrophysiologischer Untersuchung

Die selben Analysen wie unter 2.5.1 wurden nun für jene Probanden durchgeführt, die eine elektrophysiologische Untersuchung und auf Basis der Definition nach England et al.[72] eine Untersuchung auf das Vorliegen einer PNP erhalten hatten.

2.5.3 Vergleich potentieller Risikofaktoren

Zwischen der DN-IPS-Gruppe und der Med-IPS-Gruppe wurden die Mittelwerte der potenziellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer PNP verglichen. Dazu wurden T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Die Gruppen DN-IPS und Med-IPS wurden sodann zu einer Gruppe zusammengefasst, die alle Parkinsonpatienten enthielt, und die Mittelwerte der gleichen Parameter mit jenen der Ko-Gruppe verglichen.

Die Häufungen der gleichen Parameter wurden auch zwischen den drei Vergleichsgruppen mit exakten Tests nach Fisher bzw. nach Yates korrigierten Chi²-Tests verglichen.

Nun wurden die Gruppen DN-IPS und Med-IPS zu einer Gruppe zusammengefasst, die alle IPS-Pattienten enthielt, und die die Häufungen der gleichen Parameter wie bei den beiden vorangegangenen Analysen verglichen.

2.5.4 Vergleich des IPS-Schweregrads zwischen Parkinsonpatienten mit und ohne PNP

Daraufhin wurde untersucht, ob Unterschiede des IPS-Schweregrads zwischen Parkinsonpatienten mit und ohne PNP vorlagen. Die Mittelwerte der Parameter Parkinsondauer, UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4, UPDRS 1–4 und PIGD-Subskala wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben zwischen den Probanden, die unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit eine, elektrophysiologisch überprüfte PNP aufwiesen und jenen, bei denen keine PNP festgestellt wurde, verglichen.

Unterschiede in der zentralen Tendenz der ordinalskalierten Parameter Hoehn und Yahr Stadium und Schwab und England Skala zwischen Fällen mit und ohne PNP wurden mit dem Mann-Whitney-Test überprüft.

2.5.5 Korrelationen

Sodann wurden für die Gesamtheit der Probanden nach Pearson die Korrelationen möglicher Risikofaktoren mit dem, durch UENS-Score und TCCS-Score quantifizierten, Schweregrad der peripheren Nervenschädigungen sowie mit den anderen Nebenzielgrößen untersucht. Für die modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr und die modifizierte Schwab und England Skala, welche ordinalskalierte Variablen darstellen, wurden die Korrelationen mittels Spearman-Rho berechnet.

Für jene Laborwerte, die signifikante Korrelationen mit IPS- oder PNP-Parametern aufwiesen, wurde dargestellt, wie oft sie sich außerhalb der Normgrenzen befanden.

2.5.6 Detaillierte Beschreibung aller aufgetretenen PNP und der assoziierten Risikofaktoren

Weiters wurden für jeden Probanden, bei dem eine PNP diagnostiziert worden war, die elektrophysiologische Klassifikation sowie die assoziierten anamnestisch erhobenen Risikofaktoren und erhobenen Laborwerte außerhalb der Normbereiche übersichtlich dargestellt.

Zusätzlich wurden zwischen den IPS-PNP-Patienten und den PNP-Patienten der Ko-Gruppe die Mittelwerte bzw. Häufigkeiten der Risikofaktoren mittels T-Test für unabhängige Stichproben und mit dem exakten Test nach Fisher verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Probanden

Von 58 in die Studie eingeschlossenen Probanden wurden 27 Personen in die DN-IPS-Gruppe eingeteilt. Bei zwei Personen konnte trotz erfolgter klinischer und elektrophysiologischer Untersuchungen aus terminlichen Gründen keine Bestimmung der studienspezifischen Laborparameter erfolgen. Somit bestand die DN-IPS-Gruppe aus 25 Patienten mit IPS, die keine dopaminerge Therapie erhalten hatten und bei denen alle geplanten Untersuchungen durchgeführt wurden.

Sieben Personen wurden in die Med-IPS-Gruppe eingeteilt, wobei bei einer Patientin aus terminlichen Gründen keine Bestimmung der studienspezifischen Laborparameter erfolgte. Die Med-IPS-Gruppe bestand damit aus sechs Patienten mit IPS, die bereits eine dopaminerge Therapie erhalten hatten, und bei denen alle geplanten Untersuchungen durchgeführt wurden.

23 Personen wurden in der Ko-Gruppe untersucht. Davon wurden 6 Patienten aufgrund eines erhöhten Wertes in der UPDRS 3 ausgeschlossen, bei 17 Personen ohne neurologische Vorerkrankung wurde somit eine Bestimmung der klinischen Polyneuropathiescores UENS und TCSS durchgeführt. Aufgrund terminlicher und organisatorischer Ursachen (bei zwei Patienten stand am Tag der stationären Aufnahme kein Zeitslot für eine elektrophysiologische Untersuchung zur Verfügung, bei vier weiteren konnte aufgrund organisatorischer Mängel kein Termin für eine elektrophysiologische Untersuchung vereinbart werden) konnte bei 6 Personen kein elektrophysiologisches Screening auf eine PNP durchgeführt werden, weshalb bei diesen Patienten auch auf die Bestimmung der studienspezifischen Laborparameter verzichtet wurde. Bei weiteren acht Personen der Ko-Gruppe wurden die Laborparameter aus organisatorischen Gründen unvollständig bestimmt, womit nur drei Personen ohne neurologische Vorerkrankungen das vollständige, im Studienprotokoll geplante Prozedere durchliefen.

Es ist zu erwähnen, dass das Ausscheiden von Probanden auf keiner bewussten Selektion beruhte und es somit zu keiner Stichprobenverzerrung, selection bias, kam. Der Untersucher, dem die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen bekannt waren, hatte keinen Einfluss auf das Ausscheiden der Probanden aus der Studie.

Weiters waren den Untersuchern, die die elektrophysiologischen Tests durchführten, die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen, die von einer anderen Person durchgeführt worden waren, nicht bekannt.

Abbildung 9 veranschaulicht die Aufteilung der Probanden auf die drei Vergleichsgruppen.

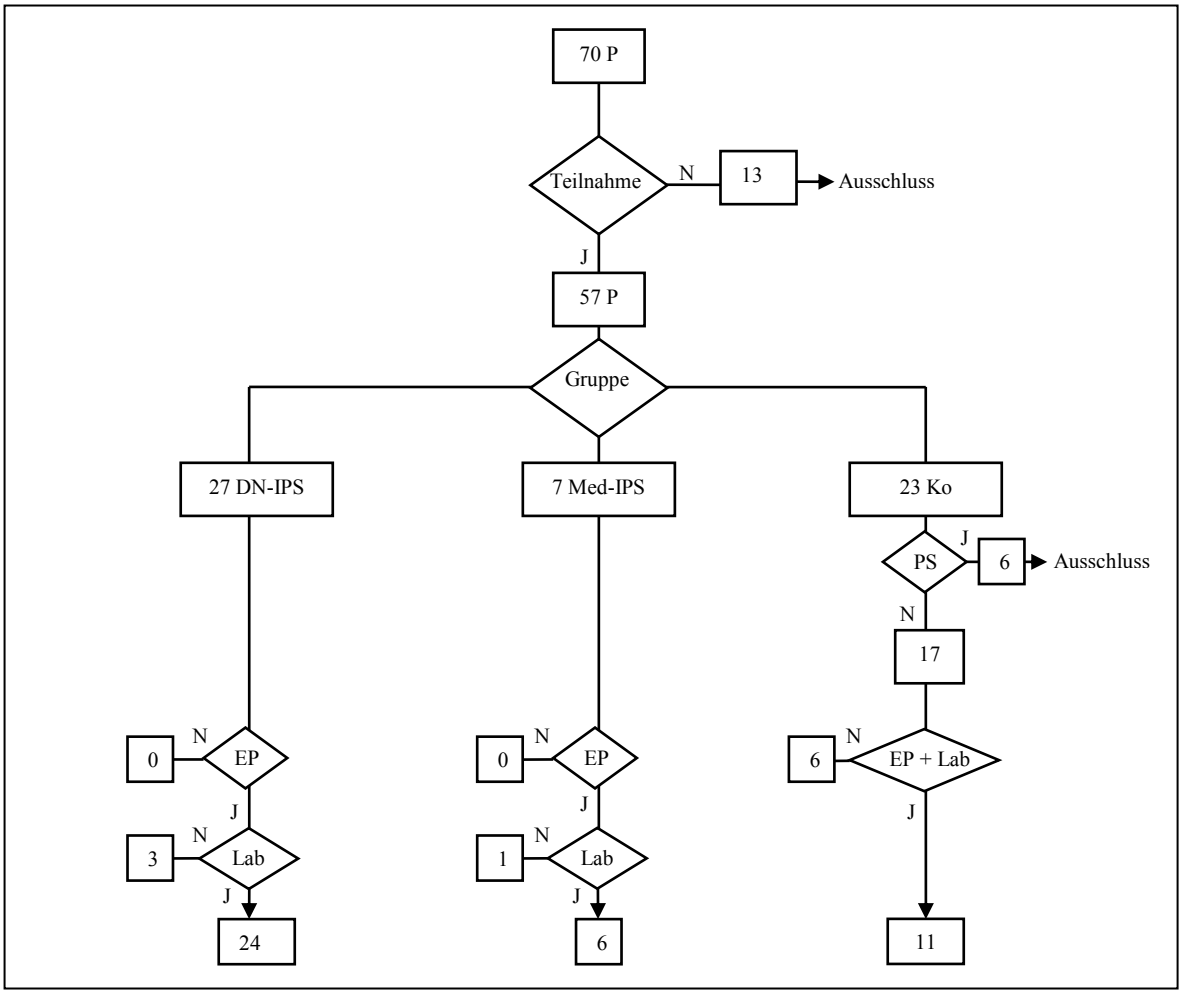


Abbildung 9: Flowchart, zur Veranschaulichung der drei Vergleichsgruppen, inklusive Dropout und erfolgter Untersuchungen. Parkinsonsymptomatik (PS), Elektrophysiologische Untersuchung (EP), Bestimmung der Laborparameter (Lab);

Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Kennwerte der Probanden. Auf die Auflistung der Laborwerte und weiterer Risikofaktoren wird aufgrund der Übersichtlichkeit verzichtet. Für aufgetretene PNP-Fälle werden diese in Tabelle 3.7 und Tabelle 3.8 genauer dargestellt.

Gruppe	ID	Initialien	Alter	Geschlecht	IPS-Dauer (Monate)	UPDRS 3	UPDRS-Gesamtscore	PIGD-Subskala	Hoehn und Y.	Schwab und E.	Medikamente				PNP		UENS	TCSS
											LD	DA	CH	NA	AAEM – Def.	UENS ≥ 5		
DN-IPS	1	B.E.	57	m	12	18	22	3	1,5	90					0	0	2	3
	2	B.M.	71	w	360	22	40	10	3,0	80					0	1	6	10
	3	B.O.	83	m	18	17	26		3,0	90					1	1	9	4
	4	E.N.	39	w	24	13	31	0	1,0	90					0	0	0	1
	5	H.A.	63	m	1	18	27	4	1,0	90					0	0	0	0
	6	K.K.	84	m	120	35	56	5	3,0	70					1	1	10	13
	7	K.R.	70	w	190	23	37	2	1,5	100					0	1	8	4
	8	L.S.	52	w	24	13	18	4	1,5	100					0	1	6	11
	9	L.W.	70	m	73	32	37	0	1,0	90					1	1	6	5
	10	M.G.	53	m	12	17	22	1	2,0	90					0	0	1	1
	11	M.G.	73	w	72	28	35	4	1,5	90					1	1	6	2
	12	M.W.	65	m	182	39	52	6	2,0	80					0	0	4	4
	13	M.R.	58	w	24	29	45	3	3,0	90					0	1	5	6
	14	N.L.	73	w	52	34	50	3	3,0	80					0	0	2	2
	15	O.A.	74	m	36	26	28	2	2,5	100					0	1	5	2
	16	P.J.	88	w	12	37	72	11	4,0	40					1	1	14	10
	17	P.J.	78	m	6	54	87	14	3,0	40					1	1	10	8
	18	P.C.	78	w	60	25	38	3	3,0	70					1	1	10	7
	19	P.E.	75	w	2	18	27	4	3,0	90					1	1	7	4
	20	R.S.	71	m	36	26	42	6	2,5	80					1	1	6	6
	21	R.K.	64	w	36	33	53	12	5,0	40					1	1	20	15
	22	S.L.	77	m	1	34	44			90					0	0	3	4
	23	S.H.	66	m	6	26	40	4	2,0	90					0	1	5	6
	24	T.A.	74	m	100	27	37	0	2,0	90					1	1	8	6
	25	W.H.	90	m	36	20	44	3	1,5	100					0	0	3	2
	26	W.F.	68	m	2	18	27	3	1,5	90					1	1	9	10
	27	W.A.	84	m	12	18	24	5	1,5	90					1	1	11	11
Med-IPS	1	F.M.	75	w	216	24	62		3,0	70	1	1	1	1	0	1	6	8
	2	H.E.	70	m	24	27	44	2	2,0	90		1			0	0	2	3
	3	K.H.	69	w	54	41	57	8	4,0	60	1	1			1	1	8	8
	4	K.N.	71	m	240	29	43	5	3,0	90		1			1	1	12	11
	5	L.H.	63	m	60	32	51	5	3,0	70		1			0	0	2	5
	6	O.R.	52	m	24	12	39	1	1,5	100		1			0	1	5	5
	7	R.H.	71	m	26	25	31	4	3,0	90		1			1	1	7	4
Ko	1	B.R.	72	w		1										0	2	4
	2	G.H.	74	m		1									1	1	7	7
	3	K.M.	78	w		2									0	0	2	3
	4	M.S.	54	w		0									1	1	17	7
	5	R.F.	65	m		0									0	0	4	4
	6	Z.A.	83	m		2									1	1	20	13
	7	S.E.	55	w		3									0	0	4	9
	8	B.L.	64	w		2									0	0	4	9
	9	D.S.	87	w		3									1	1	30	13
	10	G.M.	74	w		0									0	0	4	6
	11	H.E.	82	w		3										1	8	5

Gruppe	ID	Initialien	Alter	Geschlecht	IPS-Dauer (Monate)	UPDRS 3	UPDRS-Gesamtscore	PIGD-Subskala	Hoehn und Y.	Schwab und E.	Medikamente				PNP		UENS	TCSS
											LD	DA	CH	NA	AAEM – Def.	UENS ≥ 5		
	12	P.M.	68	w		4									0	0	4	4
	13	J.M.	64	w		4										0	2	4
	14	S.K.	71	m		1									0	0	0	3
	15	P.E.	83	w		4										1	8	6
	16	W.R.	54	w		2										0	0	1
	17	K.M.	74	w		3										0	4	3

Tabelle 3.1: Überblick der wichtigsten Charakteristika der Probanden, nach Vergleichsgruppen geordnet. AEMS - Def. bezeichnet die Diagnose einer distalen, symmetrischen PNP anhand der Definition der American Association of Electrodiagnostic Medicine und der American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation.[72] Levodopa … LD, Dopaminagonisten … DA, COMT-Hemmer … CH, NMDA-Rezeptor-Antagonist … NA;

3.2 Deskriptive Analyse der Vergleichsgruppen bei allen Probanden mit erfolgter klinischer Untersuchung

3.2.1 Charakteristika der drei Vergleichsgruppen

Tabelle 3.2 zeigt die deskriptive Analyse der drei Vergleichsgruppen, in welche alle Patienten eingeschlossen wurden, die einer klinischen Untersuchung unterzogen worden waren. Die DN-IPS-Gruppe bestand aus 27 Patienten, mit einem Durchschnittsalter von 70.30 Jahren. Die Med-IPS-Gruppe bestand aus 7 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 67.29 Jahren. In der Ko-Gruppe befanden sich 17 Patienten mit Durchschnittsalter von 70.71 Jahren. Die Gruppen wiesen hinsichtlich des Alters eine Strukturgleichheit auf ($F[2, 48] = 0.266$, $p = 0.767$).

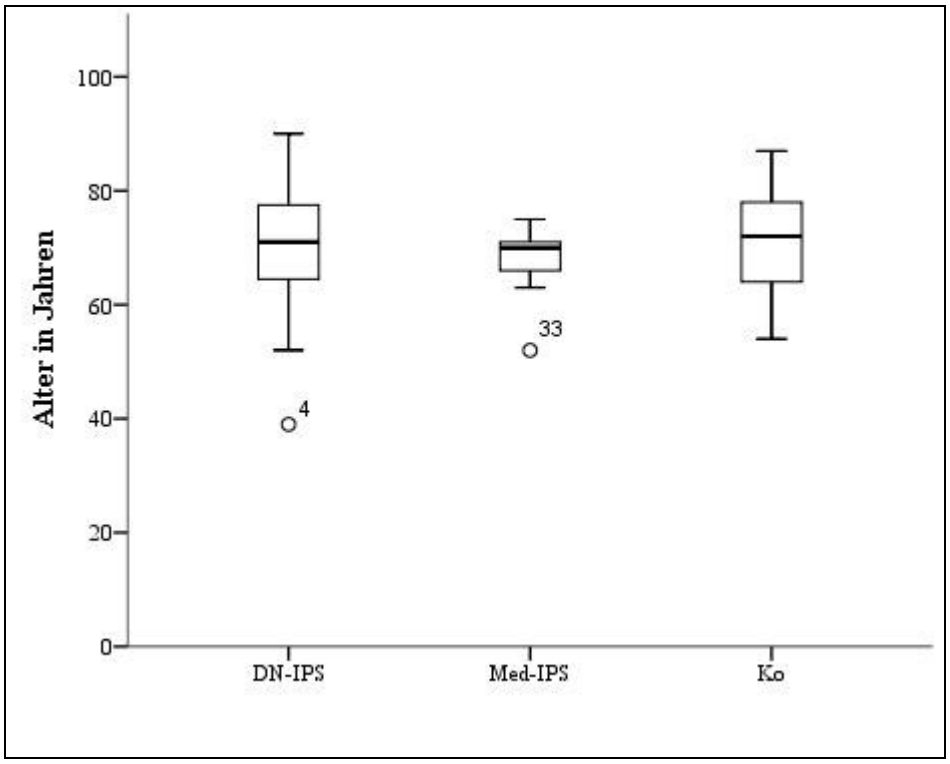


Abbildung 10: Boxplot der Altersverteilung in den drei Vergleichsgruppen bei Patienten mit klinischer Unteruchung. Strukturgleichheit der Vergleichsgruppen ($F[2, 48] = 0.266$, $p = 0.767$). 25%-, 50%- (Median) und 75%-Perzentil. Größter und kleinster, nicht-extremer Wert, ° … Ausreisser, * … extremer Wert;

Anders verhielt es sich für die Geschlechterverteilung innerhalb der drei Vergleichsgruppen: Wie in Tabelle 3.2 und in Abbildung 11 bereits ersichtlich, war der Anteil männlicher Probanden der DN-IPS-Gruppe, mit 59.3 %, und der Med-IPS-Gruppe, mit 71.4%, wesentlich höher als in der Ko-Gruppe, mit 23.5 %. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (DN-IPS $n = 16/27$ vs. Med-IPS $n = 5/7$ vs. Ko $n = 4/17$, $Fisher = 6.838$, $p = 0.032$).

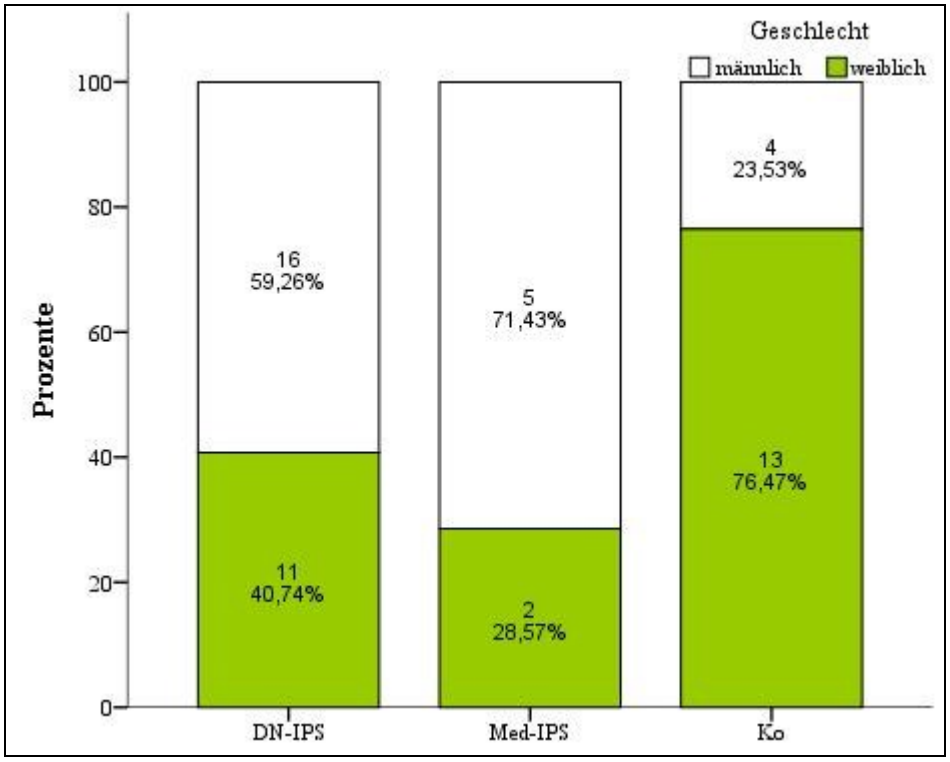


Abbildung 11: Geschlechterverteilung in den in den drei Vergleichsgruppen bei Patienten mit klinischer Unteruchung. Anzahl und prozentueller Anteil. Signifikant höherer Anteil weiblicher Probanden in Ko-Gruppe (DN-IPS n = 16/27 vs. Med-IPS n = 5/7 vs. Ko n = 4/17, *Fisher* = 6.838, p = 0.032).

	DN-IPS: (n = 27)	**Med-IPS: (n = 7)**	**Ko: (n = 17)**
Alter in Jahren	70.30 ± 11.69 (39 - 90)	67.29 ± 7.63 (52 -75)	70.71 ± 10.36 (54 -87)
Männlich/weiblich (% männlich)	16/11 (59.3 %)	5/2 (71.4 %)	4/13 (23.5 %)
Dauer der Parkinson-symptomatik (Monate)	55.89 ± 79.32 (1 – 360)	92.00 ± 94.30 (24 – 240)	-
UPDRS-Gesamtwert	39.30 ± 15.59 (18 – 87)	46.71 ± 10.69 (31 – 62)	-
PIGD-Subskala	4.48 ± 3.68 (0 – 14)	4.17 ± 2.48 (1 – 8)	-
Kumulativdosis DA (mg)	-	2564.71 ± 2838.66 (43 – 8444)	-
UENS	6.52 ± 4.42 (0 - 20)	6.00 ± 3.51 (2 – 12)	7.06 ± 8.01 (0-30)
TCSS	5.81 ± 3.98 (0 – 15)	6.29 ± 2.81 (3 – 11)	5.94 ± 3.418 (1 – 13)
Probanden mit /ohne PNP (UENS ≥ 5)	19/8 (70.3%)	5/2 (71.4%)	6/11 (35.3%)

Tabelle 3.2 Charakteristika der drei Vergleichsgruppen, bei denen auf Basis der klinischen Untersuchung der UENS die Prävalenz einer distalen symmetrischen PNP bestimmt wurde. Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum – Maximum).

3.2.2 Vergleich der Mittelwerte

Daraufhin wurden die Mittelwerte der drei Gruppen für die Parameter Alter (F[2, 48] = 0.266, p = 0.767), Dauer der Parkinsonsymptomatik in Monaten (F[1, 32] = 1.069, p = 0.309), UPDRS-Gesamtscore (F[1, 32] = 1.397, p = 0.246), PIGD-Subskala (F[1, 29] = 0.039, p = 0.845), UENS-Score (F[2, 48] = 0.093, p = 0.911) und TCSS-Score (F[2, 48] = 0.046, p = 0.955) auf signifikante Unterschiede überprüft. Es

ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Auch Mehrfachvergleiche nach Tamhane ergaben keine signifikanten Unterschiede.

3.2.3 Prävalenz von PNP in den Vergleichsgruppen

Die Prävalenz distal symmetrischer PNP, definiert durch einen UENS-Score ≥ 5, unterschied sich zwischen den drei Vergleichsgruppen deutlich. In der DN-IPS-Gruppe wiesen 70.3%, in der Med-IPS-Gruppe 71.4% und in der Ko-Gruppe nur 35.3% eine PNP auf. Die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant (DN-IPS n = 19/27 vs. Med-IPS n = 5/7 vs. Ko n = 6/17, *Fisher* = 5.597, p = 0.070).

Daraufhin wurde jede der drei Gruppen separat mit den beiden anderen verglichen. Die DN-IPS-Gruppe zeigte gegenüber der Ko-Gruppe eine signifikant höhere Prävalenz an PNP (DN-IPS n = 19/8 vs. Ko n = 6/11, *Chi² nach Yates* = 3.899, p = 0.048).

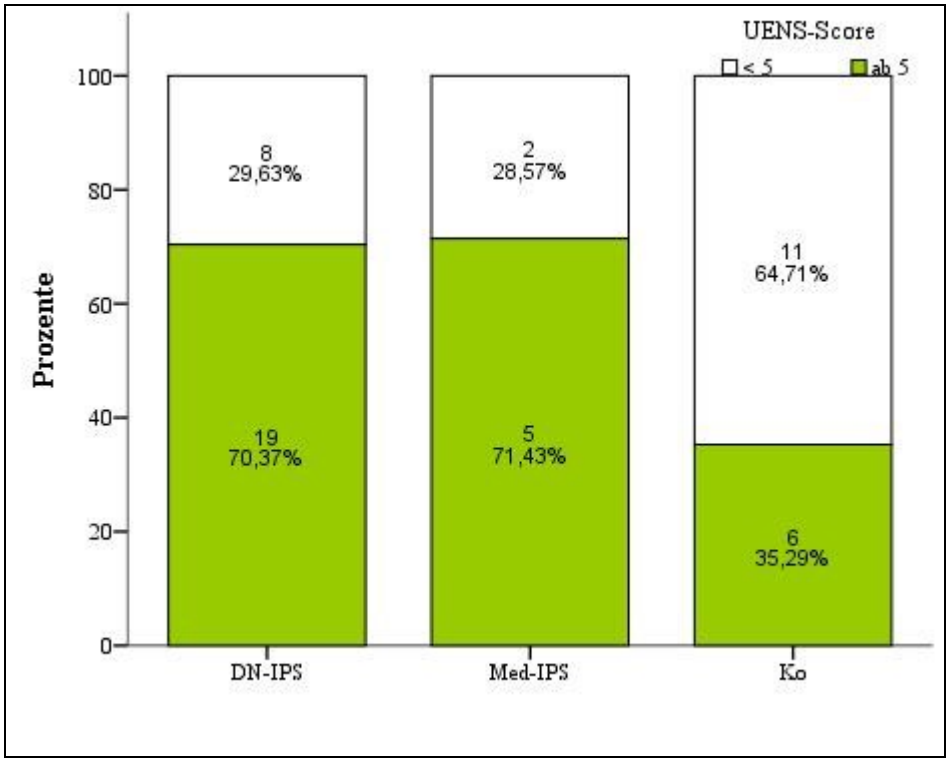


Abbildung 12: Auftreten distaler symmetrischer PNP in den drei Vergleichsgruppen, gemäß der Definition UENS-Score ≥ 5. Anzahl und prozentueller Anteil. Prävalenzen in DN-IPS-Gruppe (70.3 %), Med-IPS-Gruppe (71.4 %) und Ko-Gruppe (35.3 %) unterschieden sich deutlich. Signifikanter Unterschied zwischen DN-IPS-Gruppe und Ko-Gruppe (DN-IPS n = 19/8 vs. Ko n = 6/11, *Chi² nach Yates* = 3.899, p = 0.048).

Die Vergleiche zwischen Med-IPS- und Ko-Gruppe sowie zwischen DN-IPS- und Med-IPS-Gruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Von 34 Parkinsonpatienten hatten gemäß der UENS-Definition (UENS-Score ≥ 5) 75 % eine PNP, in der Ko-Gruppe nur 35.5 %. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (IPS n = 24/34 vs. Ko n = 6/17, *Chi² nach Yates* = 4.462, p = 0.035).

