

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor: Professorin Dr. Daniela Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Blutdruckregulationsstörungen bei Patienten mit idiopathischen und atypischen Parkinsonsyndromen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Sabine Fliegen
aus Duisburg

Kiel 2015

1. Berichterstatterin: PD Dr. Susanne A. Schneider-Pils, PhD
2. Berichterstatter/Berichterstatterin: PD Dr. Franz-Josef Müller
Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2016
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 20.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Parkinsonsyndrom – klinisches Bild und Entstehung.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Klassifikation.....	1
1.1.2 Ätiologie.....	1
1.1.3 Pathophysiologie.....	1
1.1.4 Motorische und nicht-motorische Symptome.....	2
1.1.5 Therapie.....	3
1.2 Autonome Dysregulation bei Parkinsonsyndromen.....	3
1.2.1 Manifestation und Ursachen.....	3
1.2.2 Orthostatische Hypotonie.....	4
1.2.3 Supine Hypertonie.....	5
1.3 Unterschiede zwischen klinischen Subgruppen.....	5
1.3.1 Multisystematrophie.....	6
1.3.2 Progressive supranukleäre Blickparese.....	7
1.4 Blutdruck.....	8
1.4.1 Definition und Referenzbereiche.....	8
1.4.2 Blutdrucktagesprofil.....	8
1.4.3 Regulationsmechanismen.....	10
1.4.4 Arterielle Hypertonie.....	10
1.5 Arterielle Gefäßsteifigkeit.....	11
1.5.1 Definition und Bedeutung als Prognosemarker.....	11
1.5.2 Nicht-invasive Messmethoden.....	12
1.5.3 Zusammenhang mit zentraler und vegetativer Dysfunktion.....	13
1.6 Ziele und Fragestellung der Arbeit.....	14
2 Studienteilnehmer, Material und Methoden.....	15
2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer.....	15
2.2 Untersuchungsablauf und Patientenbefragung.....	15
2.2.1 Allgemeiner Ablauf.....	15
2.2.2 Patientenbefragung.....	16
2.2.3 SCOPA-AUT.....	17
2.3 Angewandte Rating-Skalen.....	17
2.3.1 Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS).....	18
2.3.2 Modifizierte Hoehn und Yahr-Skala.....	18
2.3.3 Schwab und England-Skala.....	19
2.4 Langzeit-Blutdruckmessung.....	19
2.4.1 Messung und Tagesprotokoll.....	19
2.4.2 Messgerät.....	20
2.5 Orthostatische Testung.....	20
2.5.1 Kipptisch-Test.....	20
2.5.2 Schellong-Test.....	21
2.6 Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit.....	21
2.7 Laborparameter und Medikamenteneinnahme.....	22

	2.7.1 TSH-, Cholesterin- und Kreatinin-Wert.....	22
	2.7.2 Medikamente und weitere Therapieansätze.....	22
	2.8 Auswertungsschritte und Statistik.....	22
3	Ergebnisse	24
	3.1 Probandenkohorte und klinisch-anamnestische Messgrößen.....	24
	3.1.1 Untersuchte Gruppe.....	24
	3.1.2 Klinisch-anamnestische Parameter, Rating-Skalen und SCOPA-AUT.....	24
	3.2 Hämodynamische Parameter in den 24h-Blutdruckmessungen.....	25
	3.2.1 Blutdruckprofil.....	25
	3.2.2 Dipping-Verhalten.....	27
	3.2.3 Arterielle Hypertonie.....	29
	3.2.4 Peripherer Widerstand.....	30
	3.2.5 Herzfrequenz und Herzminutenvolumen.....	31
	3.3 Orthostase-Reaktion.....	32
	3.3.1 Prävalenz der OH in der Patientenkohorte.....	32
	3.3.2 Symptomatik der OH und deren Korrelation mit klinischen Daten.....	34
	3.4 Arterielle Gefäßsteifigkeit.....	34
4	Diskussion	37
5	Zusammenfassung	52
6	Literaturverzeichnis	53
7	Anhang	63
8	Danksagung	77
9	Lebenslauf	78
10	Veröffentlichungen	79

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Aix	Augmentationsindex
Aix@75	Augmentationsindex auf die Herzfrequenz 75/min berechnet
aPS	atypisches Parkinsonsyndrom
bzw.	beziehungsweise
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
Hf	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
iPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
L-Dopa	Levodopa
MSA	Multisystematrophie
OH	orthostatische Hypotonie
PS	Parkinsonsyndrom
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
s.	siehe
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SCOPA-AUT	Scales for outcome in Parkinson's disease
SH	supine Hypertonie
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
TPR	totaler peripherer Gefäßwiderstand
u.a.	unter anderem
UDPRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
zDBD	zentral-aortaler diastolischer Blutdruck
zSBD	zentral-aortaler systolischer Blutdruck

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Nicht-motorische Symptome des Parkinsonsyndroms
- Tab. 2: Referenzbereiche für den Blutdruck
- Tab. 3: Dipping-Verhalten
- Tab. 4: Schematischer Ablauf
- Tab. 5: Modifizierte Hoehn und Yahr-Skala
- Tab. 6: Diagnosekriterien der arteriellen Hypertonie
- Tab. 7: Anamnestische Angaben und Rating-Skalen
- Tab. 8: Blutdruckwerte in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe
- Tab. 9: Vergleich der Blutdruckwerte von Patienten mit iPS und aPS
- Tab. 10: Diagnose „arterielle Hypertonie“ innerhalb der Patientenkohorte
- Tab. 11: TPR in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe
- Tab. 12: Vergleich des TPR zwischen Patienten mit iPS und aPS
- Tab. 13: Hf und HMV in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe
- Tab. 14: Vergleich von Hf und HMV zwischen Patienten mit iPS und aPS
- Tab. 15: Testung der Orthostase-Reaktion
- Tab. 16: Symptome der orthostatischen Hypotonie innerhalb der Patientenkohorte
- Tab. 17: Verhältnis von PWV und anamnestischen Angaben innerhalb der Patientenkohorte
- Tab. 18: Aix@75 in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe
- Tab. 19: Vergleich von PWV und Aix@75 zwischen Patienten mit iPS und aPS
- Tab. 20: Umrechnungsfaktoren der L-Dopa-Äquivalenzdosen

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Nächtliche Blutdruckwerte in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe
- Abb. 2: Beispiel für inverted Dipping bei einem iPS-Patienten
- Abb. 3: Non-/Inverse-Dipping innerhalb der Patientenkohorte
- Abb. 4: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko der Parkinson-Patienten
- Abb. 5: Nächtliche Herzfrequenz
- Abb. 6: Herzminutenvolumen
- Abb. 7: Auftreten orthostatischer Dysregulation innerhalb der Patientenkohorte
- Abb. 8: PWV-Mittelwerte in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe

1 Einleitung

1.1 Das Parkinsonsyndrom – klinisches Bild und Entstehung

1.1.1 Epidemiologie und Klassifikation

Bei der Parkinson'schen Erkrankung handelt es sich um eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung. Benannt wurde sie nach dem Erstbeschreiber James Parkinson, der in der 1817 publizierte Arbeit „An essay on the shaking palsy“ das Krankheitsbild darstellte. Das idiopathische Parkinsonsyndrom (*iPS*) gehört mit einer Prävalenz von 100-200/100.000 Einwohnern in Deutschland zu einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei den über 65-Jährigen ist sogar eine Prävalenz von 1.800/100.000 Einwohnern zu verzeichnen [1]. Weltweit gesehen liegt das mediane Erkrankungsalter bei 60 Jahren, während die Dauer der Erkrankung von Diagnosestellung bis zum Tode durchschnittlich 15 Jahre beträgt [2]. Unklar ist der Einfluss des Geschlechts; ein etwas häufigeres Vorkommen bei Männern ist möglich [3]. Das *iPS* zählt zur Gruppe der akinetisch-rigiden Syndrome oder Parkinsonsyndrome (*PS*) und macht mit einem Anteil von 75% die größte Gruppe darunter raus. Hierzu zählen des Weiteren genetische Formen des *PS*, *PS* im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische *PS*, *aPS*) und symptomatische (sekundäre) *PS* [1].

1.1.2 Ätiologie

Als Hauptrisikofaktor für die Manifestation des Morbus Parkinson gilt das Alter. Weiterhin wird eine Interaktion von Umwelt- und genetischen Faktoren verantwortlich gemacht [3]. So konnten in Studien sowohl krankheitsfördernde als auch protektive Rahmenbedingungen bestimmt werden. Beispielsweise gilt eine Exposition gegenüber Pestiziden als Risikofaktor [4], während Zigaretten- und Koffeinkonsum einen schützenden Effekt zu haben scheinen [5,6]. Zu den wichtigen genetischen Faktoren gehören Mutationen im α -Synuklein-Gen (*SNCA*), die mit der Ablagerung von Lewykörperchen im Nervensystem einhergehen [7]. Außerdem prädisponieren Veränderungen in der leucine-rich-repeat kinase (*2LRRK2*) [8] und in der Glucocerebrosidase [9]. Des Weiteren sind mitochondriale Dysfunktionen, oxidativer Stress, fehlerhafte Proteine und Entzündungsreaktionen mögliche Determinanten [3,10].