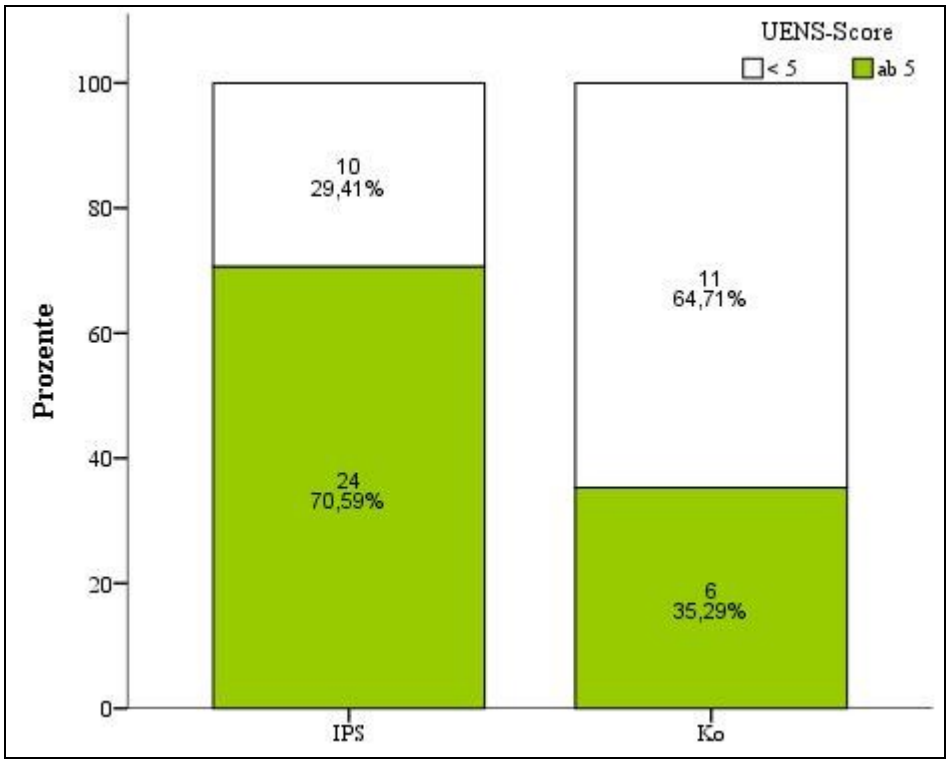


Abbildung 13: Auftreten distaler symmetrischer PNP bei Parkinsonpatienten der Gruppen DN-IPS und Med-IPS sowie der Ko-Gruppe, gemäß der Definition UENS-Score ≥ 5. Anzahl und prozentueller Anteil. Signifikante höhere PNP-Prävalenz bei IPS-Patienten (IPS $n = 24/34$ vs. Ko $n = 6/17$, *Chi² nach Yates* = 4.462, $p = 0.035$).

3.3 Deskriptive Analyse der Vergleichsgruppen bei Probanden mit elektrophysiologischer Untersuchung

In einer zweiten Analyse wurden lediglich jene Patienten eingeschlossen, die eine elektrophysiologische Untersuchung erhalten hatten, und für die folglich die Diagnose einer distalen symmetrischen PNP anhand der Definition der American Association of Electrodiagnostic Medicine und der American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation[72] gestellt werden konnte.

Tabelle 3.3 stellt eine Kreuztabelle dar, welche die Diagnosen einer PNP anhand eines UENS-Scores ≥ 5 jenen Diagnosen, welche auf der oben genannten Definition beruhen, gegenüberstellt (*Chi² nach Yates* = 19.060, $p = 0.000$). Bei 8 von 25 Probanden die elektrophysiologisch keine PNP aufwiesen wurde mittels UENS-Definition eine PNP diagnostiziert. Bei 20 von 20 Probanden die elektrophysiologisch eine PNP hatten, wurde mittels UENS-Definition eine PNP diagnostiziert. Dies ergibt, nimmt man die oben genannte Definition als Goldstandard an, für die UENS-PNP-Bestimmung eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 68 %.

		PNP anhand Definition inkl. elektrophysiologischer Untersuchung		Gesamt
		0	1	
PNP UENS ≥ 5	0	17 (100 %)	0 (0 %)	17 (100%)
	1	8 (29 %)	20 (71 %)	28 (100 %)
Gesamt		25 (56 %)	20 (44 %)	45 (100%)

Tabelle 3.3: Kreuztabelle der diagnostizierten distalen symmetrischen PNP. Sie stellt die Diagnosen einer PNP anhand der Definition UENS-Score ≥ 5 jenen Diagnosen gemäß der Definition der American Association of Electrodiagnostic Medicine und der American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation[72] gegenüber. (*Chi² nach Yates* = 19.060, $p = 0.000$). Sensitivität der Definition UENS-Score = 100 %, Spezifität = 68 %.

3.3.1 Charakteristika der drei Vergleichsgruppen

Tabelle 3.4 zeigt die deskriptive Analyse der drei Vergleichsgruppen. Die DN-IPS- und die Med-IPS-Gruppe wiesen die selben Fallzahlen wie in Tabelle 3.2 auf, die Ko-Gruppe bestand aus 11 Probanden, die ein Durchschnittsalter von 70.27 Jahren aufwiesen. Es bestand eine Strukturgleichheit hinsichtlich des Alters ($F[2, 42] = 0.224$, $p = 0.800$).

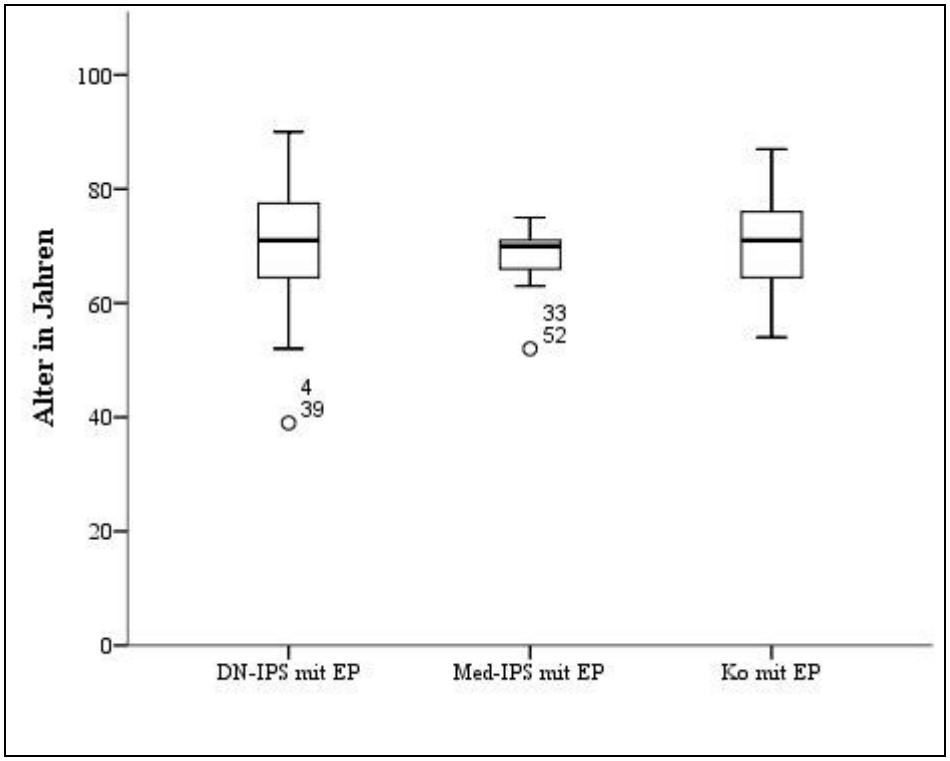


Abbildung 14: Boxplot der Altersverteilung in den drei Vergleichsgruppen bei Patienten mit erfolgter elektrophysiologischer Untersuchung. Strukturgleichheit der ($F[2, 42] = 0.224$, $p = 0.800$). 25%-, 50%- (Median) und 75%-Perzentil. Größter und kleinster, nicht-extremer Wert, ° … Ausreisser, * … extremer Wert;

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung bestand in den drei Gruppen mit einem Männeranteil von 59.3 % in der DN-IPS-Gruppe, 71.4% in der Med-IPS-Gruppe und 36.4 % in der Ko-Gruppe ebenfalls kein signifikanter Geschlechtsunterschied (DN-IPS $n = 16/27$ vs. Med-IPS $n = 5/7$ vs. Ko $n = 4/11$, *Fisher* = 2.404, $p = 0.337$).

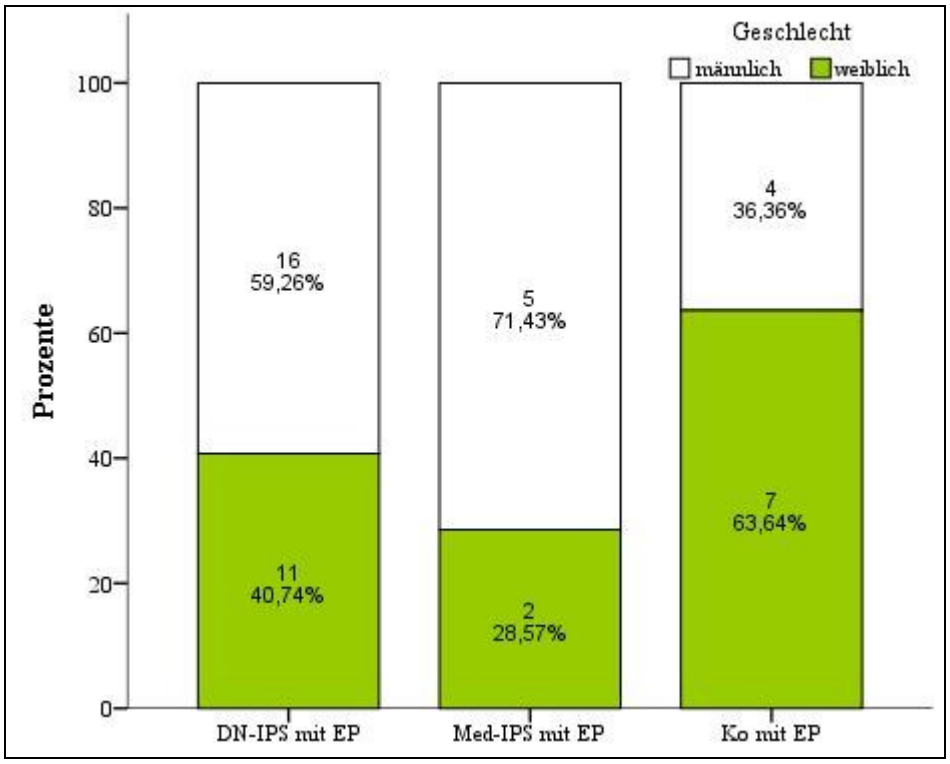


Abbildung 15: Geschlechterverteilung in den in den drei Vergleichsgruppen bei Patienten mit erfolgter elektrophysiologischer Untersuchung. Anzahl und prozentueller Anteil beider Geschlechter. Höherer Anteil weiblicher Probanden in Ko-Gruppe nicht signifikant (DN-IPS $n = 16/27$ vs. Med-IPS $n = 5/7$ vs. Ko $n = 4/11$, *Fisher* = 2.404, $p = 0.337$).

	DN-IPS mit EP: (n = 27)	**Med-IPS mit EP: (n = 7)**	**Ko mit EP: (n = 11)**
Alter in Jahren	70.30 ± 11.69 (39 - 90)	67.29 ± 7.63 (52 -75)	70.27 ± 10.49 (54-87)
Männlich/weiblich (% männlich)	16/11 (59.3 %)	5/2 (71.4 %)	4/7 (36.4%)
Dauer der Parkinson-symptomatik (Monate)	55.89 ± 79.32 (1 – 360)	92.00 ± 94.30 (24 - 240)	6.42 ± 4.47 (0 - 20)
UPDRS-Gesamtwert	39.30 ± 15.59 (18 – 87)	46.71 ± 10.69 (31 - 62)	-
PIGD-Subskala	4.48 ± 3.68 (0 – 14)	4.17 ± 2.48 (1 – 8)	-
Kumulativdosis DA (mg)	-	2564.71 ± 2838.66 (43 – 8444)	-
UENS	6.52 ± 4.42 (0 - 20)	6.00 ± 3.51 (2 – 12)	8.73 ± 9.40 (0 - 30)
TCSS	5.81 ± 3.98 (0 – 15)	6.29 ± 2.81 (3 – 11)	7.09 ± 3.62 (3-13)
Probanden mit/ohne PNP[72]	13/14 (48.1 %)	3/4 (42.9 %)	4/7 (36.4%)

Tabelle 3.4 Charakteristika der drei Vergleichsgruppen, bei denen auf Basis der Definition für das Vorliegen einer distalen symmetrischen PNP[72] die Prävalenz einer distal symmetrischen PNP bestimmt wurde. Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum – Maximum).

3.3.2 Vergleich der Mittelwerte

Der Vergleich der Mittelwerte zwischen den drei Gruppen für die Parameter Alter ($F[2,42] = 0.224$, $p = 0.800$), Dauer der Parkinsonsymptomatik in Monaten ($F[1, 32] = 1.069$, $p = 0.309$), UPDRS-Gesamtscore ($F[1, 32] = 1.397$, $p = 0.246$), PIGD-Subskala ($F[1, 29] = 0.039$, $p = 0.845$), UENS-Score ($F[2, 42] = 0.660$, $p = 0.522$)

und TCSS-Score ($F[2, 42] = 0.455$, $p = 0.638$) ergab keine signifikanten Unterschiede. Mehrfachvergleiche nach Tamhane ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

3.3.3 Prävalenz von PNP in den Vergleichsgruppen

Die Prävalenz distaler, symmetrischer PNP, unterschied sich zwischen den drei Gruppen deutlich. In der DN-IPS-Gruppe wiesen 48.1 %, in der Med-IPS-Gruppe 42.9 % und in der Ko-Gruppe nur 36.4 % eine PNP auf. Die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant (DN-IPS $n = 13/27$ vs. Med-IPS $n = 3/7$ vs. Ko $n = 4/11$, *Fisher* = 0.521, $p = 0.911$).

Die separaten Vergleiche zwischen DN- IPS und Ko-Gruppe, zwischen Med-IPS- und Ko-Gruppe sowie zwischen DN-IPS- und Med-IPS-Gruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede der Prävalenzen.

Von 34 Parkinsonpatienten hatten 47.0 % eine PNP, in der Ko-Gruppe nur 36.4 %. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant (IPS $n = 16/34$ vs. Ko $n = 4/11$, *Chi² nach Yates* = 0.074, $p = 0.786$).

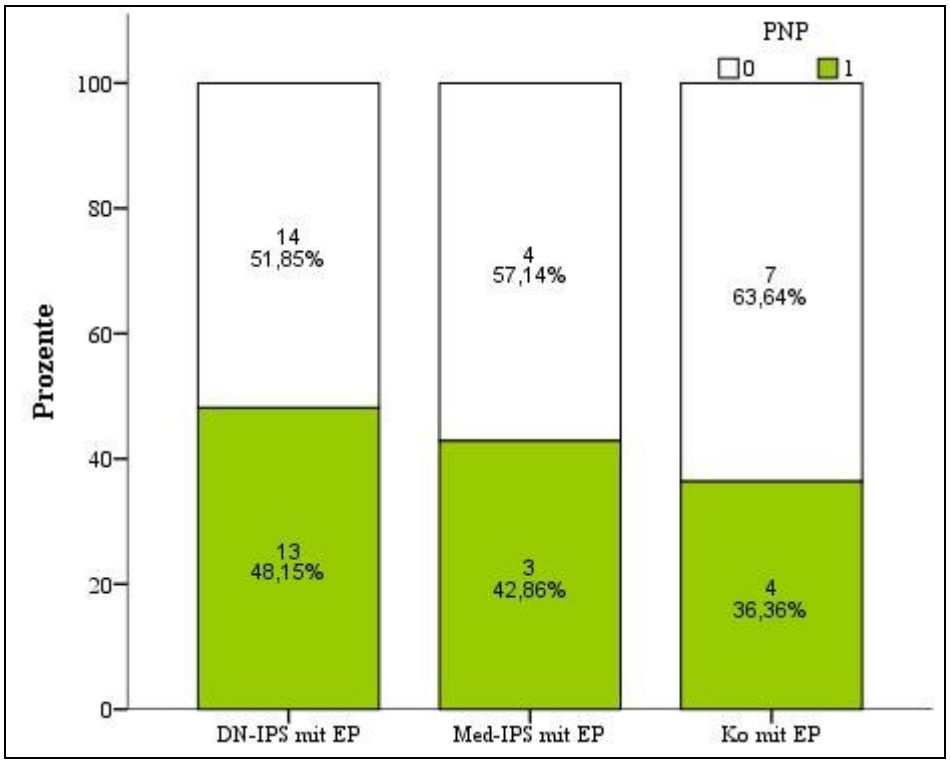


Abbildung 16: Auftreten distaler symmetrischer PNP in den drei Vergleichsgruppen bei Probanden mit erfolgter elektrophysiologischer Untersuchung. PNP gemäß Definition für das Vorliegen einer distalen symmetrischen PNP[72] Unterschiede nicht signifikant (DN-IPS $n = 13/27$ vs. Med-IPS $n = 3/7$ vs. Ko $n = 4/11$, *Fisher* = 0.521, $p = 0.911$).

3.4 Vergleich potentieller Risikofaktoren

3.4.1 Vergleich der Mittelwerte zwischen DN-IPS- und Med-IPS-Gruppe

Zwischen den Gruppen DN-IPS und Med-IPS wurden die Mittelwerte der potenziellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer PNP verglichen. Diese waren: Alter,

Parkinsondauer, UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4, UPDRS 1–4, PIGD-Subskala, CDT (%), BSG (mm/h), CRP (mg/l), Serum-Natrium (mmol/l), Serum-Kalium (mmol/l), Serum-Clorid (mmol/l), Bilirubin ges (mg/dl), AST (U/l), ALT (U/l), AP (U/l), GGT (U/l), CHE (U/l), LDH (U/l), Harnstoff (mg/dl), Serum-Kreatinin (mg/dl), GFR (ml/min/), TSH (µU/ml), Nüchternglucose (mg/dl), HbA_{1c} (mmol/mol), Folsäure (ng/ml), VitB12 (pg/ml), HCY (µmol/l), MMA (µmol/l), ENA (U/ml), RF IgM (U/ml).

Es ergab sich lediglich für CHE (U/l) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. CHE war in derr Med-IPS-Gruppe ($M = 9611.8$, $SD = 2218.3$) im Mittel um 1939.4 U/l höher als in der DN-IPS-Gruppe ($M = 7672.4$, $SD = 1918.3$). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($t[29] = -2.162$, $p = 0.039$).

3.4.2 Vergleich der Mittelwerte zwischen IPS-Patienten und Ko-Gruppe

Die Mittelwerte der gleichen Parameter wurden zwischen IPS-Patienten und der Ko-Gruppe verglichen. Hier ergaben sich im Mittel um 44.66 mg/l niedrigere CRP-Werte bei IPS-Patienten ($M = 3.17$, $SD = 5.16$) als bei Ko-Probanden ($M = 47.83$, $SD = 57.53$). Dieser Unterschied war signifikant ($t[9] = -2.451$, $p = 0.037$).

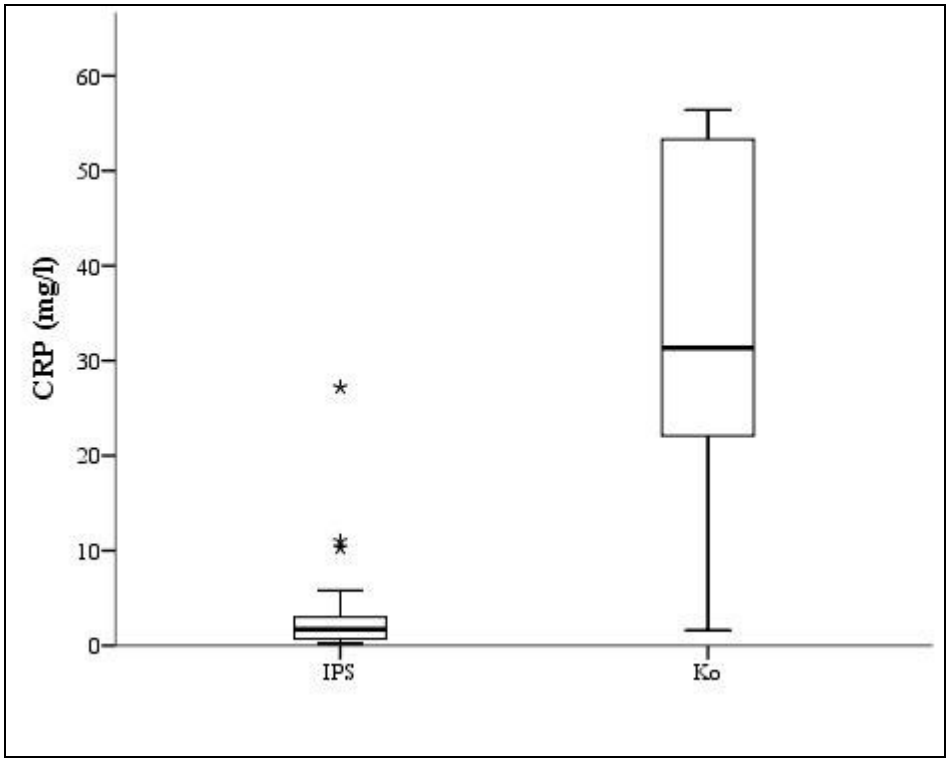


Abbildung 17: Boxplot der CRP-Werte bei IPS-Patienten und Patienten der Ko-Gruppe. Signifikant niedrigerer Mittelwert für CRP in der Parkinsongruppe mit einer mittleren Differenz von 44.66 mg/l ($t[9] = -2.451$, $p = 0.037$). 25%-, 50%- (Median) und 75%-Perzentil. Größter und kleinster, nicht-extremer Wert, ° … Ausreisser, * … extremer Wert;

Weiters ergaben sich bei IPS-Patienten ($M = 141.31$, $SD = 1.75$) ein im Mittel um 2.61 mmol/l höheres Serum-Natrium als bei Ko-Probanden ($M = 138.70$, $SD = 2.67$). Der Unterschied erwies sich als signifikant ($t[40] = 3.617$, $p = 0.001$).

IPS-Patienten ($M = 8047.77$, $SD = 2090.62$) wiesen eine im Mittel um 1769.488 U/l höhere CHE auf als Ko-Probanden ($M = 6278.29$, $SD = 1015.70$). Der Unterschied war signifikant ($t[36] = 2.165$, $p = 0.037$).

Die Nüchternglucose war in der Ko-Gruppe ($M = 145.2$, $SD = 45.39$) im Mittel um 51.97 mg/dl höher als bei IPS-Patienten ($M = 93.23$, $SD = 10.85$). Der Unterschied erwies sich als signifikant ($t[38] = -3.587$, $p = 0.006$).

HCY war bei IPS-Patienten ($M = 15.31$, $SD = 6.77$) im Mittel um 6.76 µmol/l höher als in der Ko-Gruppe ($M = 8.55$, $SD = 3.96$). Der Unterschied war signifikant ($t[32] = 2.345$, $p = 0.025$).

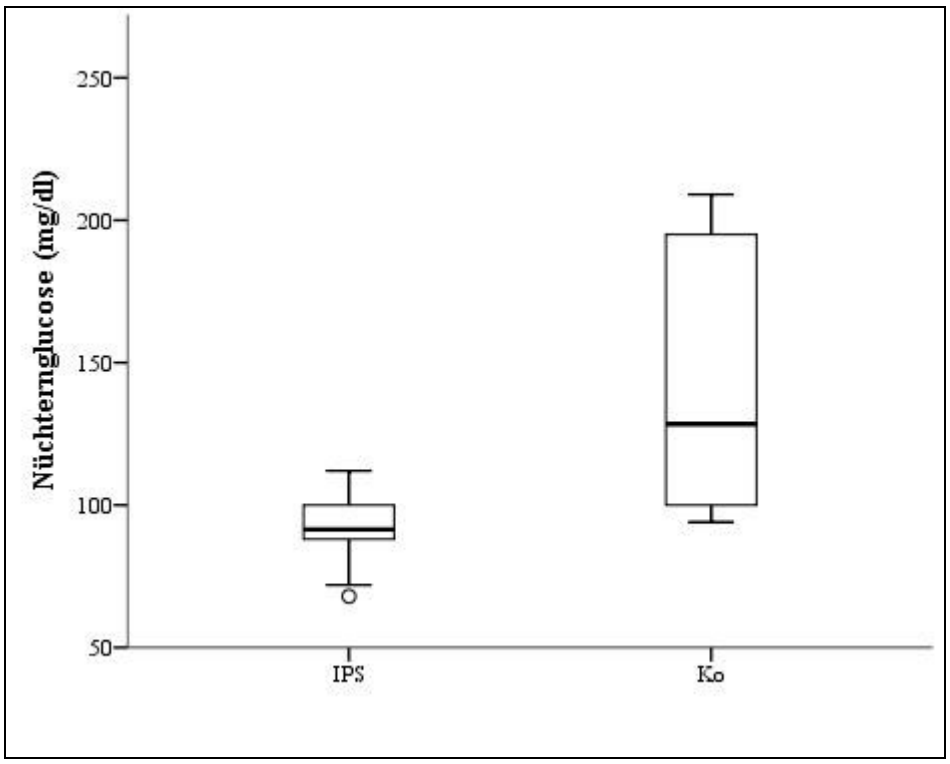


Abbildung 18: Boxplot der Nüchternglucose-Werte bei IPS-Patienten und Patienten der Ko-Gruppe. Signifikant niedrigerer Mittelwert für Nüchternglucose bei IPS-Pat mit einer mittleren Differenz von 51.91 mg/dl ($t[38] = -3.587$, $p = 0.006$). 25%-, 50%- (Median) und 75%-Perzentil. Größter und kleinster, nicht-extremer Wert, ° … Ausreisser, * … extremer Wert;

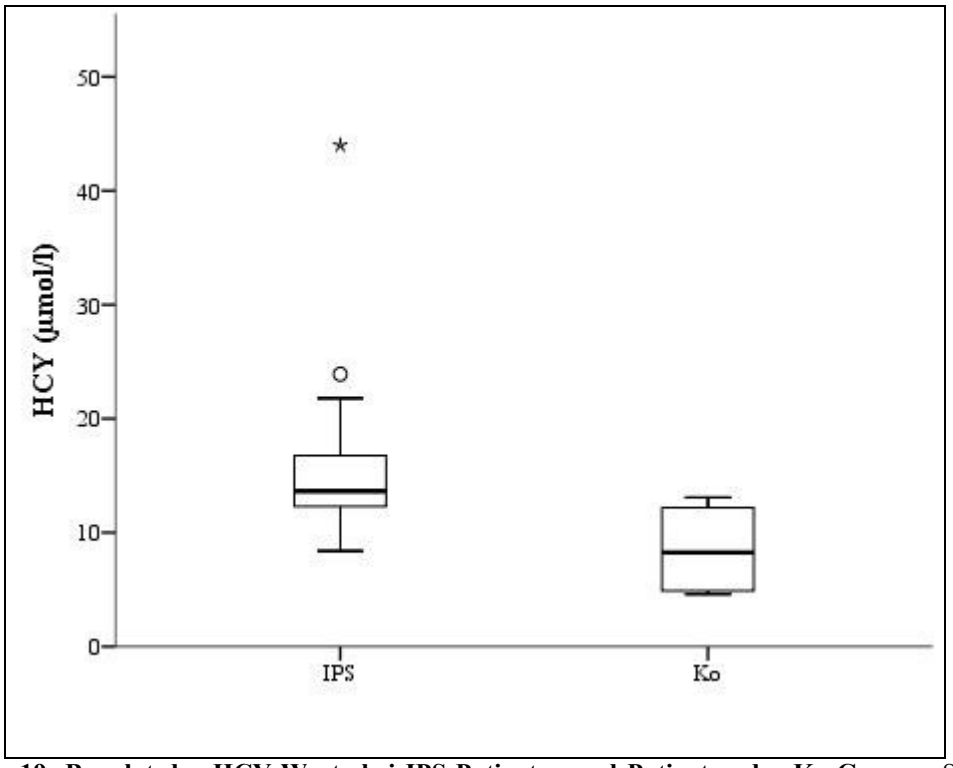


Abbildung 19: Boxplot der HCY-Werte bei IPS-Patienten und Patienten der Ko-Gruppe. Signifikant höherer Mittelwert für HCY bei IPS-Patienten, mit einer mittleren Differenz von 6.76 µmol/l (t[32] = 2.345, p = 0.025). 25%-, 50%- (Median) und 75%-Perzentil. Größter und kleinster, nicht-extremer Wert, ° … Ausreisser, * … extremer Wert;

3.4.3 Vergleich der Häufigkeiten potentieller Risikofaktoren zwischen den drei Vergleichsgruppen

Auch die Häufigkeiten der potenziellen Risikofaktoren wurden zwischen den drei Vergleichsgruppen verglichen.

Eine positive Familienanamnese für PNP war in keinem einzigen Fall vorhanden. Ebenso wurde anamnestisch kein Fall eines Alkoholkonsums über 20 g/d für Frauen bzw. 30 g/d für Männer festgestellt.

Hinsichtlich anderer anamnestisch erhobener Risikofaktoren, wie DM, Hypo- oder Hyperthyreose, St. p. Chemotherapie, etc. konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch für die Laborparameter CDT, BSG, Se-Natrium, Se-Kalium, Se-Chlorid, Bilirubin gesamt, AST, ALT, AP, GGT, CHE, LDH, Harnstoff, Kreatinin, TSH, abnorme Serumprotein-Elektrophorese, HbA_{1c}, Folsäure, VitB12, MMA, ENA, ANA, RF IgM konnten keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten zwischen den drei Vergleichsgruppen festgestellt werden

Beim Laborparameter CRP traten in der Ko-Gruppe bei 90% erhöhte Werte auf, in der DN-IPS-Gruppe nur bei 8 % und in der Med-IPS-Gruppe bei 0%. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (DN-IPS n = 3/25 vs. Med-IPS n = 0/6 vs. Ko n = 9/10, *Fisher* = 21.368, p = 0.000).

Blutbildveränderungen wurde in der Ko-Gruppe bei 80 % beobachtet, in der DN-IPS-Gruppe bei 34.6 % und in der Med-IPS-Gruppe nur bei 16.7 %. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (DN-IPS $n = 9/26$ vs. Med-IPS $n = 1/6$ vs. Ko $n = 8/10$, *Fisher* = 7.600, $p = 0.017$). Tabelle 3.5 zeigt eine Kreuztabelle und beschreibt die Entitäten der Veränderungen in den drei Gruppen.