1.1.3 Pathophysiologie

Als histologische Grundlage der Parkinson'schen Erkrankung gilt der Untergang dopaminerger Neurone der Pars compacta der Substantia nigra. Diese ist im Mesencephalon lokalisiert und über die Basalganglienschleife in das motorische System eingebunden. Sie scheint hier für die Balance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Impulsen zuständig

zu sein. Bei ihrem Ausfall werden sowohl eine entstehende Desinhibition als auch eine verstärkte Inhibition wirksam, was das gleichzeitige Auftreten von Hyperkinesien (=Tremor) und Bradykinesien erklärt [11,12]. Über ihre dopaminvermittelten Efferenzen nimmt sie eine zentrale Rolle in der Bewegungsplanung und -initiierung ein; jene Bereiche, die bei Bestehen eines PS beeinträchtigt sind. Die Bradykinese scheint unter den Symptomen die höchste Korrelation zu einem Dopaminmangelzustand zu haben [13]. Als pathophysiologisch weiterhin relevant gilt die Ablagerung von Lewykörperchen. Hierbei handelt es sich um intrazytoplasmatische, eosinophile Einschlusskörperchen in veränderten Neuronen. Sie bestehen aus α -Synuklein, Ubiquitin und anderen Proteinen [14] und finden sich auch außerhalb des Basalgangliensystems in nicht-dopaminergen Zellen. Ihre Verbreitung im Nervensystem von Parkinson-Patienten ist weitläufig und mit dem Auftreten von nicht-motorischen Symptomen vergesellschaftet. Daher gilt die Klassifikation der Parkinson'schen Erkrankung als reine Dysfunktion des dopaminergen, motorischen Systems als unzureichend. Vielmehr muss von einer Multisystemerkrankung ausgegangen werden [15,16].

1.1.4 Motorische und nicht-motorische Symptome

Leitsymptom der PS ist die Bradykinese. In einem bradykinetischen Zustand werden Willkürbewegungen verlangsamt geplant, initiiert und durchgeführt. Zudem nimmt die Amplitude bei repetitiven Bewegungen ab („Tapping“) [1]. Eine Bradykinese fällt regelmäßig durch einen verminderten Armschwung beim Gehen auf, kann sich aber auch in einer Verminderung und Verlangsamung von Spontanaktivitäten und Gesten, in einer Hypomimie, Mikrographie oder Dysarthrie äußern [17,18]. Zur Diagnosestellung muss außerdem mindestens eines der Symptome muskulärer Rigor, Ruhetremor und/oder posturale Instabilität vorliegen. Die definitive Diagnose ist mangels spezifischer Biomarker erst postmortem durch den Nachweis eines hirmorphologischen Korrelats möglich. Als wegweisend gilt neben der typischen Symptomatik die L-Dopa-Responsivität der gleichen.

Bei der Parkinson'schen Erkrankung treten neben den für sie typischen motorischen Symptomen auch häufig nicht-motorische Symptome auf (s. Tab. 1), die zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität beitragen können. Diese sind nicht allein den aPS vorbehalten, sondern betreffen gleichfalls Patienten mit iPS. Nichtsdestotrotz können sie gerade in sehr frühen Krankheitsstadien ein Hinweis auf das Vorliegen einer atypischen Variante sein. Zu den Auffälligkeiten gehören Störungen des Geruchssinnes, Schlafstörungen, neuropsychiatrische Symptome wie Depression, Demenz, Unruhe, Spielsucht und sexuelle Dysfunktionen sowie auch Dysfunktionen des autonomen Nervensystems [19,20].

Tabelle 1: Nicht-motorische Symptome des Parkinsonsyndroms

Nicht-motorische Symptome	Alle n = 1072 (%)	Krankheitsschwere (Hoehn und Yahr-Score)			
		1 n = 167 (%)	1,5-2 n = 515 (%)	2,5-3 n = 325 (%)	4-5 n = 49 (%)
Gastrointestinal	654 (61.0)	76 (45.5)	280 (54.4)	250 (76.9)	36 (73.5)
Schmerz	653 (60.9)	85 (50.9)	302 (58.6)	218 (67.1)	39 (79.6)
Urogenital	614 (57.3)	72 (43.1)	266 (51.7)	222 (68.3)	44 (89.8)
Kardiovaskulär	158 (14.7)	22 (13.2)	70 (13.6)	53 (16.3)	11 (22.5)
Schlaf	687 (64.1)	80 (47.9)	312 (60.6)	245 (75.4)	40 (81.6)
Abgeschlagenheit	623 (58.1)	63 (37.7)	291 (56.5)	224 (68.9)	40 (81.6)
Apathie	328 (30.6)	41 (24.6)	138 (26.8)	119 (36.6)	24 (49.0)
Aufmerksamkeit/Gedächtnis	479 (44.7)	63 (37.7)	208 (40.4)	168 (51.7)	32 (65.3)
Haut	260 (24.3)	24 (14.4)	102 (19.8)	112 (34.5)	16 (32.7)
Psyche	716 (66.8)	102 (61.1)	326 (63.3)	238 (73.2)	41 (83.7)
Atmung	191 (17.8)	16 (9.6)	80 (15.5)	74 (22.8)	15 (30.6)
Sonstiges	515 (48.0)	62 (37.1)	247 (48.0)	168 (51.7)	29 (59.2)

n = Anzahl

Quelle: Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study (Colosimo et al., 2009)[21]

1.1.5 Therapie

Therapeutisch stehen für den Morbus Parkinson bisher rein symptomatische Ansätze zur Verfügung. Man unterscheidet pharmakologische, operative und nicht-medikamentöse Therapieregime. Im Vordergrund steht die medikamentöse Therapie, die frühzeitig initiiert werden sollte. Entsprechend des Pathomechanismus werden dopaminäquivalente Substanzen eingesetzt. Nach aktuellen Empfehlungen sollte die Therapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten wie Pramipexol begonnen werden. Die Nebenwirkungen der Dopaminsubstitution sind vielfältig. Bei Dopaminagonisten stehen Übelkeit, Tagesmüdigkeit, Impulskontrollstörungen und die Induktion von Halluzinationen im Vordergrund. Levodopa (*L-Dopa*) verursacht gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen. Außerdem werden eine erhöhte Tagesmüdigkeit und Psychosen beobachtet. Beide Substanzklassen können die Ausprägung einer orthostatischen Hypotonie (s.u.) fördern. Weiterhin kommen ggf. COMT-Inhibitoren, MOA-B-Hemmer, NMDA-Antagonisten und Anticholinergika zum Einsatz [1].

1.2 Autonome Dysregulation bei Parkinsonsyndromen

1.2.1 Manifestation und Ursachen

Eine autonome Dysfunktion stellt eine mögliche Erscheinungsform eines nicht-motorischen Symptoms im Rahmen eines PS dar und kann sich vielfältig als Obstipation, Blasenfunktions-

störung oder erektile Dysfunktion präsentieren. Besonders oft zeigen sich Veränderungen des arteriellen Blutdruckprofils. Die häufigste kardiovaskuläre Funktionsstörung bei Parkinson-Patienten ist die orthostatische Hypotonie (s.u.). Angaben über die Häufigkeit von Symptomen des autonomen Nervensystems variieren von 14 - 80% [22,23], wobei etwa 50% der Patienten subjektive Beschwerden angeben [24]. Das Ausmaß der autonomen Dysfunktion korreliert mit dem Fortschreiten des PS, wobei auch in frühen und prämotorischen Phasen entsprechende Symptome objektiviert werden können [25,26]. Als Pathomechanismus gelten der ubiquitäre Neuronenverlust, die Ablagerung von Lewykörperchen sowie Läsionen im dorsalen *N. vagus*-Kern und in autonomen Regionen des Hirnstamms [27]. Außerdem werden eine medikamenteninduzierte [28] sowie eine Genese aufgrund einer Zweiterkrankung wie Diabetes mellitus als mitverantwortlich gesehen [22].