Erhöhte Nüchternglucose-Werte traten in der Ko-Gruppe bei 70 % auf, in den Gruppen DN-IPS und Med-IPS bei 0 %. Dieser Unterschied war signifikant (DN-IPS $n = 0/24$ vs. Med-IPS $n = 0/6$ vs. Ko $n = 7/10$, *Fisher* = 21.335, $p = 0.000$).

HCY war in der DN-IPS-Gruppe bei 52.2 % erhöht, in den Gruppen Med-IPS und Ko jedoch bei 0 %. Auch dieser Unterschied erwies sich als signifikant (DN-IPS $n = 12/23$ vs. Med-IPS $n = 0/6$ vs. Ko $n = 0/6$, *Fisher* = 12.918, $p = 0.003$).

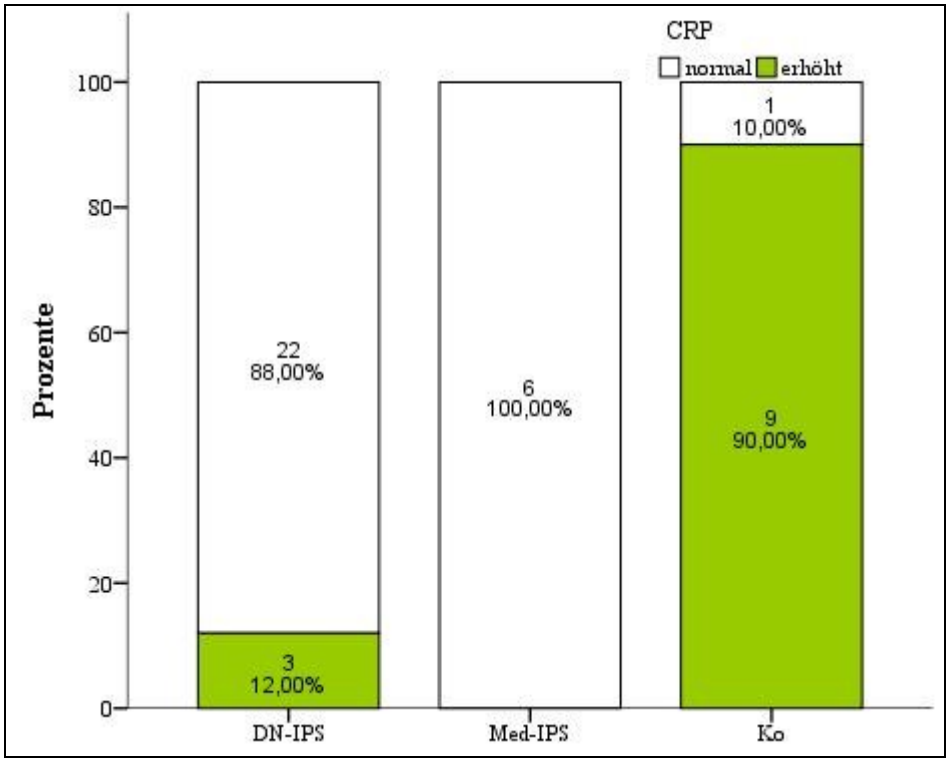


Abbildung 20: Erhöhte CRP-Werte innerhalb der drei Vergleichsgruppen. Signifikant höherer Anteil von CRP-Werten > 5 mg/l in der Ko-Gruppe (DN-IPS $n = 3/25$ vs. Med-IPS $n = 0/6$ vs. Ko $n = 9/10$, *Fisher* = 21.368, $p = 0.000$).

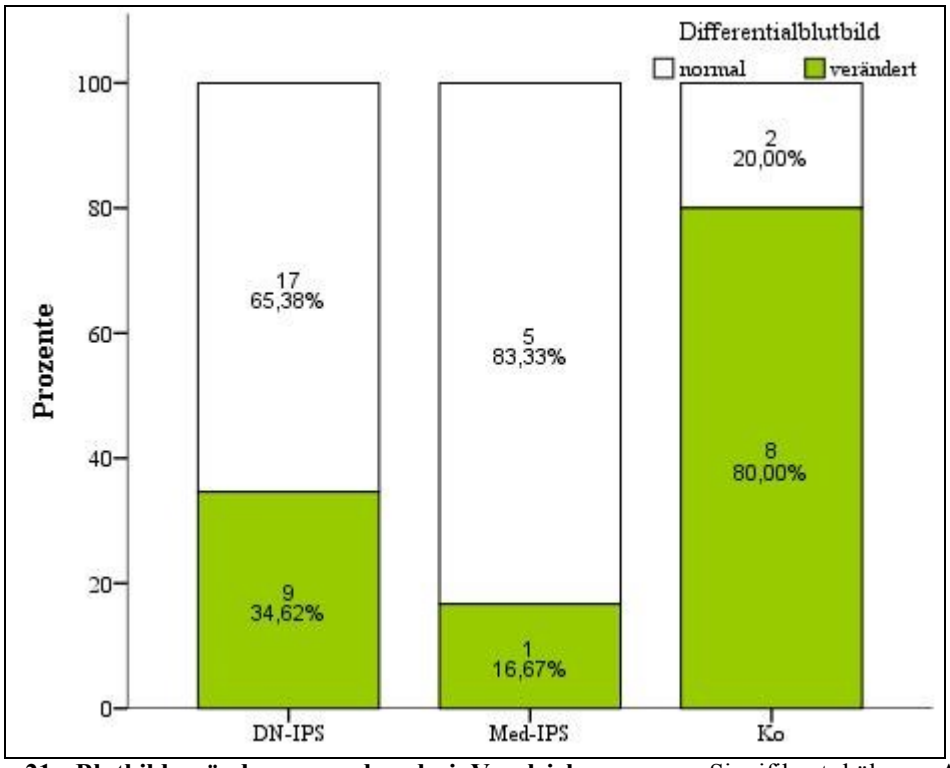


Abbildung 21: Blutbildveränderungen der drei Vergleichsgruppen. Signifikant höherer Anteil von Blutbildveränderungen (DN-IPS $n = 9/26$ vs. Med-IPS $n = 1/6$ vs. Ko $n = 8/10$, *Fisher* = 7.600, $p = 0.017$) Für die genaue Auflistung der Entitäten der Veränderungen siehe Tabelle 3.5.

		Gruppe			Gesamt
		1: IPS ohne Therapie	2: IPS mit dopaminerger Therapie	3: Vergleichsgruppe	
Blutbildveränderungen	0	17	5	2	24
	1	9*	1**	8***	18
Gesamt		26	6	10	42

Tabelle 3.5: Kreuztabelle Blutbildveränderungen – Vergleichsgruppen. (DN-IPS $n = 9/26$ vs. Med-IPS $n = 1/6$ vs. Ko $n = 8/10$, *Fisher* = 7.600, $p = 0.017$). *Gruppe 1: erhöhte Erythrozytenzahl, 3x normochrome normozytäre Anämie, hyperchrome, makrozytäre Anämie, Leukozytopenie mit Lymphozytopenie, geringe hypochrome Anämie und Leukozytopenie, relative Neutrophilie und Lymphopenie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie; **Gruppe 2: normochrome normozytäre Anämie; ***Gruppe 3: 5x hypochrome mikrozytäre Anämie – davon 2x mit Thrombozytopenie, 3x normochrome normozytäre Anämie;

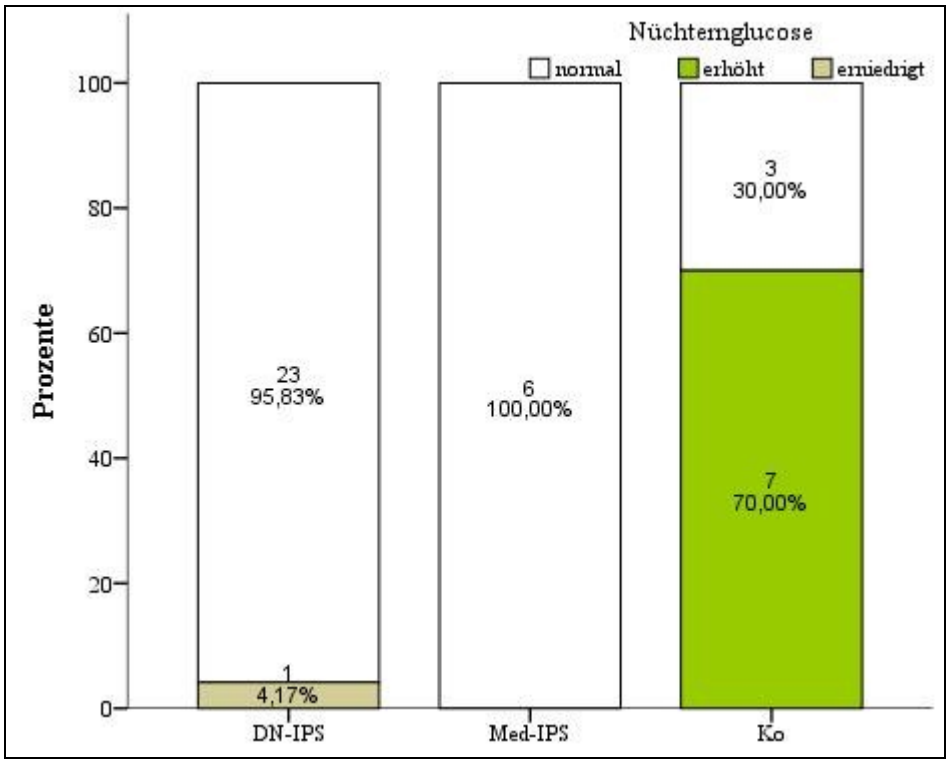


Abbildung 22: Häfigkeiten erhöhter und erniedrigter Nüchternglucose-Werte der drei Vergleichsgruppen. Signifikant höherer Anteil erhöhter Nüchternglucose-Werte in der Ko-Gruppe (DN-IPS $n = 0/24$ vs. Med-IPS $n = 0/6$ vs. Ko $n = 7/10$, *Fisher* = 21.335, $p = 0.000$).

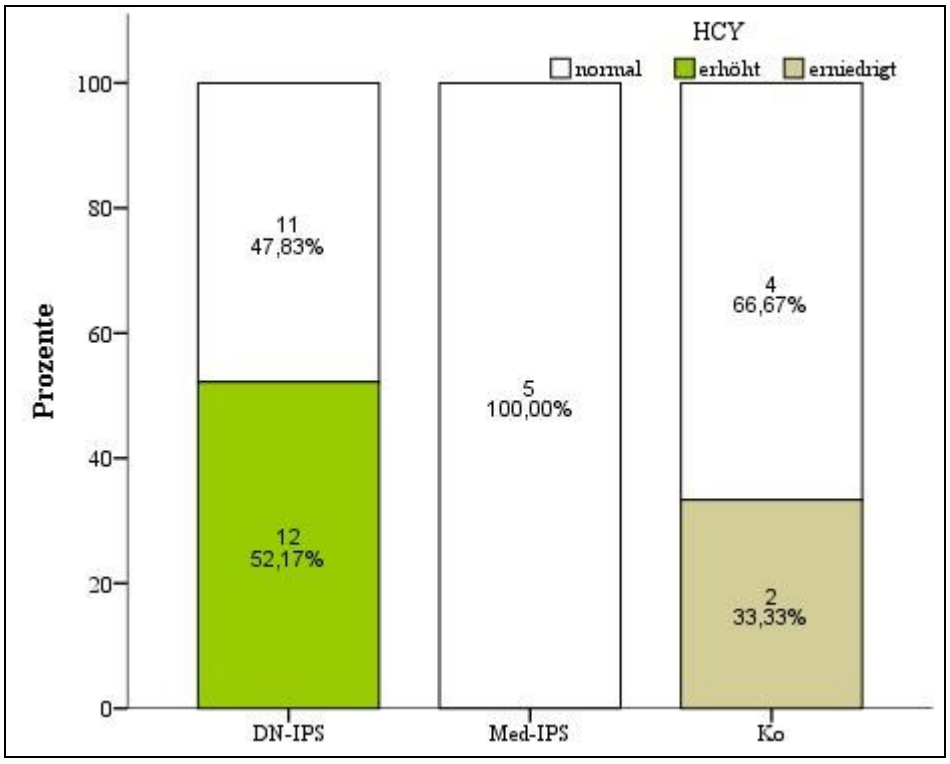


Abbildung 23: Häfigkeiten erhöhter und erniedrigter HCY-Werte der drei Vergleichsgruppen. Signifikant höherer Anteil erhöhter HCY-Werte in der DN-IPS-Gruppe (DN-IPS $n = 12/23$ vs. Med-IPS $n = 0/6$ vs. Ko $n = 0/6$, *Fisher* = 12.918, $p = 0.003$).

3.4.4 Vergleich der Häufigkeiten potentieller Risikofaktoren zwischen IPS-Patienten und Ko-Gruppe

Es wurden die Häufungen der gleichen Parameter wie bei der vorangegangenen Analyse verglichen.

In der Ko-Gruppe wurden bei 90.0 % erhöhte CRP-Werte gefunden, bei IPS-Patienten hingegen nur bei 9.68 %. Der Unterschied erwies sich als signifikant (IPS $n = 3/31$ vs. Ko $n = 9/10$, *Chi² nach Yates* = 19.843, $p = 0.000$).

Die Ko-Gruppe wies mit 80.0 % signifikant häufiger Blutbildveränderungen auf als die IPS-Patienten, mit 31.3 % (IPS $n = 10/32$ vs. Ko $n = 8/10$, *Chi² nach Yates* = 5.537, $p = 0.019$).

Die Ko-Gruppe wies mit 70.0 % signifikant häfiger erhöhte Nüchternglucose-Werte auf als die IPS-Patienten, mit 0.0 % (IPS $n = 0/30$ vs. Ko $n = 7/10$, *Fisher* = 22.047, $p = 0.000$).

IPS-Patienten hatten zu 42.9 % erhöhte HCY-Werte, Probanden der Ko-Gruppe jedoch zu 0.0 %. In der Ko-Gruppe traten zu 33.3 % erniedrigte HCY-Werte auf. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (IPS $n = 12/28$ vs. Ko $n = 0/6$, *Fisher* = 82.787, $p = 0.009$).

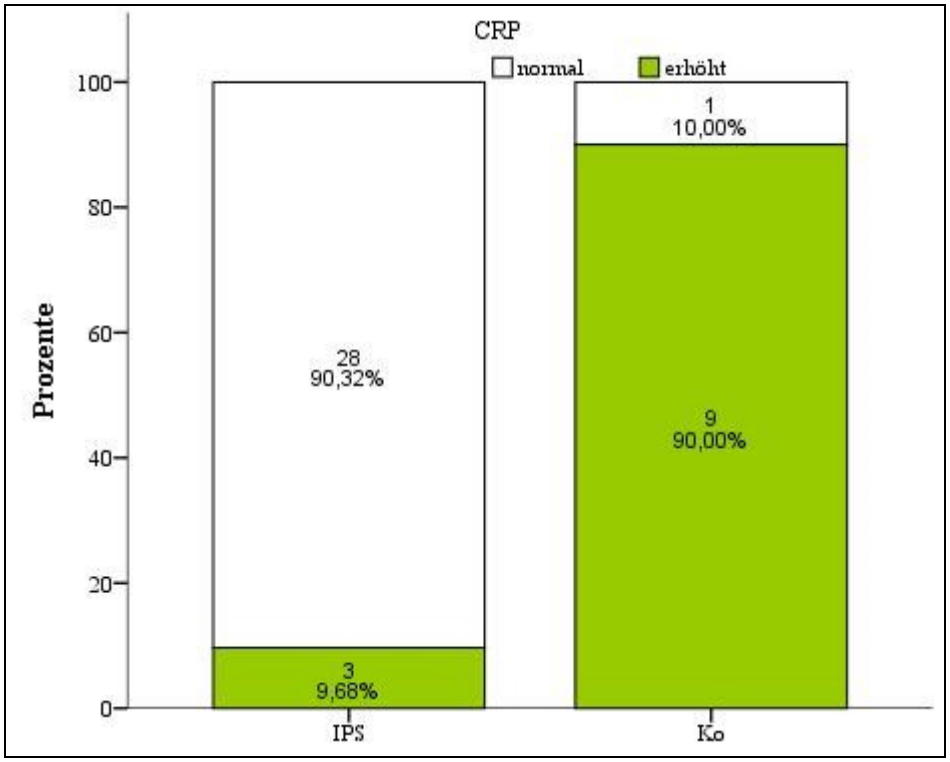


Abbildung 24: Erhöhte CRP-Werte bei IPS-Patienten und Probanden der Ko-Gruppe. Signifikant höherer Anteil von CRP-Werten > 5 mg/l in der Ko-Gruppe (IPS $n = 3/31$ vs. Ko $n = 9/10$, *Chi² nach Yates* = 19.843, $p = 0.000$).

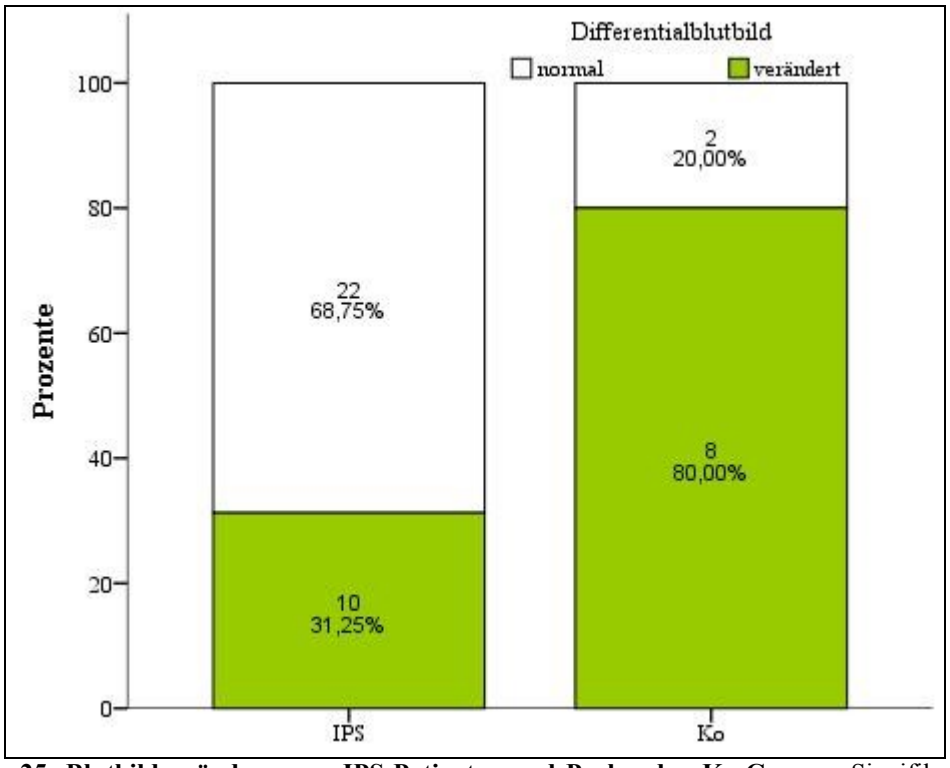


Abbildung 25: Blutbildveränderungen IPS-Patienten und Probanden Ko-Gruppe. Signifikant höherer Anteil von Blutbildveränderungen bei der Ko-Gruppe (IPS $n = 10/32$ vs. Ko $n = 8/10$, *Chi² nach Yates* = 5.537, $p = 0.019$). Für die genaue Auflistung der Entitäten der Veränderungen siehe Tabelle 3.5.

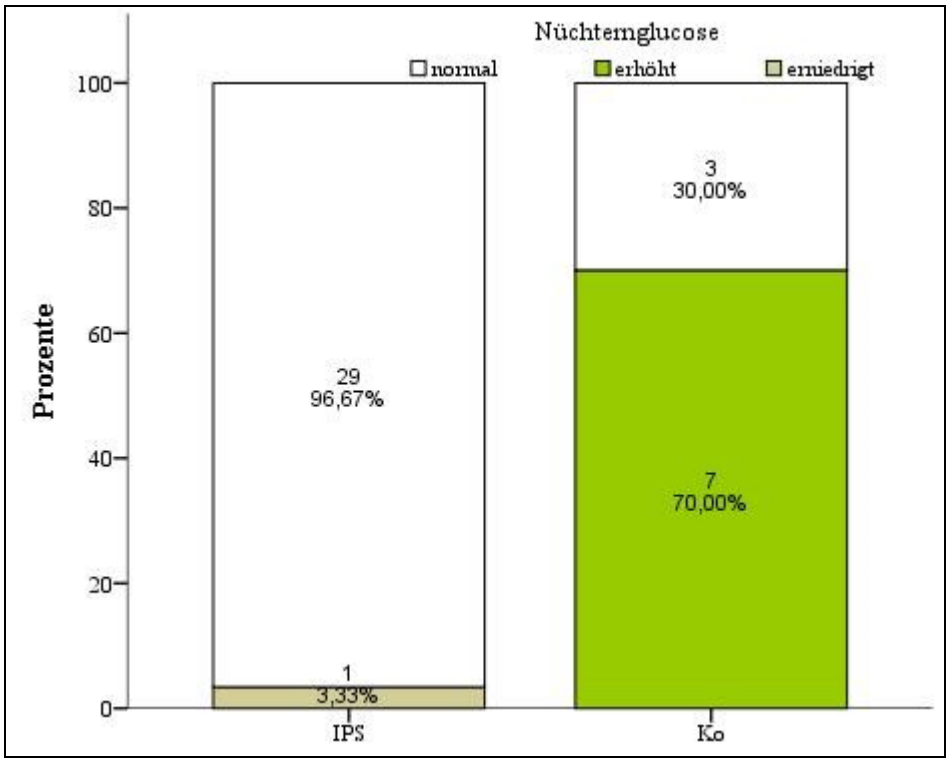


Abbildung 26: Häufigkeiten erhöhter und erniedrigter Nüchternglucose-Werte Werte IPS-Patienten und Probanden der Ko-Gruppe. Signifikant höherer Anteil erhöhter Nüchternglucose-Werte bei der Ko-Gruppe (IPS $n = 0/30$ vs. Ko $n = 7/10$, *Fisher* = 22.047, $p = 0.000$).

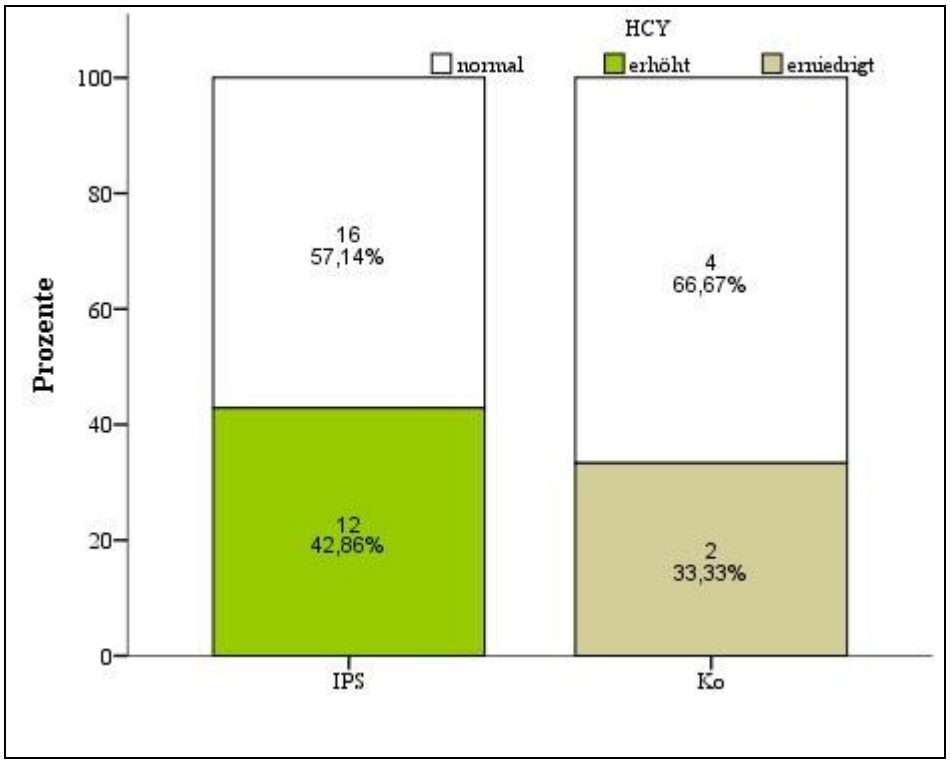


Abbildung 27: Häfigkeiten erhöhter und erniedrigter HCY-Werte bei IPS-Patienten und Probanden der Ko-Gruppe. Signifikant höherer Anteil erhöhter HCY-Werte bei den Parkinsonpatienten (IPS n = 12/28 vs. Ko n = 0/6, *Fisher* = 82.787, p = 0.009).

3.5 Vergleich des IPS-Schweregrads zwischen Parkinsonpatienten mit und ohne PNP

Die Mittelwerte der Parameter Parkinsondauer, UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4, UPDRS 1–4, PIGD-Subskala wiesen im T-Test für unabhängige Stichproben keine signifikanten Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten mit und ohne PNP auf.

Das Hoehn und Yahr Stadium wies bei Probanden mit PNP höhere Rangsummen auf. Der Unterschied war jedoch gerade noch nicht signifikant (U = 84.5, p = 0.055).

Für die Schwab und England Skala ergab sich eine signifikant niedrigere Rangsumme bei Probanden mit PNP (U = 86.5, p = 0.033).

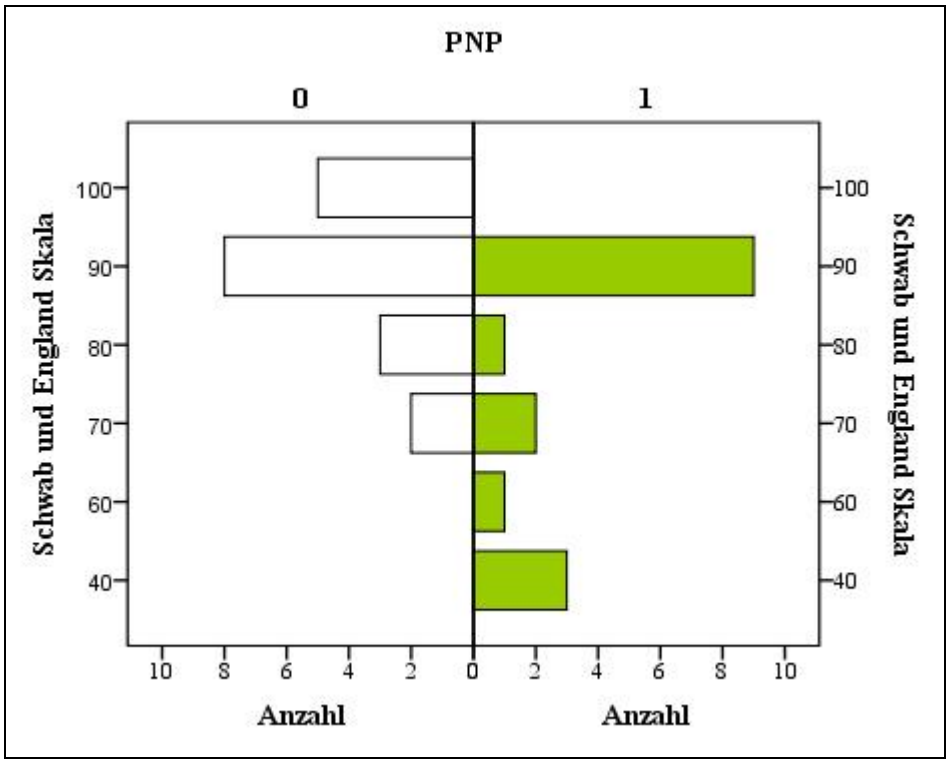


Abbildung 28: Histogramm der Schwab und England - Prozentwerte bei Probanden mit PNP und Pobanden ohne PNP. Die Verteilung zeigte lediglich bei Probanden ohne PNP Vorkommen von 100 % und nur bei Probanden mit PNP Vorkommen von 60 % sowie 40 % der Schwab und England Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens. Der Großteil der Parkinsonpatienten wies Werte von 90 % auf, wobei sich bei dieser Stufe Probanden mit und ohne PNP die Waage hielten.

3.6 Korrelationen

Das Alter in Jahren korrelierte signifikant positiv mit dem UPDRS 2-Score ($r = 0.364$, $p = 0.034$, $n = 34$), dem UPDRS-Gesamtscore, ($r = 0.358$, $p = 0.038$, $n = 34$) dem Hoehn und Yahr Stadium ($r = 0.359$, $p = 0.040$, $n = 33$), dem UENS-Score ($r = 0.404$, $p = 0.003$, $n = 51$), dem Serum-Harnstoff ($r = 0.316$, $p = 0.042$, $n = 42$), dem HbA_{1c}–Wert ($r = 0.431$, $p = 0.005$, $n = 40$) und signifikant negativ mit der GFR ($r = -0.588$, $p = 0.042$, $n = 42$). Keine signifikante Korrelation konnte hingegen mit dem TCSS-Score festgestellt werden ($n = 51$, $r = 0.260$, $p = 0.065$).

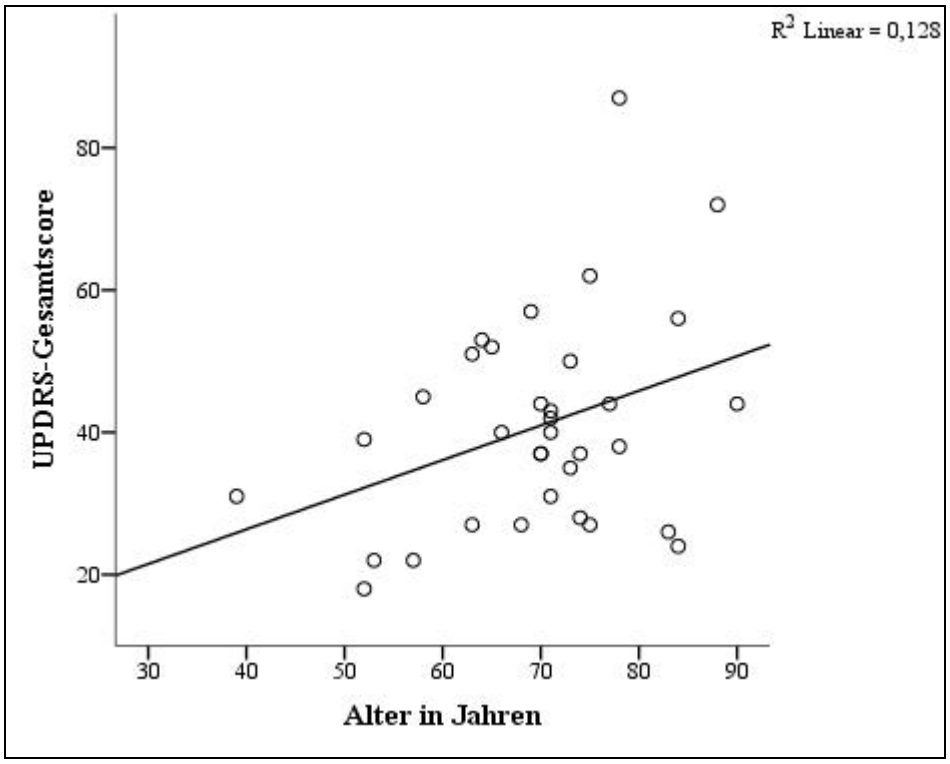


Abbildung 29: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Alter - UPDRS-Gesamtscore. Signifikant positive Korrelation (r = 0.358, p = 0.038, n = 34).

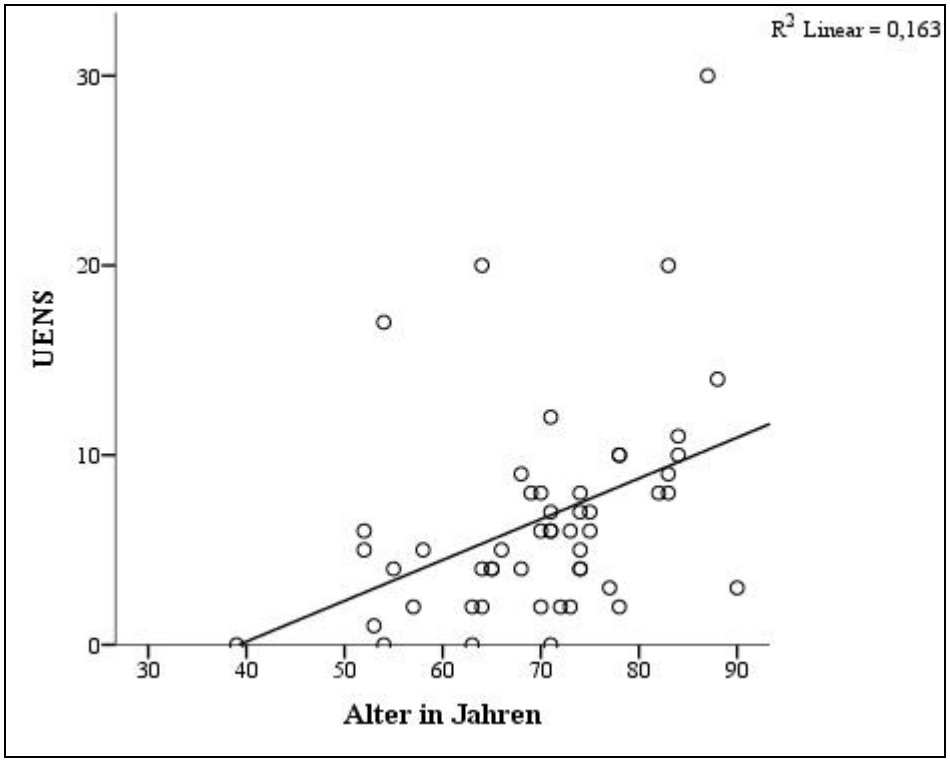


Abbildung 30: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Alter - UENS-Score. Signifikant positive Korrelation (r = 0.404, p = 0.003, n = 51).

Für **die Dauer der Parkinsonsymptomatik** ergab sich eine signifikant negative Korrelation mit Serum-Chlorid (r = -0.399, p = 0.024, n = 32).

Der UPDRS 1-Score korrelierte signifikant positiv mit der Kumulativdosis eingenommener DA (r = 0408, p = 0.016, n = 34) und mit der LDH (r = 0.361, p = 0.042, n = 32).

Der UPDRS 2-Score korrelierte signifikant positiv mit dem Alter (r = 0.364, p = 0.034, n = 34), dem UPDRS 3-Score (r = 0.599, p = 0.000, n = 34), dem UPDRS-Gesamtscore (r =*0.* 874, p = 0.000, n = 34), dem PIGD-Subskala-Score (r = 0.681, p = 0.000, n = 31), dem Hoehn und Yahr Stadium (r = 0.516, p = 0.002, n = 33), dem Serum-Harnstoff (r = 0.394, p = 0.026, n = 32) und signifikant negativ mit dem Score der Schwab und England Skala (r = -0.652, p = 0.000, n = 34).

Der UPDRS 3-Score korrelierte signifikant positiv mit dem UPDRS 2-Score (r = 0.599, p = 0.000, n = 34), dem UPDRS-Gesamtscore (r = 0.833, p = 0.000, n = 34), dem PIGD-Subskala-Score (r = 0.616, p = 0.000, n = 31), dem Hoehn und Yahr Stadium (r = 0.543, p = 0.001, n = 33), dem Serum-Natrium (r = 0.445, p = 0.003, n = 42), dem Serum-Chlorid (r = 0.420, p = 0.006, n = 42), dem TSH (r = 0.357, p = 0.026, n = 39), dem HCY (r = 0.477, p = 0.004, n = 34) und signifikant negativ mit dem Score der Schwab und England Skala (r = -0.627, p = 0.000, n = 34), dem CRP-Wert (r = -0.445, p = 0.004, n = 41) und der Nüchternglucose (r = -0.558, p = 0.000, n = 40).

Der UPDRS 4-Score korrelierte signifikant positiv mit der Kumulativdosis eingenommener DA (r = 0.528, p = 0.001, n = 34) und dem CDT-Wert (r = 0.440, p = 0.015, n = 30) sowie signifikant negativ mit dem Serum-Natrium-Wert (r = -0.576, p = 0.001, n = 32) und dem Serum-Chlorid-Wert (r = -0.427, p = 0.015, n = 32).

Der UPDRS-Gesamtscore korrelierte signifikant positiv mit dem Alter (r = 0.358, p = 0.038, n = 34), dem UPDRS 2-Score (r =*0.* 874, p = 0.000, n = 34), dem UPDRS 3-Score (r = 0.833, p = 0.000, n = 34), dem PIGD-Score (r = 0.687, p = 0.000, n = 31), dem Hoehn und Yahr Stadium (r = 0.596, p = 0.000, n = 33), dem Serum-Harnstoff (r = 0.371, p = 0.037, n = 32) sowie signifikant negativ mit dem Score der Schwab und England Skala (r = -0.676, p = 0.000, n = 34) und der GFR (r = -0.379, p = 0.024, n = 32). Knapp nicht signifikant waren die Korrelationen mit dem UENS-Score (r = 0.330, p = 0.056, n = 34) und mit dem TCSS-Score (r = 0.331, p = 0.055, n = 34).

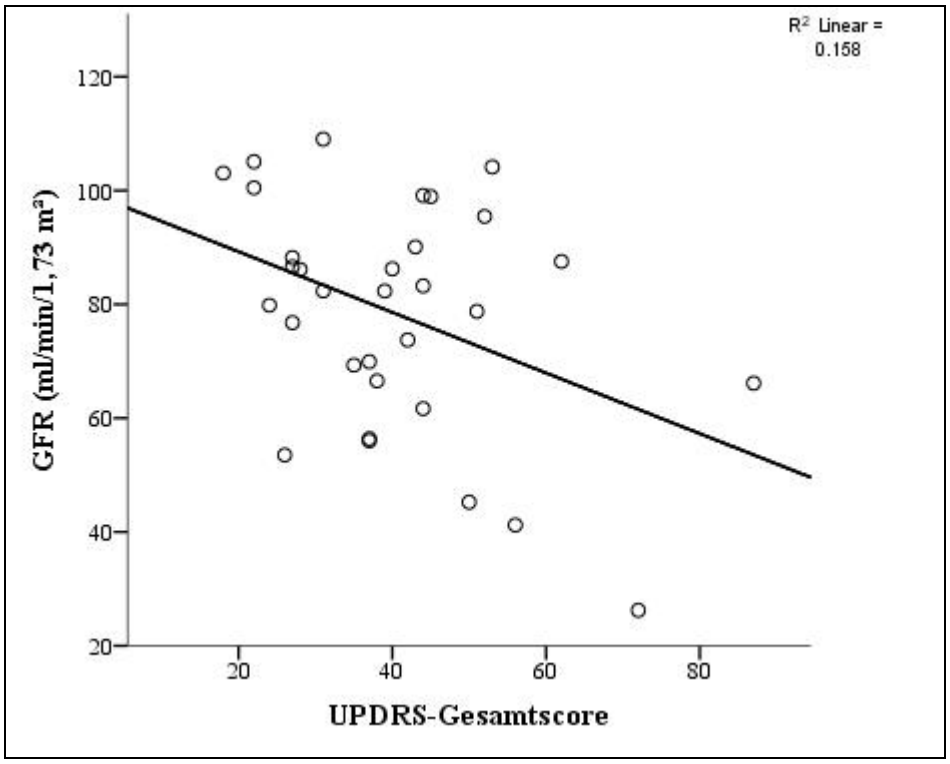


Abbildung 31: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation UPDRS-Gesamtscore – GFR. Signifikant negative Korrelation (r = -0.379, p = 0.024, n = 32).

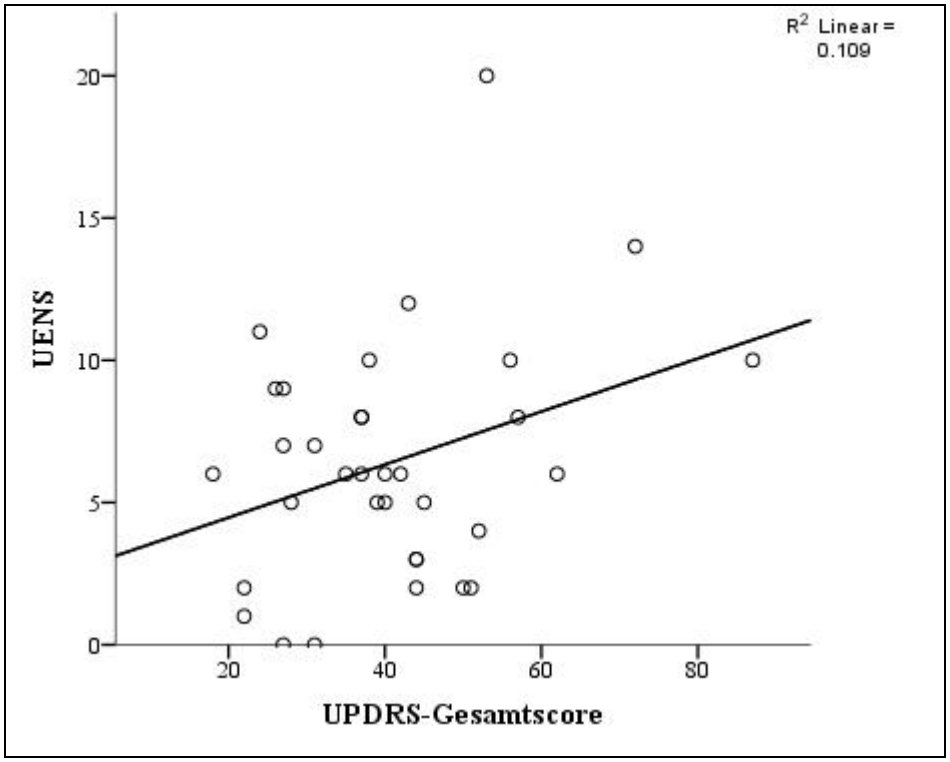


Abbildung 32: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation UPDRS-Gesamtscore – UENS. Knapp nicht signifikante, positive Korrelation (r = 0.586, p = 0.001, n = 31).

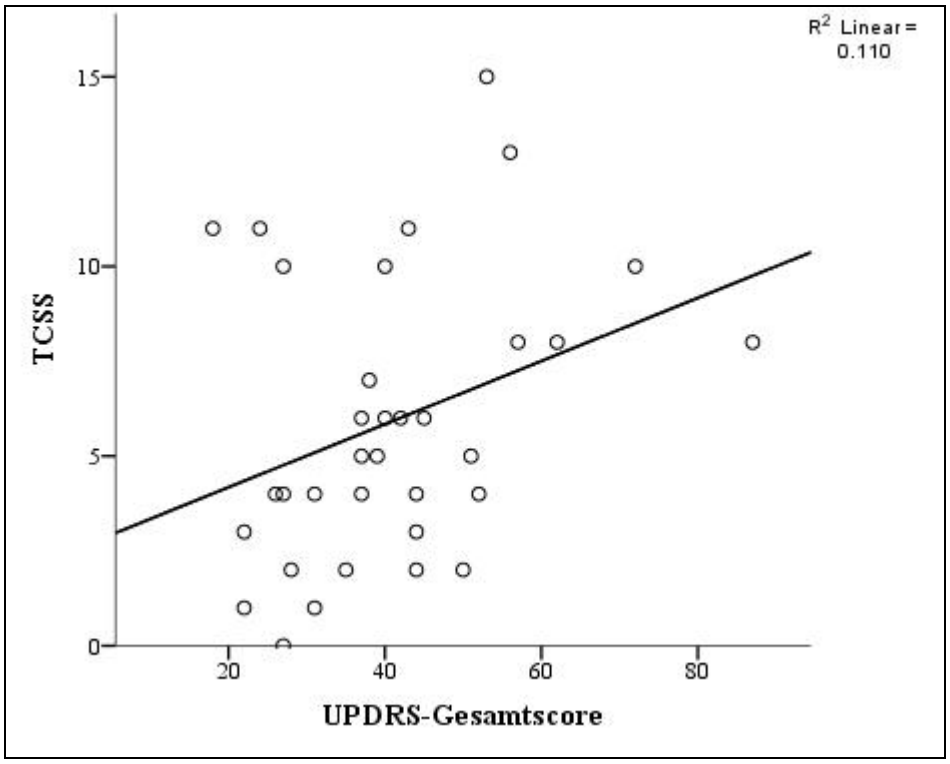


Abbildung 33: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation UPDRS-Gesamtscore – TCSS. Knapp nicht signifikante, positive Korrelation ($r = 0.577$, $p = 0.001$, $n = 31$).

Der Score der PIGD-Subskala korrelierte signifikant positiv mit dem UPDRS 2-Score ($r = 0.681$, $p = 0.000$, $n = 31$), dem UPDRS 3-Score ($r = 0.616$, $p = 0.000$, $n = 31$), dem UPDRS-Gesamtscore ($r = 0.687$, $p = 0.000$, $n = 31$), dem Hoehn und Yahr Stadium ($r = 0.599$, $p = 0.000$, $n = 31$), dem UENS-Score ($r = 0.586$, $p = 0.001$, $n = 31$), dem TCSS-Score ($r = 0.577$, $p = 0.001$, $n = 31$), dem BSG-Wert ($r = 0.591$, $p = 0.003$, $n = 23$), dem CRP-Wert ($r = 0.495$, $p = 0.007$, $n = 28$), dem AP-Wert ($r = 0.419$, $p = 0.026$, $n = 28$) und signifikant negativ mit dem Score der Schwab und England Skala ($r = -0.680$, $p = 0.000$, $n = 31$).

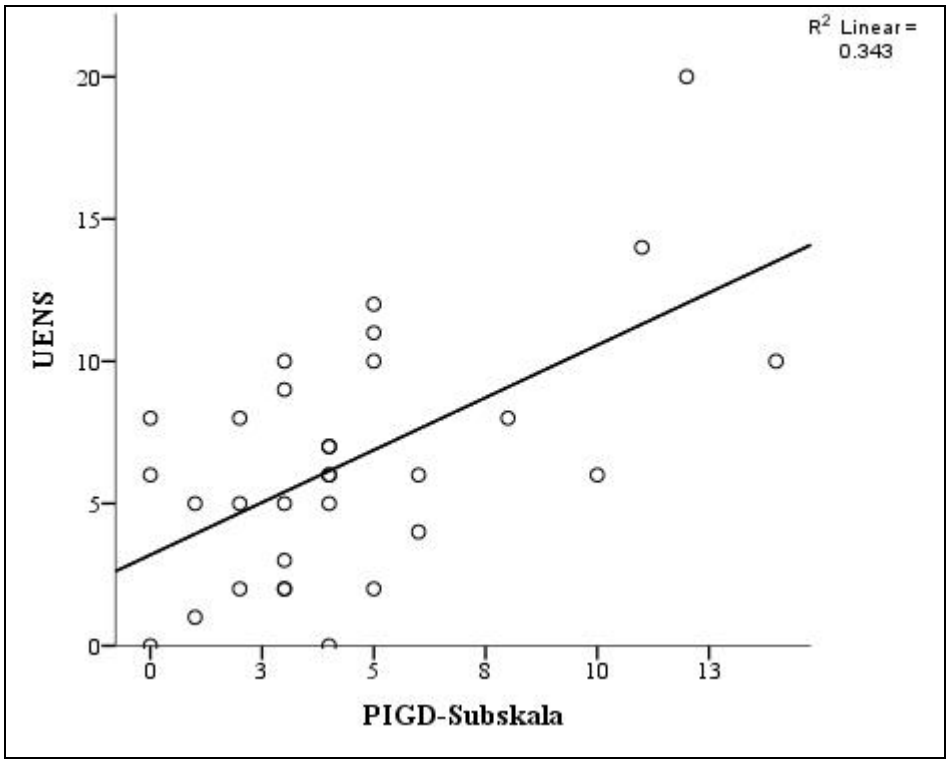


Abbildung 34: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation PIGD - UENS. Signifikant positive Korrelation ($r = 0.586$, $p = 0.001$, $n = 31$).

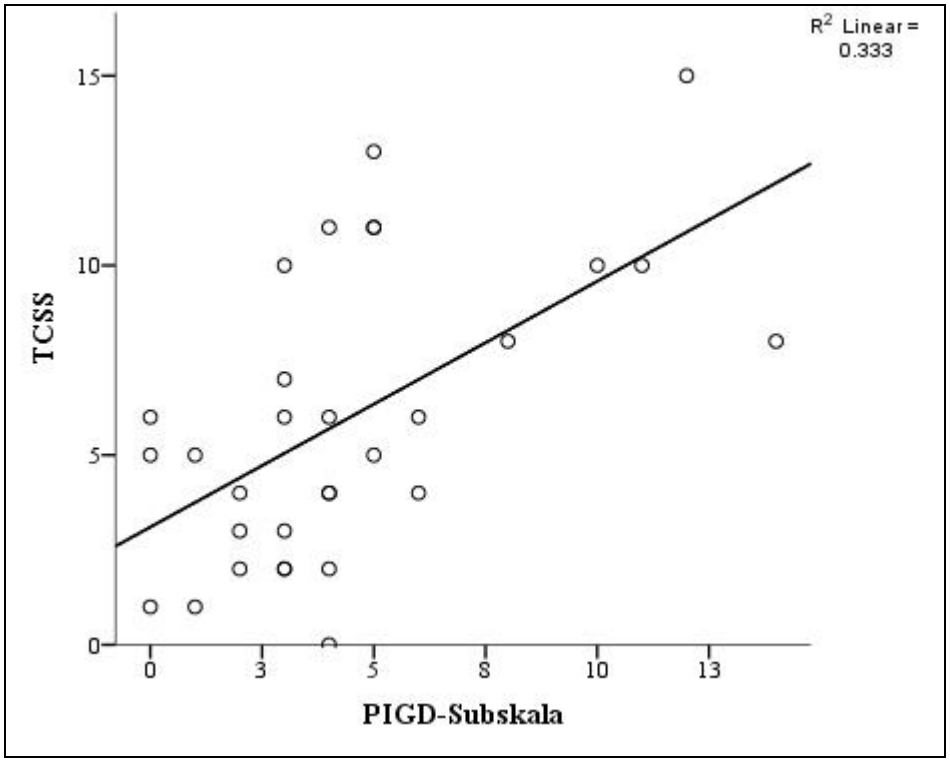


Abbildung 35: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation PIGD - TCSS. Signifikant positive Korrelation ($r = 0.577$, $p = 0.001$, $n = 31$).

Das Hoehn und Yahr Stadium korrelierte signifikant negativ mit dem Score der Schwab und England Skala ($r = -0.694$, $p = 0.000$, $n = 33$), der Nüchternglucose ($r = -0.370$, $p = 0.048$, $n = 29$) sowie signifikant positiv mit dem Alter ($r = 0.359$, $p = 0.040$, $n = 33$), dem UPDRS 2-Score ($r = 0.516$, $p = 0.002$, $n = 33$), dem UPDRS 3-Score ($r = 0.543$,

$p = 0.001$, $n = 33$), dem UPDRS-Gesamtscore ($r = 0.596$, $p = 0.000$, $n = 33$), dem PIGD-Score ($r = 0.599$, $p = 0.000$, $n = 31$), dem UENS-Score ($r = 0.477$, $p = 0.005$, $n = 33$), dem TCSS-Score ($r = 0.450$, $p = 0.009$, $n = 33$), dem LDH-Wert ($r = 0.404$, $p = 0.024$, $n = 31$) und dem Serum-Harnstoff-Wert ($r = 0.456$, $p = 0.010$, $n = 31$).

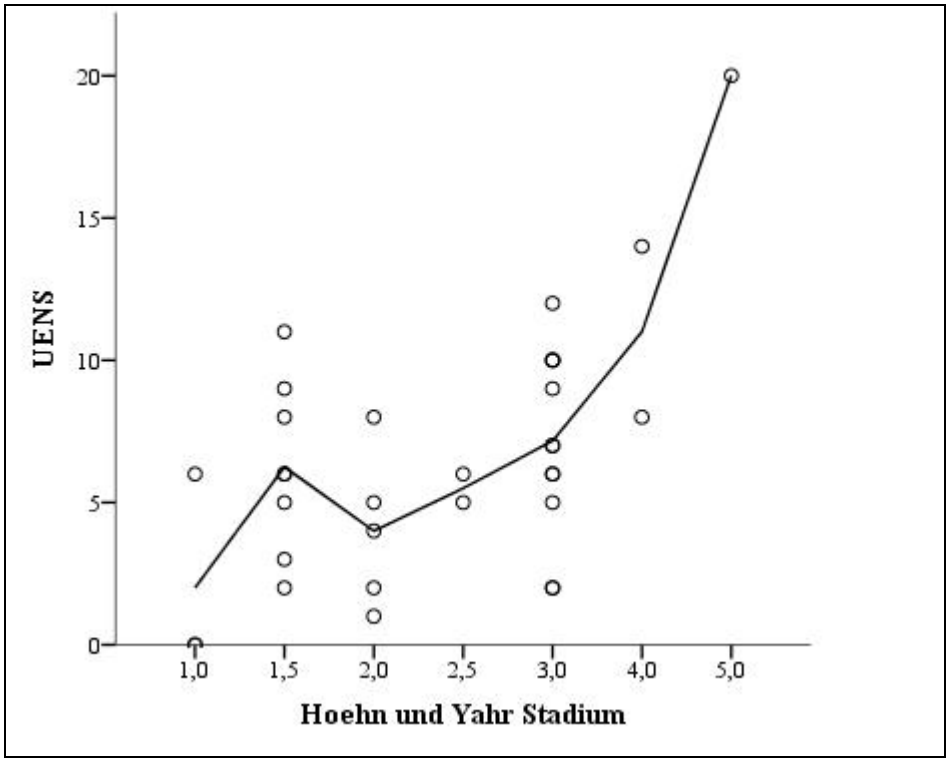


Abbildung 36: Streudiagramm mit Interpolationsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Hoehn und Yahr Stadium – UENS. Signifikant positive Korrelation ($r = 0.477$, $p = 0.005$, $n = 33$).

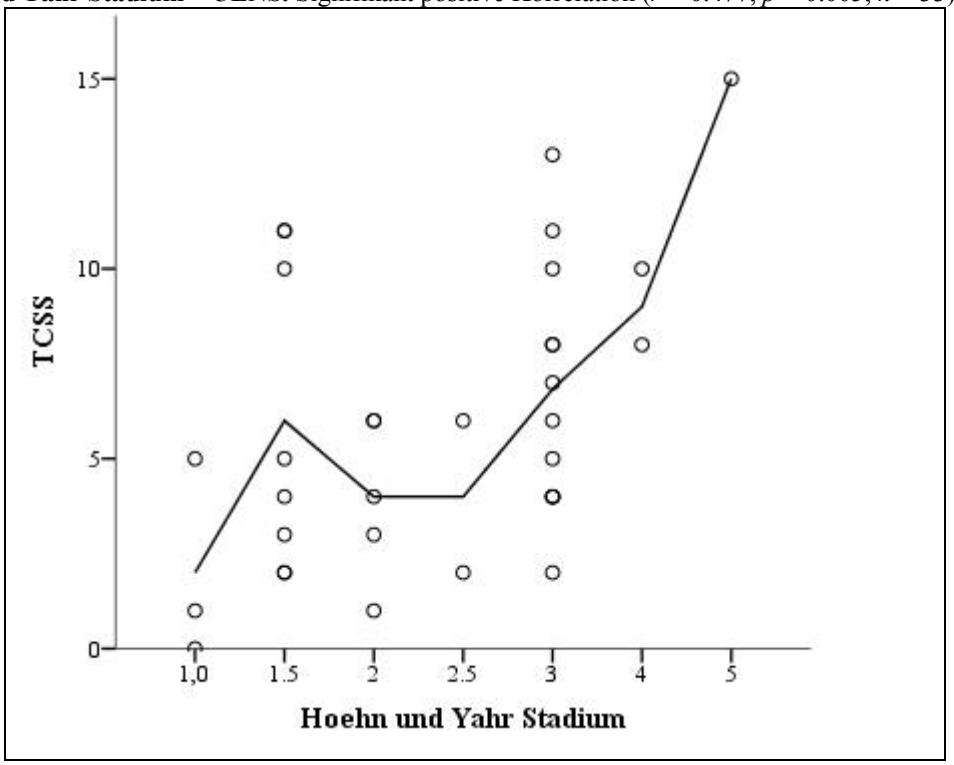


Abbildung 37: Streudiagramm mit Interpolationsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Hoehn und Yahr Stadium – TCSS-Score. Signifikant positive Korrelation ($r = 0.450$, $p = 0.009$, $n = 33$).

Der Wert der Schwab und England Skala korrelierte signifikant negativ mit dem UPDRS 2-Score ($r = -0.652$, $p = 0.000$, $n = 34$) dem UPDRS-Gesamtscore ($r = -0.676$, $p = 0.000$, $n = 34$), dem PIGD-Score ($r = -0.680$, $p = 0.000$, $n = 31$), dem UENS-Score ($r = -0.339$, $p = 0.050$, $n = 34$), dem TCSS-Score ($r = -0.438$, $p = 0.010$, $n = 34$), dem TSH-Wert ($r = 0.372$, $p = 0.043$, $n = 30$) und signifikant positiv mit dem CHE-Wert ($r = 0.358$, $p = 0.048$, $n = 31$).

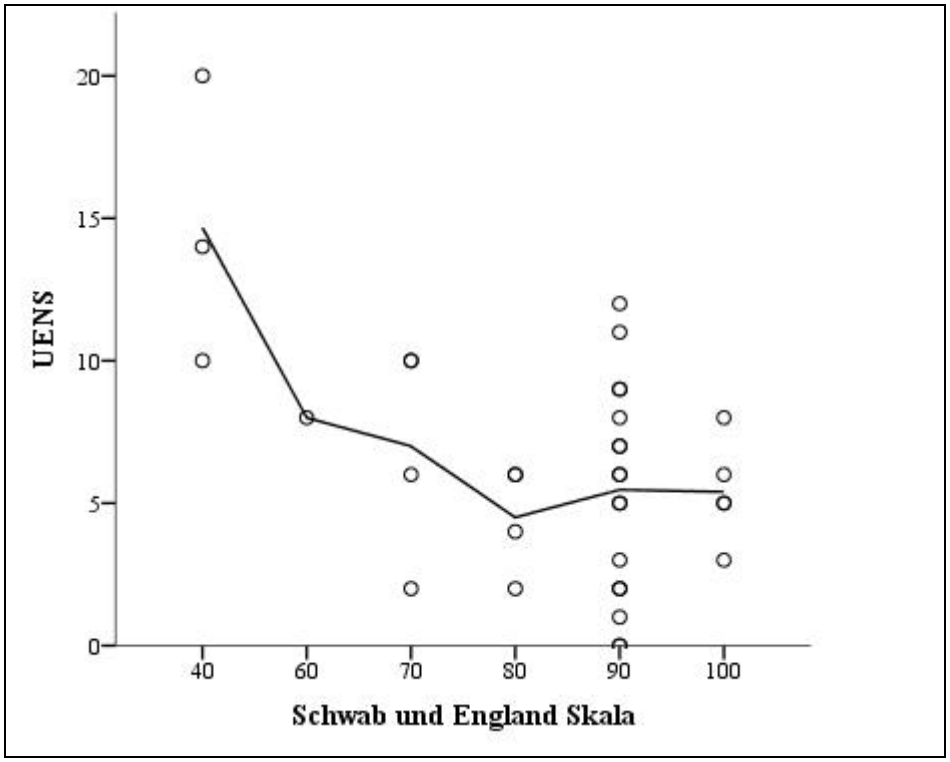


Abbildung 38: Streudiagramm mit Interpolationsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Schwab und England Skala – UENS. Signifikant negative Korrelation ($r = -0.339$, $p = 0.050$, $n = 34$).

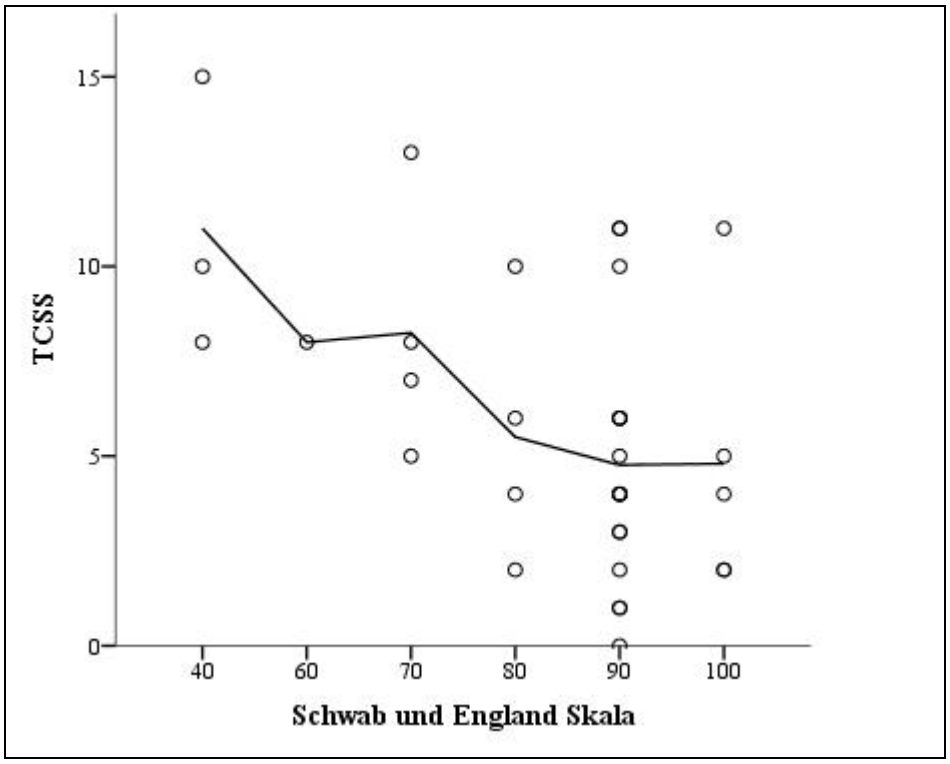


Abbildung 39: Streudiagramm mit Interpolationsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Schwab und England Skala – TCSS-Score. Signifikant negative Korrelation (r = -0.438, p = 0.010, n = 34).

Die Kumulativdosis eingenommener DA korrelierte signifikant positiv mit dem UPDRS 1-Score (r = 0408, p = 0.016, n = 34) und dem UPDRS 4-Score (r = 0.528, p = 0.001, n = 34).

Der UENS-Score korrelierte signifikant positiv mit dem Alter (r = 0.404, p = 0.003, n = 51), dem PIGD-Score (r = 0.586, p = 0.001, n = 31), dem Hoehn und Yahr Stadium (r = 0.477, p = 0.005, n = 33), dem TCSS-Score (r = 0.757, p = 0.000, n = 51), dem BSG-Wert (r = 0.512, p = 0.009, n = 25), dem CRP-Wert (r = 0.432, p = 0.005, n = 41), dem ALT-Wert (r = 0.341, p = 0.027, n = 42), dem AP-Wert (r = 0.330, p = 0.040, n = 39), der Nüchternglucose (r = 0.376, p = 0.017, n = 40), dem HbA_{1c} –Wert (r = 0.687, p = 0.000, n = 40) und signifikant negativ mit dem Score der Schwab und England Skala (r = -0.339, p = 0.050, n = 34). Die Korrelation mit dem UPDRS-Gesamtscore war knapp nicht signifikant (r = 0.330, p = 0.056, n = 34).

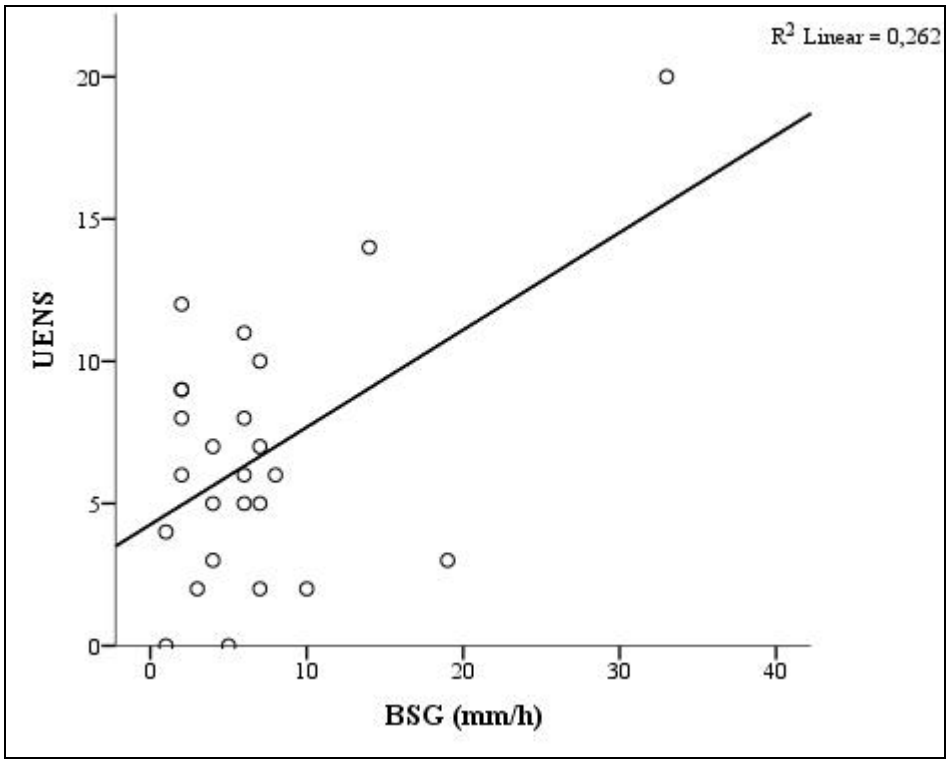


Abbildung 40: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation BSG - UENS. Signifikant positive Korrelation ($r = 0.512$, $p = 0.009$, $n = 25$).

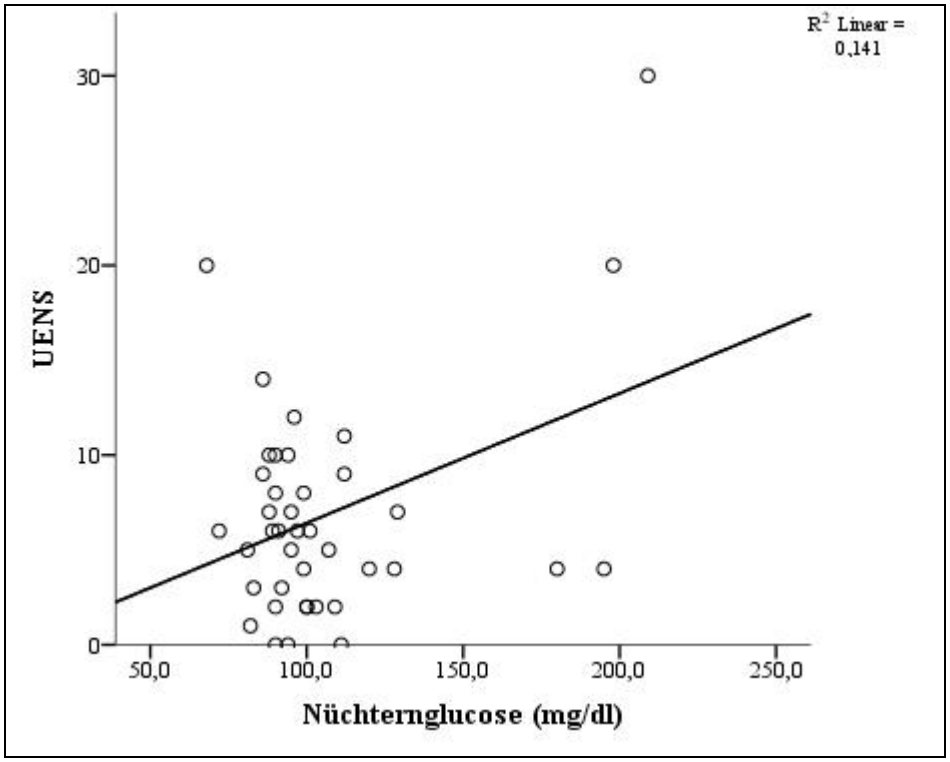


Abbildung 41: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Nüchternglucose – UENS. Signifikant positive Korrelation ($r = 0.376$, $p = 0.017$, $n = 40$).

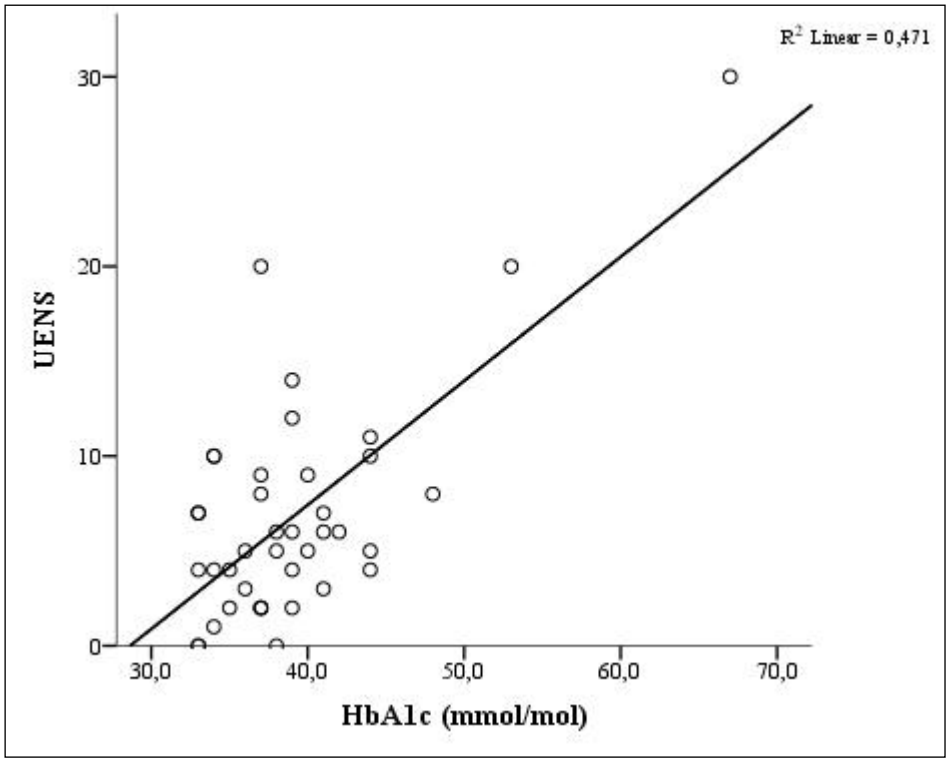


Abbildung 42: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation HbA_{1c} – UENS. Signifikant positive Korrelation ($r = 0.687$, $p = 0.000$, $n = 40$).

Der TCSS-Score korrelierte signifikant positiv mit dem PIGD-Score ($r = 0.577$, $p = 0.001$, $n = 31$), dem Hoehn und Yahr Stadium ($r = 0.450$, $p = 0.009$, $n = 33$), dem UENS-Score ($r = 0.757$, $p = 0.000$, $n = 51$), dem BSG-Wert ($r = 0.461$, $p = 0.020$, $n = 25$), dem CRP-Wert ($r = 0.365$, $p = 0.022$, $n = 41$), dem ALT-Wert ($r = 0.425$, $p = 0.005$, $n = 42$), dem AP-Wert ($r = 0.440$, $p = 0.005$, $n = 39$), dem LDH-Wert ($r = 0.331$, $p = 0.032$, $n = 42$), dem HbA_{1c}-Wert ($r = 0.412$, $p = 0.008$, $n = 40$) und negativ signifikant mit dem Score der Schwab und England Skala ($r = -0.438$, $p = 0.010$, $n = 34$). Die Korrelation mit der Nüchternglucose knapp nicht signifikant ($r = 0.308$, $p = 0.053$, $n = 40$).

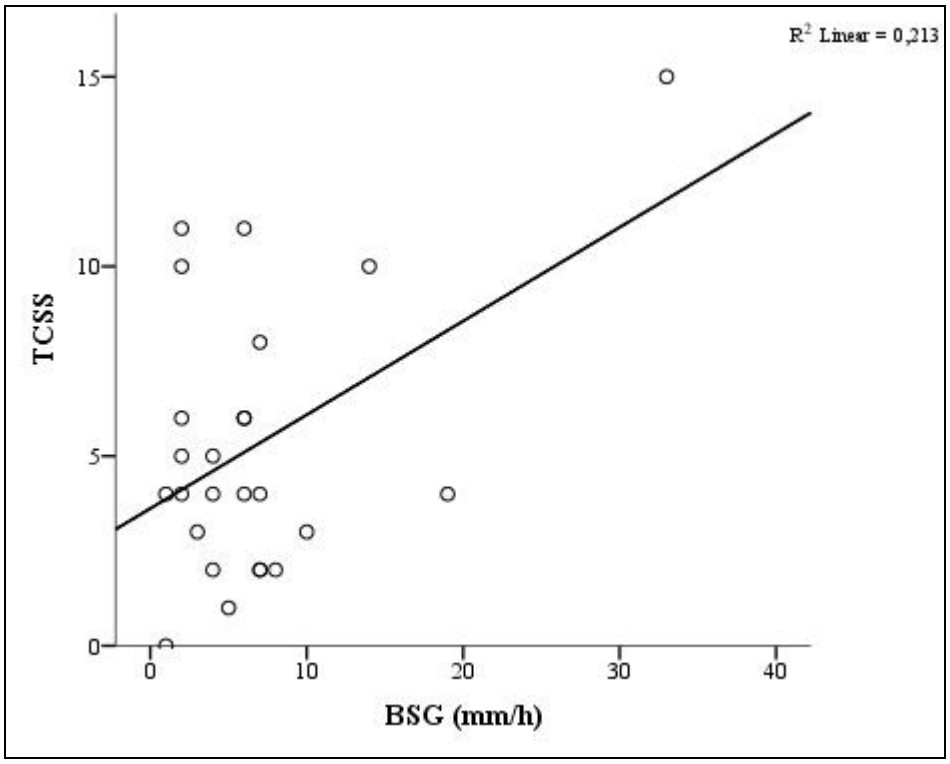


Abbildung 43: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation BSG - TCSS-Score. Signifikant positive Korrelation (r = 0.461, p = 0.020, n = 25).

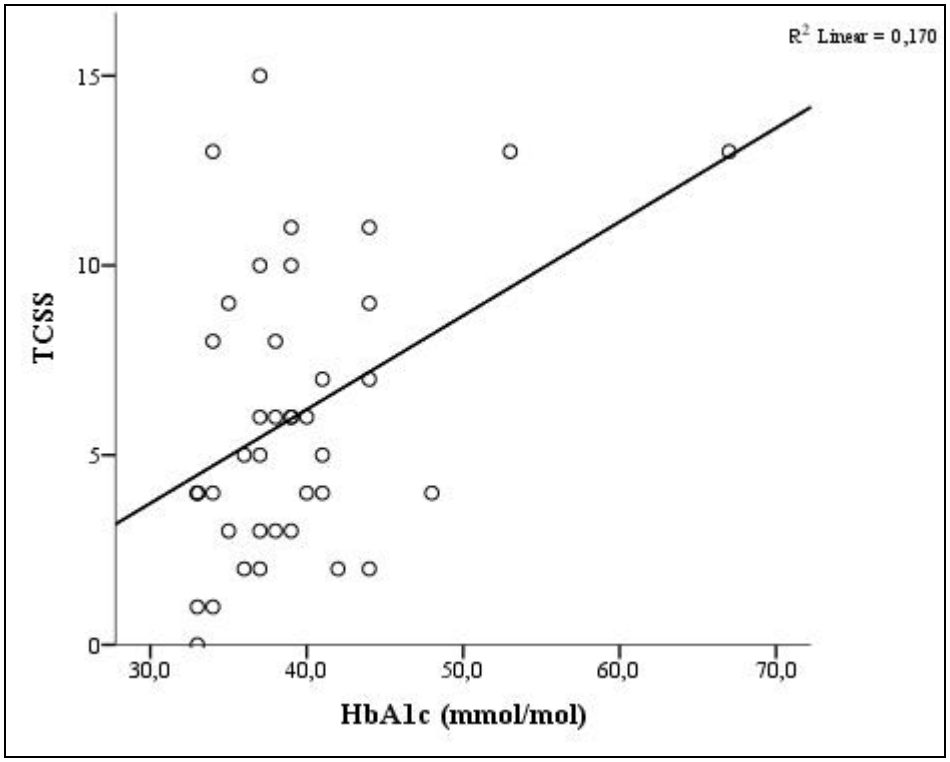


Abbildung 44: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation HbA_{1c} - TCSS-Score. Signifikant positive Korrelation (r = 0.412, p = 0.008, n = 40).

Weiters bestanden einige interessante Korrelationen von Laborwerten untereinander: **HCY** korrelierte signifikant mit dem Serum-Harnstoff (r = 0.482, p = 0.004, n = 34) mit der GFR (r = -0.400, p = 0.019, n = 34), mit dem HbA_{1c} (r = -0.363, p = 0.038, n = 33) und mit Vitamin B12 (r = -0.381, p = 0.034, n = 31).

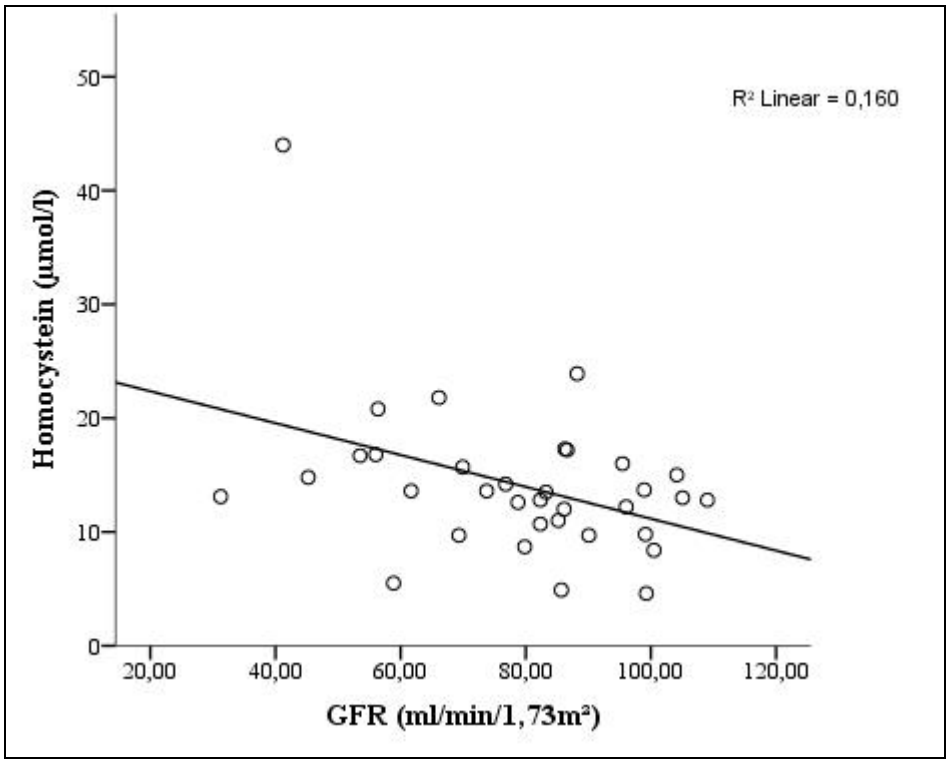


Abbildung 45: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation GFR - HCY. Signifikant negative Korrelation (r = -0.400, p = 0.019, n = 34).

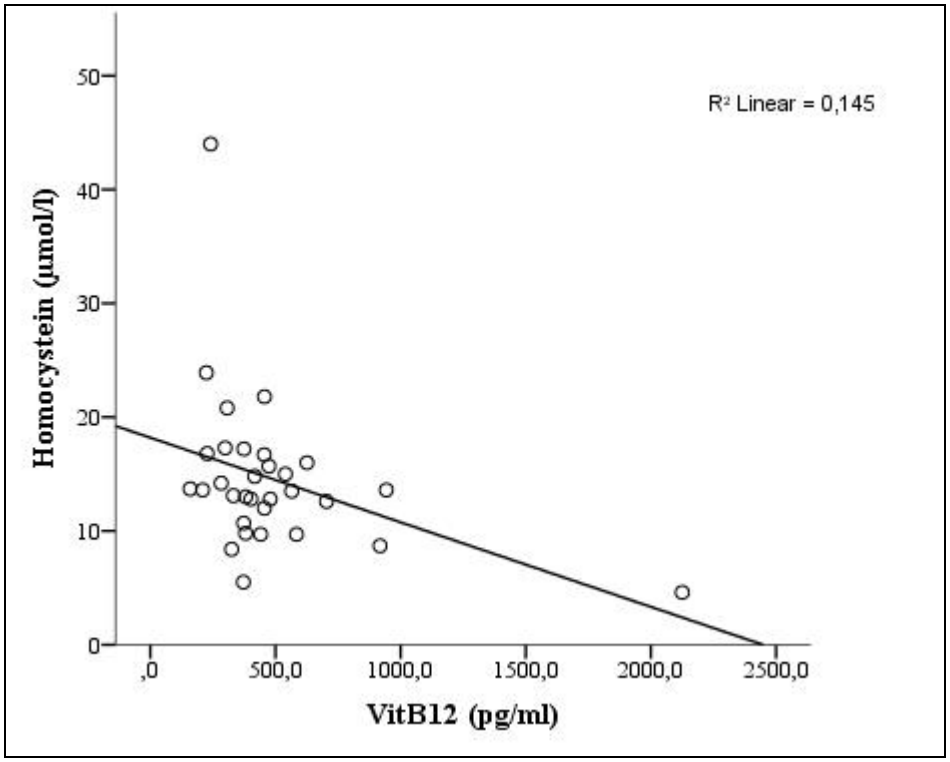


Abbildung 46: Streudiagramm mit Ausgleichsgerade zur Veranschaulichung der Korrelation Serum-Vitamin-B12 – HCY. Signifikant negative Korrelation (r = -0.381, p = 0.034, n = 31).

MMA korrelierte signifikant mit Vitamin B12 (r = -0.365, p = 0.037, n = 33), der GFR (r = -0.499, p = 0.002, n = 36), dem Serum-Kreatinin (r = 0.354, p = 0.034, n = 36) und mit dem Serum-Harnstoff (r = 0.443, p = 0.007, n = 36).

Tabelle 3.6 zeigt die Anzahl der Fälle in denen die sich Laborparameter, die signifikante Korrelationen mit IPS- oder PNP-Parametern aufwiesen, außerhalb der Labor-Normbereiche befanden.

		Laborwert außerhalb der Normwerte			Gesamt
		DN-IPS	Med-IPS	Ko	
Laborwerte außerhalb der Normgrenzen	CDT > 2,5 %	3	0	0	3
	BSG > 20 mm/h	1	0	0	1
	CRP > 5 mg/l	3	0	10	13
	Se-Natrium 135 - 145mmol/l	0	0	1	1
	Se-Chlorid 95 - 110 mmol/l	0	0	0	0
	AP 40-130U/l	1 (>)	0	0	1
	CHE 4600 - 3000 U/l	0	0	0	0
	LDH 120-240 U/l	4 (>)	2 (>)	3 (>)	9
	Harnstoff 10-45 mg/dl	6 (>)	0	2 (>)	8
	GFR < 80 ml/min/1,73 m²	14 (<)	1 (<)	6 (<)	21
	TSH 0.24-4.20 µU/ml	2(<) / 1(>)	0	1 (<)	3
	HbA_{1c} 20.0-42.0 mmol/mol	4 (>)	0	4 (>)	8
	HCY 5.5-16.2 µmol/l	12 (>)	0	2 (<)	14

Tabelle 3.6: Anzahl abnormaler Werte jener Laborparameter, die signifikante Korrelationen aufweisen. Die absoluten Zahlen geordnet nach Vergleichsgruppen. (>)… über ULN, (<) … unter LLN.

3.7 Detaillierte Beschreibung aller aufgetretenen PNP und Vergleich der assoziierten Risikofaktoren

Tabelle 3.7 zeigt die im Rahmen der Studie klinisch und elektrophysiologisch diagnostizierten Fälle distaler, symmetrischer PNP und beschreibt die elektrophysiologische Klassifikation sowie die assoziierten, anamnestisch erhobenen Risikofaktoren und erhobenen Laborwerte außerhalb der Normbereiche.

Gruppe	ID	Elektrophysiologische Differenzierung der PNP					GFR↓	Harnstoff ↑	Kreatinin ↑	HCY ↑	MMA ↑	CRP/BSG ↑	ANA +	RF ↑	Leberw. ↑	Blutbildv.	Gammagl.↓	Na ↓	HbA_{1c} ↑	Glucose ↑	DM	Hypothyr.	St. p. Chemo
		Sensibel	Sensomotorisch	Axonal	Sekundär demyelinisiert	Mit neurogenem Umbau																	
DN-IPS	3	x		x			x	x	x	x													
	6	x					x	x	x				x		x								
	9		x	x			x		x	x													
	11		x	x	x		x																
	16		x	x			x	x	x		x	x		x	x	x							
	17	x		x			x			x													
	18		x	x		x	x				x					x			x			x	
	19	x		x	x					x						x	x						x
	20		x	x		x	x								x	x							
	21		x	x	x					x		x			x	x	x						
	24	x		x			x			x													
	26		x	x	x		x								x	x	x						x
	27	x		x	x		x										x		x				
Med-IPS	3	x	x	x																		x	
	4		x	x											x								
	7		x	x												x							
Ko	2		x	x		x														x			
	4		x	x																		x	
	6		x	x	x					x		x				x		x	x	x	x		
	9		x	x			x									x	x		x	x	x		

Tabelle 3.7: Art der PNP mit dem Ergebnis der elektrophysiologischen Untersuchung und assoziierte Risikofaktoren. Fälle geordnet nach Vergleichsgruppen. Gruppe und ID entsprechen den Angaben von Tabelle 3.1, welche die Daten der Probanden auflistet.

Nun wurde ein Vergleich der Mittelwerte und Häufigkeiten potenzieller Risikofaktoren und abnormaler Laborwerte zwischen PNP-Patienten mit IPS und PNP-Patienten der Ko-Gruppe durchgeführt.

Serum-Natrium war bei PNP-Patienten mit IPS ($M = 141.47$, $SD = 1.46$) gegenüber PNP-Patienten der Ko-Gruppe ($M = 137.33$, $SD = 2.89$) im Mittel um 4,133 mmol/l höher. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($t[16] = 3.84$, $p = 0.001$).

Serum Chlorid war bei PNP-Patienten mit IPS (103.47, $SD = 1.85$) gegenüber PNP-Patienten der Ko-Gruppe ($M = 98.00$, $SD = 1.00$) im Mittel um 5,467 mmol/l höher. Der Unterschied war signifikant ($t[16] = 4.90$, $p = 0.000$).

Die übrigen Laborwerte und Risikofaktoren wiesen keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte auf.

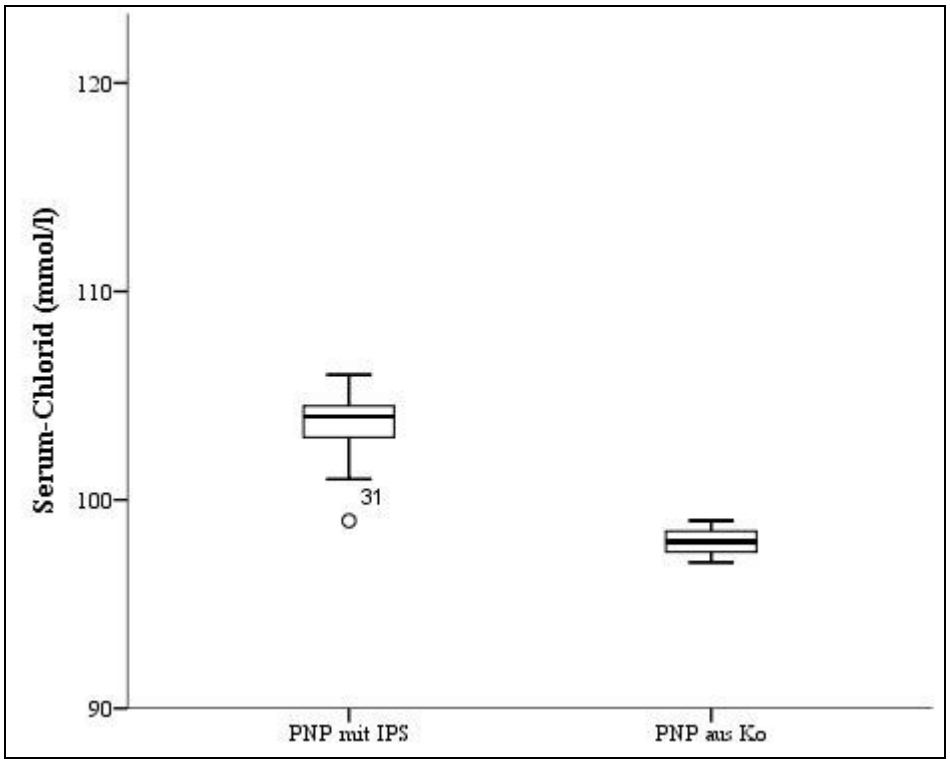


Abbildung 47: Boxplot des Serum-Natriums bei PNP-Patienten mit IPS und PNP-Patienten aus der Ko-Gruppe. Signifikant höheres Serum-Natrium bei PNP-Patienten mit IPS (t[16] = 3.84, p = 0.001). 25%-, 50%- (Median) und 75%-Perzentil.

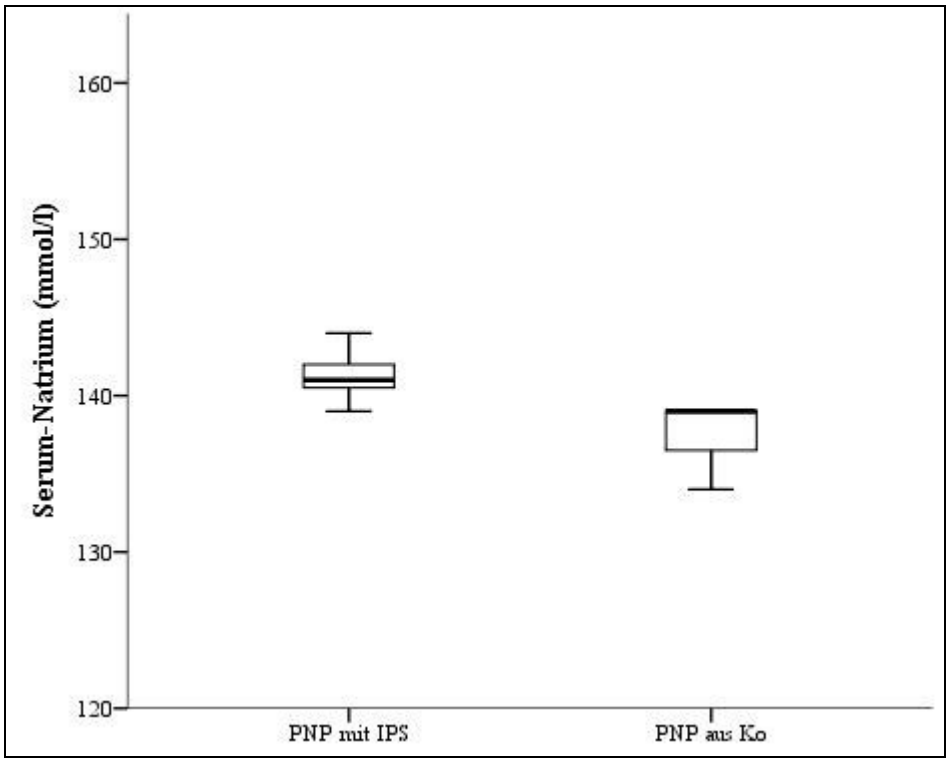


Abbildung 48: Boxplot des Serum-Chlorids bei PNP-Patienten mit IPS und PNP-Patienten aus der Ko-Gruppe. Signifikant höheres Serum-Chlorid bei PNP-Patienten mit IPS (t[16] = 4.90, p = 0.000). 25%-, 50%- (Median) und 75%-Perzentil. Größter und kleinster, nicht-extremer Wert, ° … Ausreisser, * … extremer Wert;

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeiten der Geschlechterverteilung, anamnestisch erhobener Risikofaktoren, des anamnestisch

erhobenen Alkoholkonsums, von CDT, CRP, BSG, Blutbildveränderungen, Serum-Elektrolyten, Bilirubin, AST, ALT, GGT, CHE, LDH, Serum-Harnstoff, Serum-Kreatinin, GFR, TSH, Serum-Proteinelektrophorese, HbA_{1c}, Folsäure, Vitamin B12, HCY, MMA, ENA, ANA oder RF.

Bei PNP-Patienten der Ko-Gruppe lag mit 66.7 % anamnestisch signifikant häufiger ein DM Typ 2 vor, als bei PNP-Patienten mit IPS mit 0.0 % (PNP-IPS $n = 0/15$ vs. PNP-Ko $n = 2/3$, *Chi² nach Yates* = 5.513, $p = 0.020$).

Erhöhte Nüchternglucosewerte traten bei PNP-Patienten der Ko-Gruppe bei 100.0 % auf, bei PNP-Patienten mit IPS bei 0.0 %. Der Unterschied war signifikant (PNP-IPS $n = 0/15$ vs. PNP-Ko $n = 3/3$, *Fisher* = 12.834, $p = 0.001$).

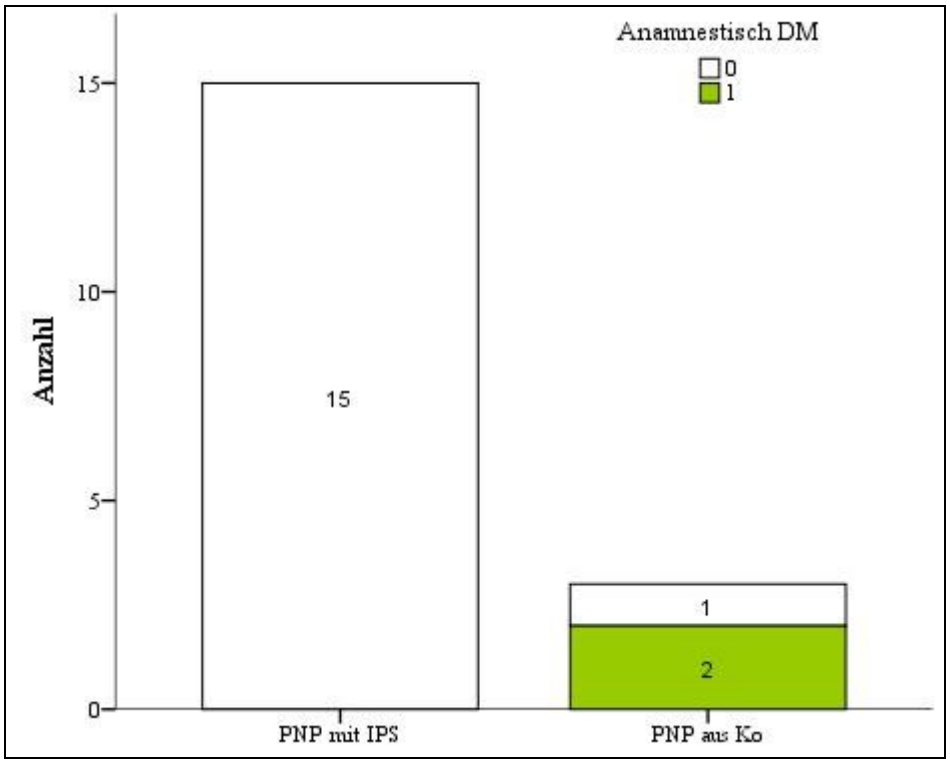


Abbildung 49: Häufigkeit eines anamnestisch ermittelten DM bei Probanden mit PNP und IPS und Probanden mit PNP aus Ko-Gruppe. Signifikant höhere Prävalenz von DM bei PNP-Patienten der Ko-Gruppe (PNP-IPS $n = 0/15$ vs. PNP-Ko $n = 2/3$, *Chi² nach Yates* = 5.513, $p = 0.020$).

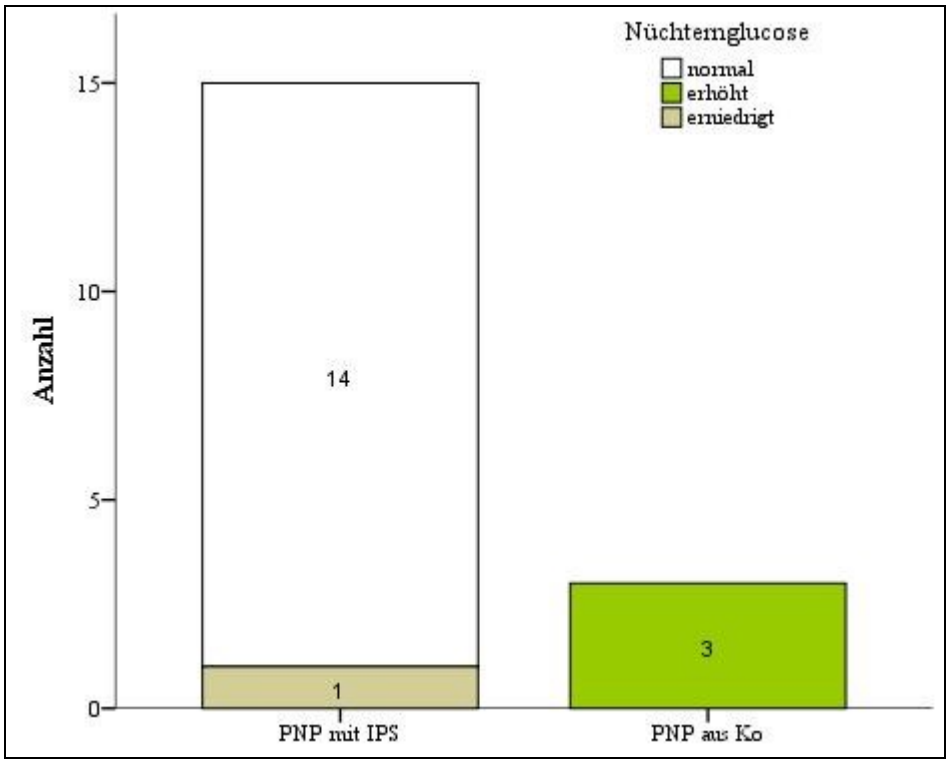


Abbildung 50: Häufigkeit erhöhter Nüchternglucose-Werte bei Probanden mit PNP und IPS und Probanden mit PNP aus der Ko-Gruppe. Signifikant höhere Prävalenz von erhöhten Nüchternglucose-Werten bei Probanden der Ko-Gruppe (PNP-IPS $n = 0/15$ vs. PNP-Ko $n = 3/3$, *Fisher* = 12.834, $p = 0.001$).

Da jedoch in Gruppe 3 lediglich 4 Fälle mit elektrophysiologisch bestätigter PNP enthalten waren und dadurch die Prüfung auf Signifikanz wenig aussagekräftig ist, sind die absoluten Häufigkeiten abnormaler Laborwerte und vorhandener Risikofaktoren für die beiden Gruppen in Tabelle 1.1 dargestellt.

Risikofaktor	PNP und IPS	PNP ohne IPS
n	16	4
Durchschnittsalter in Jahren	75,0	74,5
männliche Probanden	62,5 %	50 %
anamnestisch erhobene Risikofaktoren	18,8 %*	75,0 %**
Alkoholkonsum über 20 bzw. 30 g/d	0 %	0 %
CDT erhöht	0 %	0 %
CRP erhöht	13,3 %	66,7 %
BSG erhöht	7,7 %	0 %
Blutbildveränderungen	46,7 %	66,7 %
Serum-Natrium erhöht	0,0 %	33,3 %
Serum-Chlorid erhöht oder erniedrigt	0,0 %	0,0 %
Serum-Kalium erhöht oder erniedrigt	0,0 %	0,0 %
Bilirubin direkt erhöht	0,0 %	0,0 %
AST erhöht	26,7 %	0,0%
ALT erhöht	26,7 %	0,0%
AP erhöht	6,7 %	0,0 %
GGT erhöht	20,0 %	0,0 %
CHE erhöht	0,0 %	0,0 %
LDH erhöht	20,0 %	0,0 %
Serum-Harnstoff erhöht	20,0 %	0,0 %
Serum-Kreatinin erhöht	26,7 %	0,0 %
GFR < 80 ml/min/1,73 m²	73,3 %	33,3 %
TSH erhöht	7,1 %	0,0 %
Veränderungen der Serum-Proteinelektrophorese	26,7 %§	100 %§§
anamnestisch DM	0,0 %	66,7 %
HbA_{1c} erhöht	13,3 %	66,7%
Nüchternglucose erhöht	0,0 %	100 %
Folsäuremangel	0,0 %	0,0 %
Vitamin B12-Mangel	0,0 %	0,0 %
Homcystein erhöht	53,8 %	0,0%
MMA erhöht	14,3 %	0,0 %
ENA erhöht	0,0 %	0,0 %
ANA signifikant positiv	6,7 %	0,0 %
RF erhöht	6,7 %	0,0 %

Tabelle 3.8: Prozentualer Anteil von Risikofaktoren bei Parkinsonpatienten mit PNP und Patienten der Ko-Gruppe mit PNP. *2x St. p. Chemotherapie, 1x bekannte Hypothyreose; **2x DM Typ II, 1x bekannte Hypothyreose; §3x Gammaglobuline ↓, 1x Albuminmangel; §§ 1x Monoklonale IgG-Kappa Banden, 2x Gammaglobuline ↓;

4 Diskussion

4.1 Überprüfung der Hypothesen

4.1.1 Höhere PNP-Prävalenz bei DN- und Med-IPS-Patienten

Um eine Vergleichbarkeit der drei Prävalenzwerte zu gewährleisten, wurden zunächst die Vergleichsgruppen auf signifikante Alters- und Geschlechtsunterschiede untersucht, wobei sich ein annähernd gleiches Durchschnittsalter ohne signifikante Ungleichverteilung ergab. In der Ko-Gruppe war, inkludierte man alle Probanden mit erfolgter Untersuchung der klinischen PNP-Scores, der Frauenanteil signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen. Da weder IPS noch PNP bei einem Geschlecht gehäuft auftreten, sollte diese Ungleichverteilung jedoch keine Auswirkung auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben. Bei der folgenden Analyse, in welcher lediglich jene Probanden inkludiert wurden, die eine elektrophysiologische Untersuchung erhalten hatten, ergab sich kein signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung.

Die Prävalenz distal symmetrischer PNP, nach der Definition UENS-Score ≥ 5, war in der DN-IPS-Gruppe mit 70,3% und in der Med-IPS-Gruppe mit 71,4% gegenüber 35,3% in der Ko-Gruppe deutlich erhöht. Ein signifikanter Unterschied bestand lediglich zwischen den Gruppen DN-IPS und Ko, da die Med-IPS-Gruppe zu wenige Probanden enthielt. Der Vergleich aller IPS-Patienten mit der Ko-Gruppe zeigte ebenfalls eine signifikant höhere Prävalenz in der IPS-Gruppe.

Weniger ausgeprägt war der Unterschied bei Anwendung der, elektrophysiologische Untersuchungen einschließenden Definition für distal symmetrische PNP.[72] Hier zeigte sich in der DN-IPS-Gruppe eine Prävalenz von 48,1 %, in der Med-IPS-Gruppe eine Prävalenz von 42,9 % und in der Ko-Gurppe eine Prävalenz von 36,4 %. Es konnten weder zwischen den drei Vergleichsgruppen, noch zwischen IPS-Patienten und Probanden der Ko-Gruppe signifikante Unterschiede der Prävalenzen gezeigt werden.

Somit kann die Hypothese, dass IPS-Patienten, als Teil des IPS, eine höhere Prävalenz distal symmetrischer PNP aufweisen, zumindest durch die Ergebnisse, die auf klinischen Untersuchungen basieren, untermauert werden. Die Analysen, welche elektrophysiologische Untersuchungen einschließen, bestätigen diese Ergebnisse nicht.

Wie in Kapitel 2.4.2.2 beschrieben, ist die große Stärke der UENS eine hohe Sensitivität in frühen Krankheitsstadien, und die Schwäche der verwendeten Definition distal symmetrischer PNP die fehlende Detektion von SFN. Es scheint daher durchaus sinnvoll den rein klinisch erhobenen Ergebnissen, insbesondere wenn man einen großen Anteil von

PNP-Erkrankungen im Frühstadium erwartet, besondere Beachtung zu schenken. Eine detaillierte Untersuchung mittels invasiver Methoden, wie z.B. der Hautbiopsie, würde zwar weitere Aufklärung bringen können, kann aber aufgrund der Invasivität nicht unbedingt empfohlen werden.

Dass der Vergleich der Mittelwerte der PNP-Scores UENS und TCSS zwischen den drei Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede zeigte, kann die Hypothese, Parkinsonpatienten würden, als inhärenter Teil der Erkrankung, Schäden des PNS aufweisen, nicht erhärten. Dies kann jedoch auch auf die geringe Fallzahl zurückgeführt werden.

Die elektrophysiologisch bestätigten Prävalenzwerte für die Med-IPS-Gruppe unserer Arbeit entsprachen den Ergebnissen von Toth et al.[76], welche bei vorwiegend mit LD therapierten Patienten elektrophysiologisch eine PNP-Prävalenz von 43% feststellten. Die Prävalenzwerte für IPS-Patienten ohne LD-Exposition, mit 13%, und von Kontrollpersonen, mit 5 %, waren jedoch deutlich niedriger als in unserer Arbeit. Chovancova et al.[79] fanden bei IPS-Patienten unter dopaminerger Therapie bei 43,5 % eine elektrophysiologisch bestätigte PNP, allerdings ohne IPS-Patienten ohne dopaminerge Therapie oder eine Kontrollgruppe zu untersuchen. Die Ergebnisse entsprachen jenen unserer Med-IPS-Gruppe. Eine multizentrische Studie von Ceravolo et al.[80] ergab elektrophysiologisch bestätigte PNP-Prävalenzwerte von 4,82% bei IPS-Patienten ohne LD-Exposition, 6,80% bei IPS-Patienten mit kurzer LD-Exposition, 19,40% bei IPS-Patienten mit langer LD-Exposition und 8,76% in der Kontrollgruppe. Die PNP-Pävalenzwerte bei Ceravolo et al. lagen somit nicht nur weit unterhalb der in unserer Arbeit erhobenen Ergebnisse, sondern waren auch deutlich niedriger als bei Toth et al. und Chovancova et al. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Untersuchungen Patienten mit anderen PNP-Risikofaktoren ausgeschlossen hatten und die Zahlen daher erwartbar niedriger sein mussten.

Die klinisch erhobenen Prävalenzwerte unserer Arbeit waren trotz der gleichen Untersuchungstechnik sowohl für IPS-Patienten, als auch für Kontrollpersonen deutlich höher als bei Rajabally und Martey[81], wo 37,8 % der IPS-Patienten, deren Anteil an Probanden mit LD-Exposition nicht explizit angegeben wurde, und 8,1 % der Kontrollpersonen einen UENS-Score ≥ 5 aufwiesen.

4.1.2 Kein Einfluss von DA auf die Entwicklung von PNP

Die Med-IPS-Gruppe wies weder in den klinischen, noch in den elektrophysiologisch unterstützten Untersuchungen eine signifikant höhere PNP-Prävalenz auf als die DN-IPS-

Gruppe. Weiters korrelierte die Kumulativdosis eingenommener DA nicht signifikant mit den PNP-Scores. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen in der Med-IPS-Gruppe können diese Ergebnisse die Hypothese, dass sich die Prävalenzen für distal symmetrische PNP zwischen den Gruppen DN-IPS und Med-IPS nicht signifikant unterscheiden und die Medikation durch DA nicht zusätzlich zur Entwicklung von PNP beiträgt, zwar unterstützen, aber nicht ausreichend beweisen.

Die Ergebnisse einer Arbeit von Mancini et al.[82] sprechen ebenfalls gegen erhöhte Prävalenzen von PNP bei dopaminerg, ohne LD therapierten IPS-Patienten. Bei 28 % intestinal, und bei 20 % oral mit LD therapierter IPS-Patienten trat eine elektrophysiologisch bestätigte PNP auf, bei Parkinsonpatienten mit anderen dopaminergen Therapieformen nur bei 6 %. Die Prävalenzwerte lagen deutlich unter jenen unserer Arbeit und wurden nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Gar keine Aussage kann jedoch über den zusätzlichen Einfluss einer LD-Medikation gemacht werden, da nur 2 Patienten unter dieser Therapie standen. Um den Einfluss mit ausreichender Aussagekraft zu untersuchen, sind weiterführende Arbeiten sinnvoll. Ähnliche Auswirkungen, wie in Kapitel 1.6 für die LD-Einnahme beschrieben, konnten bei der Verabreichung von DA nicht beobachtet werden. Dies war jedoch auch nicht zu erwarten, da DA kaum metabolisiert werden und auch keine Metabolisierung über die COMT in Form einer Methylierung erfolgt.

Viele Ergebnisse in der Literatur unterstützen den Einfluss einer LD-Exposition auf die PNP-Entwicklung, wie bei Ceravolo et al.[80], Toth et al.[100,76],Chovancova et al.[79] und Nolano et al.[83]. Weitere Arbeiten[84,85,86,87,88] beschäftigten sich überdies mit der Entwicklung von PNP bei duodenaler Infusion von LD-Carbidopa-Gel. Dem gegenüber stehen einige Arbeiten, die die Rolle von LD anzweifeln, wie eine Dissertation von Ummi[89], der keinen Prävalenzunterschied abnormaler NLG-Ergebnisse zwischen untherapierten und LD-therapierten IPS-Patienten feststellen konnte. Auch eine Analyse von 1110 Fallberichten unerwünschter Medikamentennebenwirkungen von Montastruc et al.[90] und ein systematischer Review von Teodoro et al.[91] der 79 randomisierte, placebokontrollierte Studien auf Nebenwirkungen von Parkinsonmedikamenten untersuchte hatte, zweifelten stark am Einfluss von LD auf die PNP-Entwicklung bei IPS. Auch Müller et al.[92] zweifelten, aufgrund eines moderaten Anstiegs von NGF und STH bei IPS-Patienten nach LD-Gabe, und den vermuteten, damit verbundenen neuroprotektiven Effekten, die Rolle von LD als Ursache für die axonale Degeneration bei Parkinsonpatienten an.

4.1.3 Korrelation des IPS-Schweregrads mit dem PNP-Schweregrad

Dass das Hoehn und Yahr Stadium positiv, und die Schwab und England Skala negativ mit der UENS und dem TCSS korrelierten, spricht für einen möglichen Einfluss des IPS-Schweregrads auf den PNP-Schweregrad. Dies wird auch durch die positiven Korrelationen des UPDRS-Gesamtscores mit der UENS und dem TCSS unterstützt, wenngleich diese aufgrund der geringen Fallzahlen knapp nicht signifikant waren.

Dieser Zusammenhang könnte jene von unserer Studie divergierenden Ergebnisse erklären, die nachzuweisen schienen, dass Patienten mit Dopaminergica, insbesondere aber mit LD-Therapie eine höhere PNP-Prävalenz aufweisen. Wenn man nämlich berücksichtigt, dass Patienten mit höherem IPS-Schweregrad auch eher mit Dopaminergica bzw. mit LD behandelt werden, könnte dieses Ergebnis als Epiphänomen gedeutet werden.

Auch der Score der PIGD-Subskala korrelierte positiv mit der UENS und dem TCSS. Dazu können mehrerlei Faktoren beitragen: Für häufiges Fallen und Gangunsicherheit werden sowohl bei der PIGD-Subskala, als auch bei den beiden klinischen Polyneuropathiescores Punkte vergeben. Außerdem scheint sich die PNP mit zunehmendem Schweregrad negativ auf die Haltungsstabilität und die Gangsicherheit auszuwirken. Eine verminderte Haltungsstabilität äußert sich auch in häufigerem Fallen, die verminderte Gangsicherheit kann zum verzögerten Bewegungsstart und zu kleineren Schrittlängen mit Festination und Propulsion beitragen. Dieser Zusammenhang von PNP und IPS unterstreicht die weitreichenden Konsequenzen, die die Entwicklung einer PNP für Parkinsonpatienten haben kann. Die deutliche Signifikanz dieser Korrelation und der hohe Korrelationskoeffizient legen nahe, bei jedem IPS-Patienten, der mittels UPDRS eingestuft wird, die PIGD-Subskala explizit zu berechnen. Hohe Werte dieser Subskala lassen an eine mögliche PNP denken, und sollten eine weiterführende klinische und elektrophysiologische Diagnostik zur Folge haben. Obwohl die Unterschiede mit einer Signifikanz von 0,072 knapp nicht signifikant waren, wiesen PNP-Patienten mit einem Mittelwert von 5,60 Punkten gegenüber 3,31 Punkten bei Probanden ohne PNP deutlich erhöhte Werte der PIGD-Subskala auf. Es kann dennoch empfohlen werden, ab einem Wert von 4 Punkten an das Vorliegen einer PNP zu denken, und dieses abzuklären.

Die Hypothese, dass signifikante Korrelationen zwischen dem Schweregrad des IPS und dem PNP-Schweregrad bestehen wird somit unterstützt, die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird aber durch den Einfluss des Alters eingeschränkt, welches wohl wesentlich zur Entwicklung von PNP beiträgt. Es korrelierte signifikant positiv mit dem UENS-Score und knapp nicht signifikant mit dem TCSS-Score.

Zusätzlich scheint es einen Einfluss auf den Fortschritt des IPS, als chronisch progrediente Erkrankung, zu haben, da es signifikant positiv mit dem UPDRS-Gesamtscore und dem Hoehn und Yahr Stadium korrelierte.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Toth et al.[76] überein, welche Korrelationen des IPS-Stadiums mit den PNP-Scores bestätigten. Auch eine tiefergehende Arbeit von Nolano et al.[83] wies mittels Hautbiopsien eine negative Korrelation der Dichte epidermaler Meissner Körperchen an Oberschenkeln und Fingerkuppen, die, ebenso wie NLG-Untersuchungen, große Nervenfasern repräsentieren, mit dem UPDRS nach.

4.1.4 Höhere IPS-Stadien bei IPS-Patienten mit PNP gegenüber IPS-Patienten ohne PNP

Parkinsonpatienten mit PNP wiesen signifikant niedrigere Ergebnisse in der Schwab und England-Skala auf. Jedoch bestanden weder für das Hoehn und Yahr Stadium noch für die UPDRS-Werte signifikante Unterschiede zwischen IPS-Patienten mit und ohne PNP.

Die Hypothese, dass nur bei fortgeschrittenen IPS-Stadien eine PNP auftritt kann also nicht eindeutig bestätigt werden.

Chovancova et al.[79] wiesen in ihrer Studie bei neun der dreizehn IPS-Patienten mit PNP, ein Braak Stadium[93] 4, vergleichbar mit einem Hoehn und Yahr Stadium 3-4, nach[79]. Auch in unserer Arbeit wiesen 10 von 16 IPS-Patienten mit PNP ein Hohen und Yahr Stadium ≥ 3 auf. Bei Ceravolo et al.[80] hingegen hatte im Rahmen einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse lediglich die Dauer der LD-Exposition, nicht aber die IPS-Krankheitsdauer oder das Krankheitsstadium einen Einfluss auf die Entwicklung einer PNP, was laut den Autoren für die Rolle von LD als Hauptrisikofaktor sprach.

4.1.5 Keine Häufung und keine Mittelwertunterschiede potentieller Risikofaktoren in den drei Vergleichsgruppen

Zwischen den IPS-Patienten und den Probanden der Ko-Gruppe bestand eine Inhomogenität hinsichtlich der Nüchternglucose-Werte. Dabei zeigte sich sowohl beim Vergleich der Nüchternglucose-Mittelwerte, als auch beim Vergleich der Häufigkeiten erhöhter Nüchternglucose-Werte, dass diese in der Ko-Gruppe signifikant höher waren. Dies ist in der Ko-Gruppe wohl vor allem durch die Blutabnahme am ersten postoperativen Tag, und weniger durch eine höhere Prävalenz diabetischer Probanden in dieser Gruppe zu erklären. Die Nüchtern-Glucosespiegel können, abhängig von der Art und Invasivität des chirurgischen Eingriffs, intra- und postoperativ erhöht sein. Einerseits spielen dabei die stressinduzierte Freisetzung von Kortisol, Glucagon, Katecholaminen und somatotropem Hormon (STH) und die konsekutiv erhöhte Glukoneogenese und Glykogenolyse eine

Rolle, andererseits eine perioperative Insulinresistenz, die am ersten postoperativen Tag besonders ausgeprägt ist und bis zu fünf Tage anhalten kann.[94] In einer Studie von Reátegui et al. wurde bei 833 Patienten, darunter nur 15 % Diabetiker, die eine totale Knie Endoprothese erhalten hatten, die Nüchternglucose am ersten postoperativen Morgen bestimmt. Dabei wurden bei 46,9 % der Patienten Werte ≥ 126 mg/dl und ein Mittelwert von 134,2 mg/dl erhoben. Der mittlere BMI lag mit 31,1 kg/m² im Bereich einer Adipositas Grad I.[95] Auch die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit keine Gruppe signifikant mehr bekannte Diabetiker enthielt und keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte des HbA_{1c} bzw. der Häufigkeiten erhöhter HbA_{1c}-Werte auftraten, spricht gegen die Vermutung, die erhöhten postoperativen Nüchternglucosespiegel in der Ko-Gruppe könnten durch einen höheren Anteil an Probanden mit DM Typ II bedingt sein. Das Faktum, dass Adipositas als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung degenerativer Gelenkserkrankungen auch zur Entwicklung eines DM Typ II beiträgt, hätte einen Zusammenhang vermuten lassen können.

Ähnlich verhielt es sich mit den CRP-Werten, die ebenfalls in der Ko-Gruppe signifikant höhere Mittelwerte und signifikant häufiger Werte oberhalb der Normgrenze aufwiesen als in den beiden IPS-Gruppen. Auch diese Werte können durch die postoperative Entzündungsreaktion im Rahmen des normalen Heilungsprozesses erhöht sein. In einer Studie von Battistelli et al. konnte bei 51 Patienten am ersten postoperativen Tag nach einer Hüft-TEP-Operation ein Anstieg des Serum-CRP-Wertes um das 13fache, am dritten postoperativen Tag sogar um das 33fache der präoperativen Mittelwerte beobachtet werden.[96] Signifikant positive Korrelationen der CRP- und BSG-Werte sowohl mit den UENS-, als auch mit den TCSS-Scores in unserer Arbeit lassen an ein entzündliches Geschehen bei PNP denken, sind jedoch aufgrund der oben beschriebenen mangelnden Repräsentativität der Entzündungswerte in der Ko-Gruppe mit Vorsicht zu betrachten.

Die Ko-Gruppe wies außerdem signifikant häufiger Blutbildveränderungen auf als die beiden anderen Gruppen. Auch dies ist durch die postoperative Blutabnahme und den Einfluss des perioperativen Blutverlustes erklärbar, insbesondere wenn man die Entitäten der Veränderungen genauer betrachtet (siehe Tabelle 3.5). Im Zuge der Implantation einer totalen Knie-Endoprothese kommt es durchschnittlich zu Blutverlusten von 300 ml bis zu einem Liter.[97] Dabei kann sich zunächst eine normochrome, normozytäre Anämie ausbilden, im weiteren Verlauf bei einem Eisenmangel eine hypochrome, mikrozytäre Anämie. Da präoperativ keine Blutabnahme erfolgt war und Parameter, wie Serumeisen, Transferrin oder Serum-Ferritin, zur weiteren Abklärung der Anämien nicht erhoben

worden waren, konnte keine genauere Differenzierung, insbesondere der hypochromen Anämien durchgeführt werden. Ein Zusammenhang der Blutbildveränderungen mit den perioperativen Blutverlusten ist zwar anzunehmen, vorbestehende Eisenmangelanämien, Entzündungs-, Infekt- oder Tumoranämien könen sich jedoch auch in Form einer hypochromen Anämie manifestieren.

Der Vergleich der Mittelwerte der weiteren potentiellen Risikofaktoren zwischen der DN-IPS- und der Med-IPS-Gruppe ergab höhere CHE-Werte in der Med-IPS-Gruppe. Die IPS-Patienten zusammengefasst wiesen auch höhere CHE-Mittelwerte als in der Ko-Gruppe auf. Allerdings befanden sich die CHE-Werte bei sämtlichen Probanden innerhalb der Normgrenzen.

Auch die höheren Mittelwerte für Serum-Natrium bei IPS-Patienten gegenüber Probanden der Ko-Gruppe können vernachlässigt werden, da sich in der gesamten Studienpopulation lediglich bei einem Probanden der Ko-Gruppe ein leicht erniedrigter Serum-Natrium-Wert fand und sich die Werte ansonsten innerhalb der Normgrenzen befanden.

Interessant sind vor allem die signifikant höheren Mittelwerte des HCY bei IPS-Patienten gegenüber der Ko-Gruppe. Der Vergleich der Häufigkeiten erhöhter HCY-Werte zwischen allen drei Vergleichsgruppen zeigte in der DN-IPS-Gruppe signifikant häufiger erhöhte HCY-Werte als in der Med-IPS- und der Ko-Gruppe.

Im menschlichen Organismus existieren zwei von Vitamin B12 abhängige Reaktionen: Die Konversion von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA und die Synthese von Methionin aus HCY und Methyltetrahydrofolat (siehe Abbildung 51 und Abbildung 52). Die Serumspiegel der Metaboliten HCY und MMA sind folglich bei Vitamin B12-Mangel erhöht und weisen eine gute Sensitivität für die Erkennung desselben auf. Die Veränderungen der Metaboliten gehen üblicherweise den Veränderungen des Serum Vitamin B12-Spiegels und den hämatologischen Veränderungen voraus. Bei einem Folatmangel kommt es lediglich zu einem Anstieg der HCY-Werte. HCY ist ein wenig spezifischer Marker für einen Vitamin B12-Mangel. Es kann auch bei Nierenfunktionsstörungen, Hypovolämie, Hypothyreoidismus, hohem Alter, Folsäure- oder Vitamin B6-Mangel, Psoriasis und genetisch bedingten metabolischen Defekten erhöht sein. Ebenso können ein Cobalaminmangel, eine Niereninsuffizienz, eine Hypovolämie, ein hohes Alter und genetisch bedingte metabolische Defekte die MMA-Werte anheben.[98]

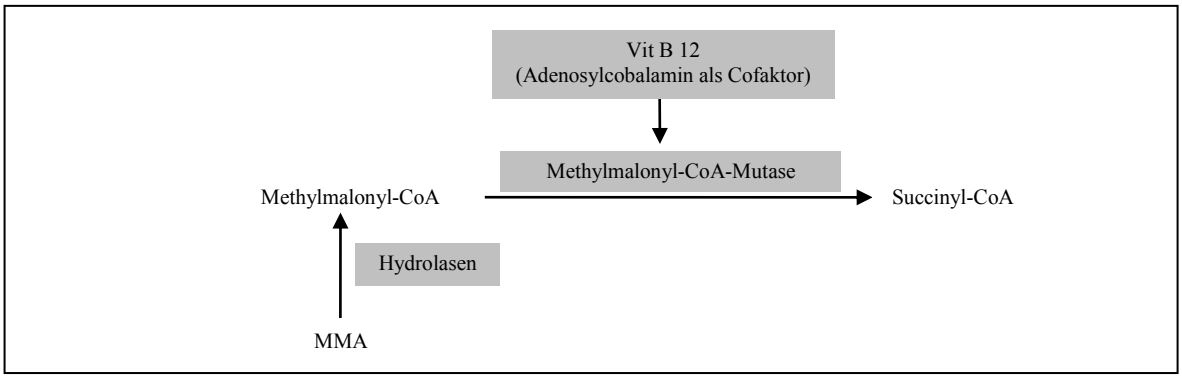


Abbildung 51: Schematisierte Darstellung der Konversion von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA durch die adenosylcobalaminabhängige Methylmalonyl-CoA-Mutase. Dargestellt nach Snow[98]. Ein Cobalaminmangel führt zum Anstieg von Methylmalonyl-CoA und MMA.

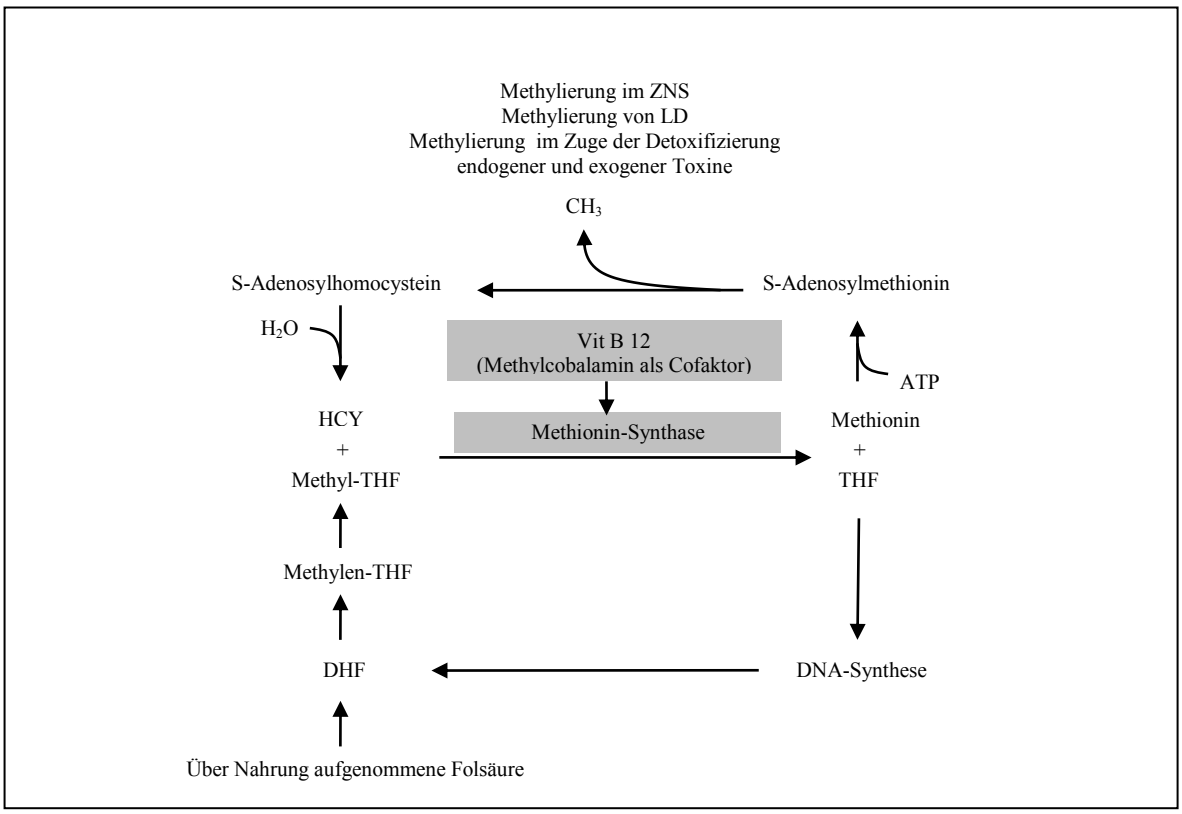


Abbildung 52: Schematisierte Darstellung der Synthese von Methionin durch Übertragung einer Methylgruppe (CH_3) von Methyl-Tetrahydrofolat auf HCY durch die methylcobalaminabhängige Methionin-Synthase. Dargestellt nach Snow[98] und Müller[99]. Ein Cobalaminmangel oder ein Folsäuremangel führen zum Anstieg von HCY. Dihydrofolat (DHF), Tetrahydrofolat (THF).

In unserer Studie konnte jedoch keine Häufung verminderter Folsäure- oder Vitamin B12-Werte oder erhöhter MMA-Werte in der DN-IPS-Gruppe festgestellt werden. HCY korrelierte jedoch signifikant negativ mit Vitamin B12, was am ehesten durch den gemeinsamen Einfluss des Alters auf die beiden Parameter erklärbar ist. Es ist aber auch möglich, dass die erhöhten HCY-Werte einen latenten Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel repräsentieren, bei dem sich die Folsäure- und Vitamin B12-Werte noch im Normbereich

befinden. Im Falle eines latenten Vitamin B-12-Mangels müssten aber auch erhöhte MMA-Werte vorliegen.

Außerdem korrelierte HCY in unserer Arbeit signifikant positiv mit dem Serum-Harnstoff und dem HbA_{1c} sowie signifikant negativ mit der GFR. Erhöhter Serum-Harnstoff, erniedrigte GFR und erhöhtes HbA_{1c} können durch eine Nierenfunktionseinschränkung verursacht sein. Da aber in der DN-IPS-Gruppe nicht signifikant häufiger erniedrigte GFR-Werte festgestellt wurden, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die erhöhten HCY-Werte in dieser Gruppe durch eine verminderte Nierenfunktion entstanden.

Es stellt sich die Frage ob es bei IPS, neben den in Kapitel 1.6.2 dargestellten Mechanismen bei LD-Therapie, zusätzliche krankheitsspezifische Ursachen für eine HCY-Erhöhung gibt.

Anders als in unserer Arbeit fanden einige Studien erhöhte HCY-Spiegel nur im Zusammenhang mit LD-Exposition. Toth et al. wiesen in einer 2010 veröffentlichen Studie[76], erhöhte nüchtern-MMA- und -HCY-Spiegel bei IPS-Patienten unter LD-Exposition nach. Bereits 2008 hatten Toth et al.[100] bei IPS-Patienten unter LD-Therapie mit klinisch und elektrophysiologisch bestätigter, idiopathischer PNP bei 94% erhöhte HCY- und MMA-Spiegel gezeigt, bei idiopathischer PNP ohne IPS hingegen nur bei 10%. Eine Metaanalyse von Hu et al., basierend auf 22 Studien, untersuchte HCY-Werte bei IPS-Patienten Dabei traten bei IPS-Patienten mit LD-Therapie signifkant höhere HCY-Werte auf, als bei Probanden einer Kontrollgruppe. IPS-Patienten mit anderer dopaminerger Therapie und ohne medikamentöse Therapie wiesen hingegen keine erhöhten HCY-Werte auf.[101] Einzig in einer Dissertation von Ummi[89] fanden sich hinsichtlich der HCY-Spiegel zwischen IPS-Patienten mit und ohne LD-Exposition keine signifikanten Unterschiede, was unsere Egebnisse erhöhter HCY-Werte in der DN-IPS-Gruppe unterstützt.

Die Hypothese, dass kein signifikant häufigeres Auftreten und keine signifikanten Mittelwertunterschiede potentieller PNP-Risikofaktoren in einer der drei Vergleichsgruppen bestehen, kann somit nicht bestätigt werden.

4.2 Schwächen der vorliegenden Arbeit

Aufgrund geringer personeller Ressourcen und organisatorischer Probleme bei der Koordination von zahlreichen Organisationseinheiten konnten die ursprünglich im Studienprotokoll geplanten Fallzahlen nicht erreicht werden. Die geringe Anzahl an Probanden in der Med-IPS-Gruppe setzt die Aussagekraft der Studie herab, da viele Testergebnisse dadurch nicht signifikant wurden.

In der Ko-Gruppe war, inkludierte man alle Probanden mit erfolgter Untersuchung der klinischen PNP-Scores, der Frauenanteil signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen. Da weder IPS noch PNP bei einem Geschlecht gehäuft auftreten, sollte diese Ungleichverteilung jedoch keine Auswirkung auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben. Bei der folgenden Analyse, in welcher lediglich jene Probanden inkludiert wurden, die eine elektrophysiologische Untersuchung erhalten hatten, ergab sich kein signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung.

Die signifikant höheren Nüchternglucose- und CRP-Werte in der Ko-Gruppe haben wohl keinen Einfluss auf die Hauptzielgröße und die Kernfrage der Arbeit, ob die Prävalenz distaler, symmetrischer PNP bei IPS-Patienten im Vergleich zu Personen ohne neurologische Vorerkrankungen erhöht ist, machen aber den Vergleich der beiden Laborparameter zwischen Parkinsonpatienten und den Kontrollpatienten unbrauchbar.

Es gibt Empfehlungen, im Rahmen der Untersuchung von Patienten mit idiopathischer PNP bei normalen Nüchternglucose- und HbA_{1c}-Werten einen oGTT durchzuführen, um eine gestörter Glucosetoleranz als mögliche Ursache auszuschließen.[45,102,103] Dies wurde in dieser Arbeit aufgrund des hohen zeitlichen und organisatorischen Aufwands nicht durchgeführt. Im Sinne der besseren Vergleichbarkeit mit den zitierten Arbeiten, bei denen lediglich in den Studien von Toth et al.[76,100] und Rajabally und Martey[81] ein oGTT durchgeführt wurde, ist dies nicht unbedingt als nachteilig anzusehen.

Die Tatsache, dass Parkinsonpatienten aus der DN-IPS-Gruppe und der Med-IPS-Gruppe zum Großteil in der neurologischen Ambulanz rekrutiert wurden, birgt die Möglichkeit einer selection bias. Es könnte ein gewisser Anteil der Probanden die Ambulanz aufgrund PNP-assoziierter Beschwerden aufgesucht haben. Somit könnte ein höherer Anteil an PNP-Fällen in diesen beiden Gruppen enthalten sein, als in einer reinen Parkinsonambulanz. Allerdings sind die so entstandenen Prävalenzwerte besser repräsentativ für jenes Patientengut, welches den Neurologen, der üblicherweise die Behandlung von Parkionsonpatienten übernimmt, in der täglichen Praxis erwartet.
Auch ist bekannt, dass in einer Spezialambulanz rekrutierte Patienten noch weniger diejenigen in der Allgemeinbevölkerung anzutreffenden repräsentieren, da hier fortgeschrittene und atypische Formen überproportional häufig vorkommen.

4.3 Stärken der vorliegenden Arbeit

Die große Zahl an untherapierten Parkinsonpatienten, die in dieser Studie eingeschlossen wurden, stellt sicherlich den größten Pluspunkt der vorliegenden Arbeit dar. Damit grenzt sie sich von den meisten aktuell verfügbaren Studien ab.

Weiters ist positiv anzumerken, dass die neurologische Untersuchung aller Probanden von nur zwei Untersuchern, die elektrophysiologischen Untersuchungen in nur einer Einheit von denselben Untersuchern an ein und demselben Gerät und die Laboruntersuchungen in ein und demselben Labor durchgeführt wurden. Unter der Annahme, dass die Untersucher nach standardisierten Vorgaben und mit äußerster Genauigkeit vorgingen, bringt die kleine Anzahl an Untersuchern den Vorteil, dass die Ergebnisse nur einer geringen Streuung unterliegen. Bei einer großen Anzahl unterschiedlicher Untersucher muss bei geringen Differenzen zwischen Messwerten von Probanden immer daran gedacht werden, dass diese auch lediglich durch unterschiedliche Herangehensweisen verschiedener Untersucher bedingt sein können. Gerade bei multizentrischen Untersuchungen, wie jener von Ceravolo et al.[80] könnte die Vergleichbarkeit der Daten durch die Verwendung unterschiedlicher Messgeräte an den verschiedenen Standorten beeinträchtigt sein.

Bis auf die Studien von Chovancova et al.[79], Nolano et al.[83] und Jugel et al.[86] hatten die meisten diskutierten Arbeiten[76, 100,81,89,80,] gemeinsam, dass sie mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer PNP, wie z.B. DM, chronischen Alkoholmissbrauch, SLE, untherapierte Schilddrüsenerkrankungen, chronisches Nierenversagen etc. als Ausschlusskriterien definierten. Dies wurde in unserer Studie bewusst vermieden, damit eine etwaige Häufung bestimmter Risikofaktoren bei Parkinsonpatienten untersucht werden konnte und somit echte Prävalenzzahlen, wie sie in der Normalbevölkerung auftreten würden, erhoben wurden. Als Konsequenz muss jedoch beim Vergleich der Prävalenzen mit jenen in anderen Arbeiten dieser methodische Unterschied stets berücksichtigt werden.

4.4 Schlussfolgerungen

Aufgrund der, in der Einleitung näher erläuterten, weitreichenden Konsequenzen, die die Entwicklung einer PNP für Parkinsonpatienten haben kann, ist es für Neurologen und Mediziner anderer Fachrichtungen notwendig, sich des häufigen Auftretens von PNP bei Parkinsonpatienten bewusst zu sein. Über die Rolle von LD bei der Entwicklung von PNP etablierte sich in den letzten Jahren ein wissenschaftlicher Konsens. Unsere Arbeit zeigt jedoch, dass auch bei untherapierten Parkinsonpatienten gehäuft PNP auftreten und daher bei de-novo-Patienten auf Zeichen einer PNP geachtet werden muss. Ein probates Werkzeug, welches implizit in der Erhebung des UPDRS-Gesamtscores enthalten ist, stellt die PIGD-Subskala dar. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ab einem Ergebnis von vier Punkten dieser Subskala das Vorliegen einer PNP wahrscheinlich ist, und eine weiterführende klinische und elektrophysiologische Diagnostik erfolgen sollte.

Literaturverzeichnis

[1] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1992;55(3):181–4.

[2] Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. J Neurol Sci. 15. Februar 2012;313(1-2):57–63.

[3] Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. Movement Disorders. 30. April 2009;24(6):793–800.

[4] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron. 2003;39(6):889–909.

[5] Fritsch T, Smyth KA, Wallendal MS, Hyde T, Leo G, Geldmacher DS. Parkinson Disease: Research Update and Clinical Management. Southern Medical Journal. Dezember 2012;105(12):650–6.

[6] De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. Juni 2006;5(6):525–35.

[7] De Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meché FG, u. a. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. Neurology. Dezember 1995;45(12):2143–6.

[8] Masuhr KF, Neumann M. Duale Reihe Neurologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 199- 207.

[9] Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of Parkinson disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. Dezember 2010;23(4):228–42.

[10] Tolleson CM, Fang JY. Advances in the mechanisms of Parkinson's disease. Discov Med. Januar 2013;15(80):61–6.

[11] Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease: Pathogenesis of Parkinson's Disease. Movement Disorders. Januar 2013;28(1):24–30.

[12] Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. Neurotoxicology. Oktober 2012;33(5):947–71.

[13] Ozansoy M, Başak AN. The central theme of Parkinson's disease: α-synuclein. Mol Neurobiol. April 2013;47(2):460–5.

[14] Shults CW. Lewy bodies. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006;103(6):1661–8.

[15] Braak H, Del Tredici K. [Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease]. Fortschr Neurol Psychiatr. März 2010;78 Suppl 1:S2–4.

[16] Dickson DW. Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 1. August 2012;2(8):a009258–a009258.

[17] Volpicelli-Daley LA, Luk KC, Patel TP, Tanik SA, Riddle DM, Stieber A, u. a. Exogenous α-synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. Neuron. 6. Oktober 2011;72(1):57–71.

[18] Abbruzzese G, Pigullo S, Schenone A, Bellone E, Marchese R, Di Maria E, u. a. Does parkin play a role in the peripheral nervous system? A family report. Mov Disord. August 2004;19(8):978–81.

[19] Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. Parkinsonism Relat Disord. Februar 2011;17(2):77–83.

20 Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis. Neurobiology of Disease. Juni 2012;46(3):572–80.

[21] Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. J Neurol Sci. 15. Februar 2012;313(1-2):57–63.

[22] Trepel M. Neuroanatomie. 4. Aufl. München: Elsevier GmbH; 2008. 450 p.

[23] Schmidt RF. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie; mit 85 Tabellen; mit herausnehmbaren Repetitorium. 31. Aufl. Heidelberg: Springer; 2010.

[24] Klinke R, Baumann, Rosemarie. Physiologie. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. 944 p.

[25] Timmermann L, Eggers C, Salimi Dafsari H, Pauls K, Barbe M. Morbus Parkinson: Aktuelle Standards in Diagnostik und Therapie. Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie. 2. Oktober 2012;80(10):560–9.

[26] Chou KL. Parkinson Disease. Annals of internal medicine. 2012;157(9):ITC5–1.

[27] Mazzoni P, Shabbott B, Cortes JC. Motor Control Abnormalities in Parkinson's Disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 27. März 2012;2(6):a009282–a009282.

[28] Gunkel M. Posturale Stabilität bei M. Parkinson: Vergleich klinischer Tests und posturographischer Messverfahren. [Berlin]: Medizinische Fakultät Charité; 2011.

[29] Cano-de-la-Cuerda R, Pérez-de-Heredia M, Miangolarra-Page JC, Muñoz-Hellín E, Fernández-de-las-Peñas C. Is There Muscular Weakness in Parkinsons Disease?: American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. Januar 2010;89(1):70–6.

[30] Moreno Catalá M, Woitalla D, Arampatzis A. Central factors explain muscle weakness in young fallers with Parkinson's disease. Neurorehabil Neural Repair. Oktober 2013;27(8):753–9.

[31] Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. Movement Disorders. April 2012;27(4):485–91.

[32] Borsook D, Upadhyay J, Chudler EH, Becerra L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia-insights gained through human functional imaging. Molecular pain. 2010;6(1):27.

[33] Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. Lancet Neurol. Januar 2014;13(1):100–12.

[34] Juri C, Rodriguez-Oroz M, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 15. Februar 2010;289(1-2):60–5.

[35] Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. Am Fam Physician. 15. Februar 2013;87(4):267–73.

[36] Burakgazi AZ, Alsowaity B, Burakgazi ZA, Unal D, Kelly JJ. Bladder dysfunction in peripheral neuropathies. Muscle Nerve. Januar 2012;45(1):2–8.

[37] Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, u. a. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. Mov Disord. Mai 2000;15(3):503–10.

[38] Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.

[39] Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, u. a. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. Lancet Neurol. Mai 2011;10(5):415–23.

[40] Van der Kolk NM, King LA. Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease: Exercise in Parkinson's Disease. Movement Disorders. 15. September 2013;28(11):1587–96.

[41] Yang S, Sajatovic M, Walter BL. Psychosocial interventions for depression and anxiety in Parkinson's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. Juni 2012;25(2):113–21.

[42] Quelhas R. Psychiatric care in Parkinson's disease. J Psychiatr Pract. März 2013;19(2):118–41.

[43] Striebel HW. Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin. 8. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2013. p. 168.

[44] Dullenkopf A, Borgeat A. Lokalanästhetika. Der Anaesthesist. 1. April 2003;52(4):329–40.

[45] Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2012;18(1, Peripheral Neuropathy):60–84.

[46] Vavra M, Rubin D. The Peripheral Neuropathy Evaluation in an Office-Based Neurology Setting. Seminars in Neurology. 14. Februar 2011;31(01):102–14.

[47] Carter GT. Rehabilitation management of peripheral neuropathy. Semin Neurol. Juni 2005;25(2):229–37.

[48] England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. Lancet. 26. Juni 2004;363(9427):2151–61.

[49] Masuhr KF, Neumann M. Duale Reihe Neurologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 466-478.

[50] Fagius J. Chronic cryptogenic polyneuropathy. The search for a cause. Acta Neurol Scand. März 1983;67(3):173–80.

[51] Overell JR. Peripheral neuropathy: pattern recognition for the pragmatist. Practical Neurology. 8. März 2011;11(2):62–70.

[52] Smith AG, Singleton JR. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. Arch Intern Med. 10. Mai 2004;164(9):1021–5.

[53] Bischoff C, Schulte-Mattler WJ. Das EMG-Buch - EMG und periphere Neurologie in Frage und Antwort. 3. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011.

[54] Brownell A, Bromberg M. Electrodiagnostic Assessment of Peripheral Neuropathies. Seminars in Neurology. 12. Oktober 2010;30(04):416–24.

[55] Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Archives of neurology. 2006;63(8):1075.

[56] Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. Muscle & nerve. 2001;24(9):1229–31.

[57] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults--United States, 1999-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 5. September 2003;52(35):833–7.

[58] Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diabetes Care. 2001;24(8):1448–53.

[59] Galer BS. Painful polyneuropathy. Neurol Clin. November 1998;16(4):791–812.

[60] Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, u. a. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology. 13. Februar 2007;68(7):515–21.

[61] Mizukami H, Yagihashi S. Exploring a New Therapy for Diabetic Polyneuropathy - The Application of Stem Cell Transplantation. Frontiers in Endocrinology [Internet]. 9. April 2014 [zitiert 10. Mai 2014];5. Verfügbar unter: http://www.frontiersin.org/Diabetes/10.3389/fendo.2014.00045/abstract

[62]Müller T, Renger K, Kuhn W. Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. Arch Neurol. Mai 2004;61(5):657–60.

[63] Müller T, Hellwig R, Muhlack S. Levodopa induces synthesis of nerve growth factor and growth hormone in patients with Parkinson disease. Clin Neuropharmacol. Juni 2011;34(3):101–3.

[64] Müller T. Catechol-O-methyltransferase enzyme: cofactor S-adenosyl-L-methionine and related mechanisms. Int Rev Neurobiol. 2010;95:49–71.

[65] Weir DG, Scott JM. The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. Baillieres Clin Haematol. September 1995;8(3):479–97.

[66] Scalabrino G. Cobalamin (vitamin B(12)) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. Exp Neurol. April 2005;192(2):463–79.

[67] Dalla Torre C, Lucchetta M, Cacciavillani M, Campagnolo M, Manara R, Briani C. Reversible isolated sensory axonal neuropathy due to cobalamin deficiency. Muscle Nerve. März 2012;45(3):428–30.

[68] Taly AB, Muthane UB. Involvement of peripheral nervous system in juvenile Parkinson's disease. Acta Neurol Scand. April 1992;85(4):272–5.

[69] Ohsawa Y, Kurokawa K, Sonoo M, Yamada H, Hemmi S, Iwatsuki K, u. a. Reduced amplitude of the sural nerve sensory action potential in PARK2 patients. Neurology. 9. August 2005;65(3):459–62.

[70] Okuma Y, Hattori N, Mizuno Y. Sensory neuropathy in autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). Parkinsonism & related disorders. 2003;9(5):313–4.

[71] Hase A, Yamada H, Arai K, Sunada Y, Shimizu T, Matsumura K. Characterization of parkin in bovine peripheral nerve. Brain Res. 15. März 2002;930(1-2):143–9.

[72] England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, u. a. 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. 2005 Jan 25;64(2):199–207.

[73] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord. Juli 2003;18(7):738–50.

[74] Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale: PIGD and The MDS-UPDRS. Movement Disorders. Mai 2013;28(5):668–70.

[75] Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. Movement Disorders. September 2002;17(5):867–76.

[76] Toth C, Breithaupt K, Ge S, Duan Y, Terris JM, Thiessen A, u. a. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. Ann. Neurol. 2010 Juli;68(1):28–36.

[77] Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Peltier A, Goldstein J, u. a. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. J Peripher Nerv Syst. September 2008;13(3):218–27.

[78] Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. Diabetes Care. November 2002;25(11):2048–52.

[79] Chovancova Z, Kanovsky P, Dufek J, Nevrly M, Otruba P. Peripheral nerve involvement and severity of motor disorder in Parkinson's disease: a correlational study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. März 2009;153(1):59–62.

[80] Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M, Santoro L, Barone P, Zibetti M, u. a. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: Evidence from a multicenter study. Mov Disord. 8. Juli 2013;

[81] Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. Neurology. 2011 Nov 29;77(22):1947–50.

[82] Mancini F, Comi C, Oggioni GD, Pacchetti C, Calandrella D, Coletti Moja M, u. a. Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens. Parkinsonism Relat Disord. Januar 2014;20(1):27–31.

[83] Nolano M, Provitera V, Lanzillo B, Santoro L. Neuropathy in idiopathic Parkinson disease: an iatrogenic problem? Ann Neurol. Februar 2011;69(2):427–428; author reply 428–429.

[84] Müller T, Jugel C, Ehret R, Ebersbach G, Bengel G, Muhlack S, u. a. Elevation of total homocysteine levels in patients with Parkinson's disease treated with duodenal levodopa/carbidopa gel. J Neural Transm. September 2011;118(9):1329–33.

[85] Klostermann F, Jugel C, Müller T, Marzinzik F. Malnutritional neuropathy under intestinal levodopa infusion. J Neural Transm. März 2012;119(3):369–72.

[86] Jugel C, Ehlen F, Taskin B, Marzinzik F, Müller T, Klostermann F. Neuropathy in Parkinson's Disease Patients with Intestinal Levodopa Infusion versus Oral Drugs. PLoS ONE. 2013;8(6):e66639.

[87] Santos-García D, de la Fuente-Fernández R, Valldeoriola F, Palasí A, Carrillo F, Grande M, u. a. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. Journal of Neurology [Internet]. 24. Januar 2012 [zitiert 17. Juli 2012]; Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270132

[88] Merola A, Zibetti M, Rizzone MG, Troiano M, Artusi CA, Angrisano S, u. a. Prospective assessment of peripheral neuropathy in Duodopa-treated parkinsonian patients. Acta Neurol Scand. 9. Juli 2013;

[89] Ummi AM. Parkinson's Disease and Peripheral Neuropathy. [Kuala Lumpur]: University of Malaya; 2011.

[90] Montastruc J-L, Danton AC, Durrieu G, Lacroix I, Olivier P, Sommet A, u. a. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease: a pharmacological and pharmacovigilance point of view. Mov Disord. 15. April 2010;25(5):660–1.

[91] Teodoro T, Pires D, Rosa MM, Coelho M, Sampaio C, Ferreira JJ. Has „levodopa-induced neuropathy" been reported in Parkinson's disease clinical trials? Mov Disord. 15. August 2011;26(10):1966–7.

[92] Müller T, Hellwig R, Muhlack S. Levodopa induces synthesis of nerve growth factor and growth hormone in patients with Parkinson disease. Clin Neuropharmacol. Juni 2011;34(3):101–3.

[93] Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of aging. 2003;24(2):197–211.

[94] Kadoi Y. Blood glucose control in the perioperative period. Minerva Anestesiol. Mai 2012;78(5):574–95.

[95] Reátegui D, Sanchez-Etayo G, Núñez E, Tió M, Popescu D, Núñez M, u. a. Perioperative hyperglycaemia and incidence of post-operative complications in patients undergoing total knee arthroplasty. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy [Internet]. 15. Februar 2014 [zitiert 12. Juni 2014]; Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/s00167-014-2907-7

[96] Battistelli S, Fortina M, Carta S, Guerranti R, Nobile F, Ferrata P. Serum C-Reactive Protein and Procalcitonin Kinetics in Patients Undergoing Elective Total Hip Arthroplasty. BioMed Research International. 2014;2014:1–6.

[97] Levine BR, Haughom B, Strong B, Hellman M, Frank RM. Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. Juni 2014;22(6):361–71.

[98] Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med. 28. Juni 1999;159(12):1289–98.

[99] Müller T, Laar T van, Cornblath DR, Odin P, Klostermann F, Grandas FJ, u. a. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: Levodopa exposure and implications for duodenal delivery. Parkinsonism & Related Disorders. Mai 2013;19(5):501–7.

[100] Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. Mov Disord. 15. Oktober 2008;23(13):1850–9.

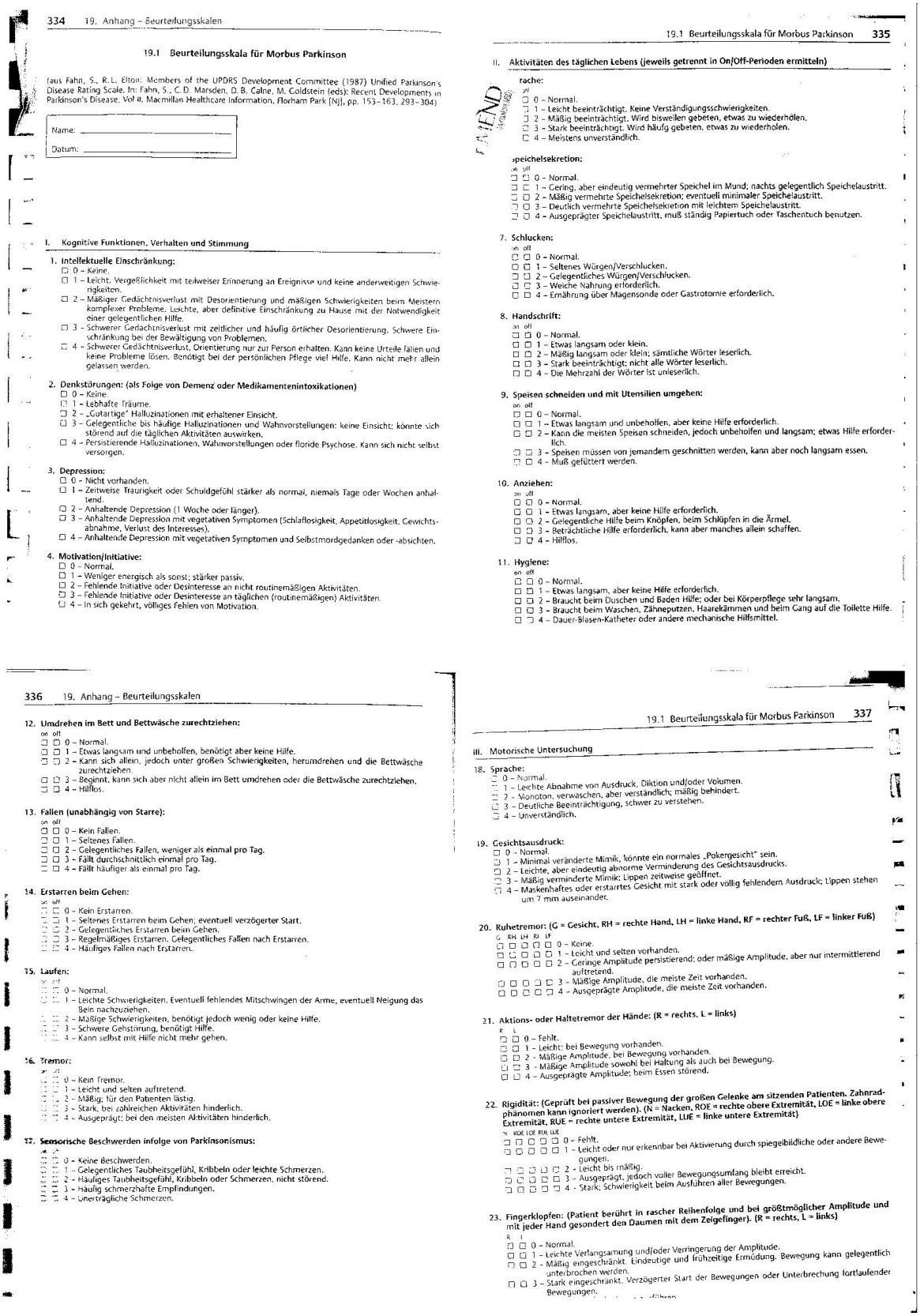
[101] Hu X-W, Qin S-M, Li D, Hu L-F, Liu C-F. Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis. Acta Neurologica Scandinavica. August 2013;128(2):73–82.

[102] Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Archives of neurology. 2006;63(8):1075.

[103] Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. Muscle & nerve. 2001;24(9):1229–31.

5 Anhang

5.1 Parkinson-Beurteilungsskalen



334 19. Anhang – Beurteilungsskalen

19.1 Beurteilungsskala für Morbus Parkinson

(aus Fahn, S., R.L. Elton: Members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn, S., C.D. Marsden, D.B. Calne, M. Goldstein (eds): Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol II. Macmillan Healthcare Information, Florham Park [NJ], pp. 153–163, 293–304)

Name: _____

Datum: _____

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1. Intellektuelle Einschränkung:
- ☐ 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 allein gelassen werden.

2. Denkstörungen: (als Folge von Demenz oder Medikamentenintoxikationen)
- ☐ 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.

3. Depression:
- ☐ 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.

4. Motivation/Initiative:
- ☐ 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.

19.1 Beurteilungsskala für Morbus Parkinson 335

II. Aktivitäten des täglichen Lebens (jeweils getrennt in On/Off-Perioden ermitteln)

rache:
- ☐ 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.

speichelsekretion:

on off
- ☐ ☐ 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.

7. Schlucken:

on off
- ☐ ☐ 0 – Normal.
- ☐ ☐ 1 – Seltenes Würgen/Verschlucken.
- ☐ ☐ 2 – Gelegentliches Würgen/Verschlucken.
- ☐ ☐ 3 – Weiche Nahrung erforderlich.
- ☐ ☐ 4 – Ernährung über Magensonde oder Gastrotomie erforderlich.

8. Handschrift:

on off
- ☐ ☐ 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.

9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:

on off
- ☐ ☐ 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 – Muß gefüttert werden.

10. Anziehen:

on off
- ☐ ☐ 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 allein schaffen.
- ☐ ☐ 4 – Hilflos.

11. Hygiene:

on off
- ☐ ☐ 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, Zähneputzen, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe.
- ☐ ☐ 4 – Dauer-Blasen-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.

336 19. Anhang – Beurteilungsskala

12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:

on off
- ☐ ☐ 0 – Normal.
- ☐ ☐ 1 – Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.
- ☐ ☐ 2 – Kann sich allein, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.
- ☐ ☐ 3 – Beginnt, kann sich aber nicht allein im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.
- ☐ ☐ 4 – Hilflos.

13. Fallen (unabhängig von Starre):

on off
- ☐ ☐ 0 – Kein Fallen.
- ☐ ☐ 1 – Seltenes Fallen.
- ☐ ☐ 2 – Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.
- ☐ ☐ 3 – Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.
- ☐ ☐ 4 – Fällt häufiger als einmal pro Tag.

14. Erstarren beim Gehen:

on off
- ☐ ☐ 0 – Kein Erstarren.
- ☐ ☐ 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.

15. Laufen:

on off
- ☐ ☐ 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.

16. Tremor:

on off
- ☐ ☐ 0 – Kein Tremor.
- ☐ ☐ 1 – Leicht und selten auftretend.
- ☐ ☐ 2 – Mäßig; für den Patienten lästig.
- ☐ ☐ 3 – Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.
- ☐ ☐ 4 – Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich.

17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus:

on off
- ☐ ☐ 0 – Keine Beschwerden.
- ☐ ☐ 1 – Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
- ☐ ☐ 2 – Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.
- ☐ ☐ 3 – Häufig schmerzhafte Empfindungen.
- ☐ ☐ 4 – Unerträgliche Schmerzen.

19.1 Beurteilungsskala für Morbus Parkinson 337

III. Motorische Untersuchung

18. Sprache:
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
- ☐ 2 – Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.
- ☐ 3 – Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
- ☐ 4 – Unverständlich.

19. Gesichtsausdruck:
- ☐ 0 – Normal.
- ☐ 1 – Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales „Pokergesicht" sein.
- ☐ 2 – Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdrucks.
- ☐ 3 – Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- ☐ 4 – Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.

20. Ruhetremor: (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)

G RH LH RF LF
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 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.

21. Aktions- oder Haltetremor der Hände: (R = rechts, L = links)

R L
- ☐ ☐ 0 – Fehlt.
- ☐ ☐ 1 – Leicht; bei Bewegung vorhanden.
- ☐ ☐ 2 – Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
- ☐ ☐ 3 – Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung.
- ☐ ☐ 4 – Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

22. Rigidität: (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden). (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

N ROE LOE RUE LUE
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 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.

23. Fingerklopfen: (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger). (R = rechts, L = links)

R L
- ☐ ☐ 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.

24. Handbewegungen: (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert). (R = rechts, L = links)

R L
- ☐ ☐ 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.

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronation-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig)

R L
- ☐ ☐ 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.

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)

R L
- ☐ ☐ 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.

27. Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen)
- ☐ 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.

28. Haltung:
- ☐ 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.

29. Gang:
- ☐ 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.

30. Haltungsstabilität: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet)
- ☐ 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.

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)
- ☐ 0 – Keine.
- ☐ 1 – Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
- ☐ 2 – Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
- ☐ 3 – Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
- ☐ 4 – Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

A. Dyskinesien

32. Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf? (Anamnestische Angaben)
- ☐ 0 – Keine.
- ☐ 1 – 1–25 % des Tages.
- ☐ 2 – 26–50 % des Tages.
- ☐ 3 – 51–75 % des Tages.
- ☐ 4 – 76–100 % des Tages.

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien? (Anamnestische Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden)
- ☐ 0 – Keine Behinderung.
- ☐ 1 – Leichte Behinderung.
- ☐ 2 – Mäßige Behinderung.
- ☐ 3 – Starke Behinderung.
- ☐ 4 – Vollständige Behinderung.

34. Schmerzhafte Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?
- ☐ 0 – Keine schmerzhaften Dyskinesien.
- ☐ 1 – Leicht.
- ☐ 2 – Mäßig.
- ☐ 3 – Stark.
- ☐ 4 – Ausgeprägt.

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: (Anamnestische Angaben)
- ☐ 0 – Nein.
- ☐ 1 – Ja.

B. Klinische Fluktuationen

36. Lassen sich „Off"-Perioden z.B. zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme voraussagen?
- ☐ 0 – Nein
- ☐ 1 – Ja

37. Sind „Off"-Perioden zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme vorhersagbar?
- ☐ 0 – Nein
- ☐ 1 – Ja

38. Treten „Off"-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?
- ☐ 0 – Nein
- ☐ 1 – Ja.

39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im „Off"-Stadium?
- ☐ 0 – Überhaupt nicht.
- ☐ 1 – 1–25 % des Tages
- ☐ 2 – 26–50 % des Tages
- ☐ 3 – 51–75 % des Tages.
- ☐ 4 – 76–100 % des Tages

C. Anderweitige Komplikationen

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?
- ☐ 0 – Nein
- ☐ 1 – Ja.

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen, z.B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?
- ☐ 0 – Nein
- ☐ 1 – Ja

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?
- ☐ 0 – Nein
- ☐ 1 – Ja

Blutdruck – RR ___ ___ / ___ ___ mmHg

Pulsfrequenz ___ ___ ___ ___ min⁻¹

Körpergewicht ___ ___ ___ ___ kg

V. Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

- ☐ Stadium 0 = Keine Anzeichen der Erkrankung.
- ☐ Stadium 1 = Einseitige Erkrankung.
- ☐ Stadium 1,5 = Einseitige und axiale Beteiligung
- ☐ Stadium 2 = Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung.
- ☐ Stadium 2,5 = Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest.
- ☐ Stadium 3 = Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung; leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig.
- ☐ Stadium 4 = Starke Behinderung, kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen.
- ☐ Stadium 5 = Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig.

VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens

on off
- ☐ ☐ 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. Fehler manchmal unmöglich.
- ☐ ☐ 50 % – Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.
- ☐ ☐ 40 % – Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam.
- ☐ ☐ 30 % – Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.
- ☐ ☐ 20 % – Kann nichts allein 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.

5.2 Untersuchungsbogen

Name des Patienten: Geburtsdatum:

Checkliste:

Arbeitsschritt	**Datum**	**Notiz**
Aufklärung erfolgt		
Einwilligungserklärung unterschrieben		
Anamnesebogen ausgefüllt		
UENS-Score ermittelt		
TCSS-Score ermittelt		
Blut abgenommen		(Patient nüchtern)
NLG		
UK Brain Bank Criteria ermittelt		
UPDRS – Score ermittelt		
Daten in Excel – Tabelle übertragen		

Anamnesebogen:

Datum:

Frage	Obere Extremität	Untere Extremität
Schmerzen (brennend, elektrisierend, stechend)	l: r:	l: r:
Taubheitsgefühl	l: r:	l: r:
Kribbelparästhesien	l: r:	l: r:
Schwächegefühl (in den Beinen distal)	l: r:	l: r:
Allodynie	l: r:	l: r:
Hyperästhesie	l: r:	l: r:
Gangunsicherheit	l: r:	l: r:

Frage	Ergebnis
Rheumatische Erkrankung oder Autoimmunerkrankung	(Bezeichnung) (aus Krankenakte ermittlet) (Lokalisation)
Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselerkrankung	(ja/nein) (seit)
Alkoholkonsum	(Menge/Woche)(Dauer)
PNP in der Familienanamnese	(ja/nein)
Noxen	
– Antibiotika (Metamizol, Linezolid)	(ja/nein) (Dauer)
– Th. gg. multiples Myelom (Bortezomib)	(ja/nein) (Dauer)
– Th. gg. APL (Arsen)	(ja/nein) (Dauer)
– Chemotherapie (Cisplatin, Oxaliplatin)	(ja/nein) (Dauer)
– Vit B6 Präparate (Pyridoxin)	(ja/nein) (Dauer)
– Virostatika (Nukleosidanaloga)	(ja/nein) (Dauer)
– Schlafmittel (Thalidomid, Contergan)	(ja/nein) (Dauer)

Klinische Tests:

Vibration (128 Hz Stimmgabel):

- Mit geschlossenen Augen
- Patienten zunächst an oberer Extremität zeigen, Unterschied zwischen Druck und Vibration erläutern
- Patient gibt an, wenn er keine Vibration mehr empfindet

DIP der Großzehe	Vibration x sec empfunden	gar nicht empfunden
links		
rechts		

Bewegungsempfinden Großzehe:

- Zehe am Endgelenk fassen und im Grundgelenk bewegen
- Bei geschlossenen Augen
- Patienten zunächst den Untersuchungshergang erläutern

Grundgelenk der Großzehe	X Richtige von 8 Versuchen
links	
rechts	

Großzehe Strecken:

Großzehe	MRCS-Skala x von 5
links	
rechts	

Fuß Dorsalextension:

Fuß	MRCS-Skala x von 5
links	
rechts	

Beine – distale Atrophie

Bein	Atrophie ja/nein (Lokalisation)
links	
rechts	

Berührungsempfinden:

- Untersuchung mit 10 g Monofilament
- Patient soll angeben, wenn er Berührung empfindet und die Seite nennen.
- Bei geschlossenen Augen

Großzehenrücken	X Richtige von 4 Versuchen	Brennen am Fußrücken (Allodynie) (ja/nein)?
links		
rechts		

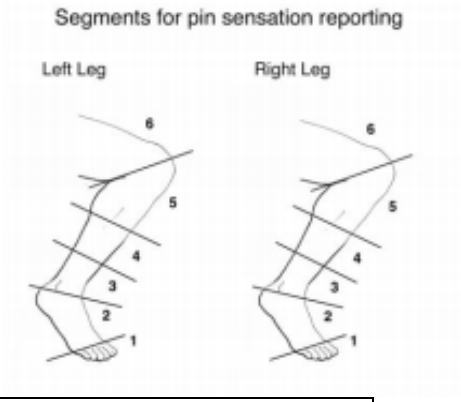
Temperaturempfinden:

- Untersuchung mit Reagenzglas mit heißer Flüssigkeit und eisgekühltem Reagenzglas.
- Patient soll angeben, ob er heiß oder kalt empfindet und die Seite nennen.
- Bei geschlossenen Augen

Großzehenrücken	X Richtige von 4 Versuchen
links	
rechts	

Spitz-Stumpf-Diskrimination:

- Bei geschlossenen Augen
- Untersuchung mit Nadelspitze und Stecknadelkopf
- Zunächst am Oberarm testen
- Patient soll angeben, ob er spitz oder stumpf empfindet, die Seite nennen und angeben, ob das Gefühl gleich wie am Oberarm war (VAS ist dabei hilfreich)
- Beidseits an 6 Stellen testen
- Punktevergabe: nicht gespürt … 2 Punkte, abgeschwächt … 1 Punkt, normal spitz … 0 Punkte;



Lokalisation	**Punkte (0-2)**	
	Links	Rechts
Großzehenrücken		
Fußrücken		
Oberhalb des OSG		
Tibia mittig		
Unterhalb der Patella		
Oberhalb der Patella		

Sehnenreflexe:

- Untersuchung am sitzenden Patienten
- Punktevergabe: Reflex nicht auslösbar … 2 Punkte, abgeschwächt … 1 Punkt, mittellebhaft … 0 Punkte;

Reflex	**Punkte (0-2)**	
	Links	Rechts
PSR		
ASR		

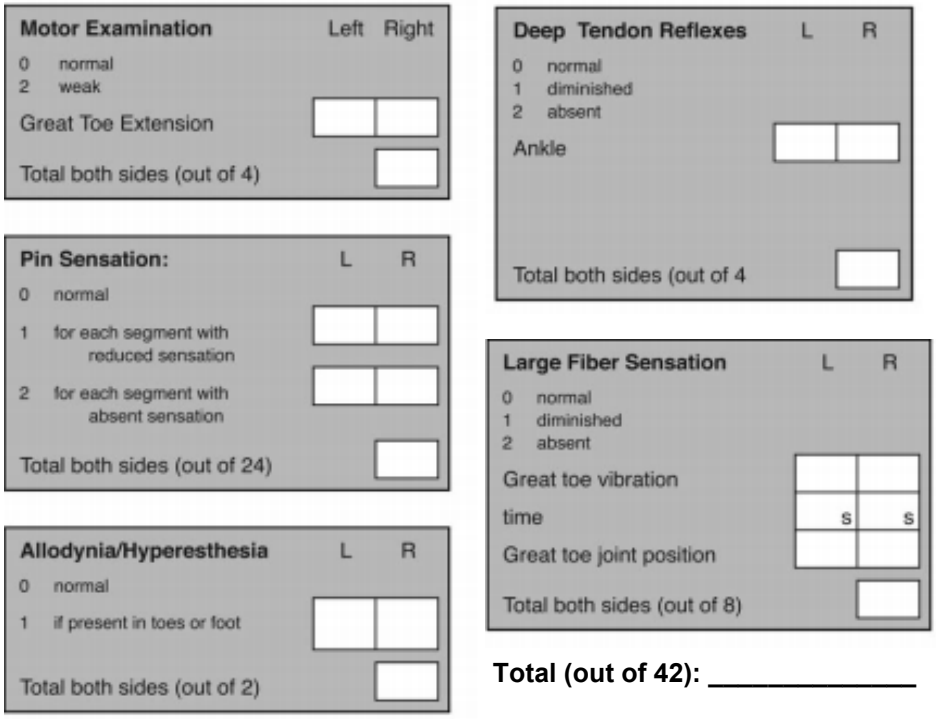
UPDRS-Score des Patienten:

Ergebnisse der NLG:

Datum: Untersucher/in:

Zusammenfassung der PNP - Tests:

UENS:



Total (out of 42): _____

TCSS:

Frage/Untersuchung	**Punkte**
Füße: Schmerz **(0-1)**	
Füße: Taubheitsgefühl **(0-1)**	
Füße: Kribbelparästhesien	
Beine distal: Schwächegefühl **(0-1)**	
anamnestisch Gangunsicherheit **(0-1)**	
Symptome an den oberen Extremitäten **(0-1)**	
PSR links **(0-2)**	
PSR rechts **(0-2)**	
ASR links **(0-2)**	
ASR rechts **(0-2)**	
Großzehe: Schmerzempfindung **(0-1)**	
Großzehe: Temperaturempfinden **(0-1)**	
Großzehe: Berührungsempfinden **(0-1)**	
Großzehe: Vibrationsempfinden **(0-1)**	
Großzehe: Bewegungsempfinden **(0-1)**	
Summe (0-19)	_____

PNP ja/nein:

Neuropathische Symptome	**Verminderte (ab 75 Jahren fehlende) ASR**	**Verminderte Sensibilität UE distal**	**Muskelschwäche oder –atrophie distal**	**NLG-Messung abnormal**	**Wahrscheinlichkeit distal symmetrischer PNP**
					_____

Ergebnisse der Blutabnahme:

Datum: Uhrzeit der Abnahme:

- Abzunehmende Röhrchen:
  - 4xSerum
  - Hämatologie EDTA (lila)
  - Klin. Chemie Li-Hep. (grün)
  - BSG

Parameter	**Wert**	**Einheit**	**(Norm)**
BSG			
CRP			
Differentialblutbild			
Elektrolyte			
Leberenzyme und Funktionstests			
Harnsäure			
Kreatinin			
TSH			
Serumprotein-Elektrophorese			
Nüchternblutzucker			
HbA_{1c}			
MCV			
CDT			
Vitamin B12			
Folsäure			
Nüchern-MMA			
Nüchtern-HCY			
ANA			
Rheumafaktor			

5.3 Aufklärungsbogen

PatientInneninformation[2] und Einwilligungserklärung
zur Teilnahme an der klinischen Studie
Dopaminerg bedingte vs. medikationsunabhängige Polyneuropathie bei Morbus Parkinson
Vergleichsstudie über Prävalenz und Ausprägung von Polyneuropathie bei Morbus Parkinson

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Der Zweck dieser klinischen Studie ist, zu untersuchen, ob bei Patienten mit Morbus Parkinson, welcher eine Erkrankung des zentralen Nervensystems darstellt, auch eine Schädigung der peripheren Nerven, auch Polyneuropathie genannt, auftritt. Als Beispiele lassen sich Störungen des Vibrations- oder Temperaturempfindens der Beine und Füße nennen.

[2] Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

Das Vorliegen einer Polyneuropathie wird in drei Vergleichsgruppen untersucht und ein möglicher Zusammenhang mit bestimmten Formen der Parkinson-Therapie überprüft.

2. Wie läuft die klinische Studie ab?

Diese klinische Studie wird an der Universitätsklinik für Neurologie durchgeführt, und es werden insgesamt ungefähr *150* Personen daran teilnehmen. Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie wird voraussichtlich 2 Stunden dauern.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Während dieser klinischen Studie werden innerhalb von 1-2 Tagen die folgenden Untersuchungen gemacht: *eine neurologische Untersuchung durchgeführt, Blutproben entnommen und die Leitgeschwindigkeit Ihrer Nerven untersucht.* Für die Untersuchung der Blutwerte werden in einer Abnahme insgesamt *sieben* Röhrchen abgenommen, mithilfe derer das Blutbild, der Blutzucker, ein für eine mögliche Nervendegeneration verantwortlicher Vitaminmangel, Leber- und Nierenwerte, Schilddrüsenwerte und Rheumafaktoren überprüft werden.

Sie werden gebeten, hierzu jeweils in *die Universitätsklinik für Neurologie* zu kommen. Insgesamt sind *ein bis zwei* Besuche notwendig. Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Studienarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Studie.

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?

Im Zuge der für die Studie notwendigen Untersuchungen wird unter anderem eine detaillierte Untersuchung Ihrer Blutwerte durchgeführt. Sollte dabei eine mögliche Erkrankung entdeckt werden, kann darauf frühzeitig reagiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Wenn bei der neurologischen Untersuchung oder der Untersuchung Ihrer Nervenleitgeschwindigkeiten auffällige Befunde auftreten, können diese weiter untersucht und Sie frühzeitig behandelt werden.

Es ist aber auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen, doch mit Ihrer Teilnahme an der Studie ermöglichen Sie uns, neue Erkenntnisse über die Erkrankung Morbus Parkinson zu gewinnen und die Therapie der Krankheit zu optimieren. Somit tragen Sie dazu bei, dass zukünftige Patienten durch das neu gewonnene Wissen optimal und mit möglichst geringen Nebenwirkungen therapiert werden können.

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Im Rahmen der für die Studie notwendigen Untersuchungen können Schmerzen bei der Blutabnahme auftreten.

Bei der Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeiten werden Sie kurze Stromstöße fühlen (als würden Sie einen Weidezaun angreifen).

5. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?

Im Rahmen dieser Studie müssen Sie *keine* zusätzlichen Medikamente einnehmen.

6. Hat die Teilnahme an der klinischen Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

Bei der Teilnahme an der klinischen Studie kann der untersuchende Arzt auf etwaige pathologische Befunde eingehen und Ihnen eine geeignete Therapie, oder Umstellung ihrer Ernährungsgewohnheiten (Bsp.: pathologische Leberwerte, Blutfettwerte oder Blutzuckerwerte) etc. vorschlagen.

7. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Sollten im Verlauf der klinischen Studie irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten).

8. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Studienarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Studienarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- Sie können den Erfordernissen der Klinischen Studie nicht entsprechen;
- Ihr Studienarzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht in Ihrem Interesse ist;

9. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Studienärzte und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

10. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Es gibt jedoch auch keinen Kostenersatz oder eine Vergütung für Ihren Aufwand.

11. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Studienarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als

Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr.iur. Dr.med.univ. Carl Nikolaus Homann, PhD

Ständig erreichbar unter: 031638582943

Name der Kontaktperson: cand. med. Gregor Ablinger

Ständig erreichbar unter: 0680/1224644

12. Sollten andere behandelnde Ärzte von der Teilnahme an der klinischen Studie informiert werden?

Sollten im Rahmen der Studie behandlungsbedürftige Erkrankungen entdeckt werden, so wird Ihr Hausarzt zur optimalen weiteren Betreuung informiert.

13. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben: .....

Geb.Datum: ..... Code:.....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie Dopaminerg bedingte vs. medikationsunabhängige Polyneuropathie bei Morbus Parkinson teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau Dr. med. Carl Nikolaus Homann ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt fünf Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte des Auftraggebers und der zuständigen Behörden beim Studienarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

.....

(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Studienarztes.)