1.2.2 Orthostatische Hypotonie

Die orthostatische Hypotonie (*OH*) ist die häufigste Manifestation einer kardiovaskulären autonomen Störung bei Patienten mit iPS [29]. Abhängig vom Stadium der Erkrankung findet sie sich bei bis zu 50% der Parkinson-Patienten [22]. Mitunter geht die Manifestation der *OH* der motorischen Phase des PS voraus [25]. Sie wird durch Provokationsmanöver diagnostiziert und gilt als nachgewiesen bei einem Abfall des systolischen Blutdrucks ≥ 20 mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks ≥ 10 mmHg innerhalb von drei Minuten nach einer Lageänderung von der Horizontalen in eine aufrechte Position. Dabei muss das Aufrichten entweder mindestens 60° betragen oder es muss eine stehende Position erreicht werden [30,31]. Die *OH* kann asymptomatisch verlaufen; wirkt sie sich jedoch auf die zentralnervöse Perfusion aus, können entsprechende Symptome wie Schwindel, Benommenheit, Synkopen, visuelle Störungen, Kraftlosigkeit oder Übelkeit sowie Schmerzen beim Stehen resultieren [22]. Des Weiteren scheint sie mit nicht-zerebralen Symptomen wie Rücken- und Schulterschmerzen assoziiert zu sein [32,33]. Prognostische Relevanz erhält sie dadurch, dass das Risiko für Stürze, Traumata, kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität erhöht wird und sie entsprechend als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität gilt [34-36].

Für die Genese einer *OH* bei PS werden Störungen der postganglionären sympathischen adrenergen Efferenzen verantwortlich gemacht. Als Korrelat zeigt sich eine kardiale sympathische Denervation. In Abgrenzung zum iPS treten bei MSA keine solchen peripheren Veränderungen auf; hier scheinen rein zentralnervöse Ursachen die *OH* zu bedingen [26,37]. Eine verminderte Baroreflex-Aktivität, zentrale Läsionen im Hirnstamm, eine postsynaptische adrenerge Rezeptor-Hypersensitivität, ein Neuronenverlust und Ablagerungen von Lewy-

körperchen in sympathischen Ganglien gelten als weitere pathogenetische Faktoren [37]. Auch Medikamente wie Selegilin, Amantadin und Dopaminagonisten können einen fördernden Einfluss haben [22,28].

Die Therapie dieser autonomen Störung ist symptomorientiert. Im Vordergrund steht die Prävention von Stürzen und Synkopen. Es wird ein schematisches Vorgehen empfohlen, wobei im Falle einer asymptomatischen Hypotonie zunächst die Evaluation der Komorbiditäten und Medikamente fokussiert wird, die eine Hypotonie fördern können. Bei einem symptomatischen Verlauf sollte zunächst nicht-pharmakologisch interveniert werden, beispielsweise in Form einer vermehrten Wasser- und Salzaufnahme, der Vermeidung von raschem Aufstehen und einer gesteigerten körperlichen Aktivität. Zeigt sich klinisch keine Verbesserung, kommen auch pharmakologische Ansätze zum Einsatz. Liegt neben einer OH eine supine Hypertonie (s.u.) vor, gilt das Sympathomimetikum Midodrine als erste Wahl, während bei alleiniger Hypotonie v.a. Fludrocortison eingesetzt wird. Letztlich ist auch eine Kombination möglich [38].

1.2.3 Supine Hypertonie

Eine weitere Beobachtung bei Patienten mit Parkinson ist die Neigung zu hohen Blutdruckwerten in liegender Position. Dieses Phänomen wird als „supine Hypertonie“ (SH) bezeichnet und ist definiert als Blutdruckwert $>150/90$ mmHg im Liegen [39]. Die SH ist meist asymptomatisch und häufig assoziiert mit einer OH [40]. Sie manifestiert sich vor allem spät am Tag und nachts, tritt insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf [22] und gilt als Effektor eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Im Einzelnen ist die SH mit einer Hypertrophie des linken Ventrikels, kongestiver Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern sowie chronischer Niereninsuffizienz assoziiert. Des Weiteren scheinen die stark erhöhten Blutdruckwerte ein insbesondere nächtlich vermehrtes Aufkommen von Schlaganfällen und Myokardinfarkten zu bewirken [39]. Die genauen Ursachen dieser Blutdruckdysregulation sind unklar und unzureichend untersucht. Häufig wird die SH als Nebenwirkung einer antihypertensiven Therapie der OH diskutiert [39, 41].

1.3 Unterschiede zwischen klinischen Subgruppen

Das iPS kann als die klassische Verlaufsform des PS bezeichnet werden. Es wird anhand der führenden Symptomatik in drei Subtypen unterteilt. So unterscheidet man einen Tremordominanztyp, von einem akinetisch-rigiden Typ und einem Äquivalenz-Typ [42]. Die Subtypen unterscheiden sich nicht nur symptomatisch, sondern auch anhand des klinischen Verlaufs. Der akinetisch-rigide Typ hat die ungünstigste Progression. Insbesondere wenn hierbei ausgeprägte Gang- und Sprachstörungen vorliegen, scheint die Prognose verschlechtert. Im Vergleich zum

Tremordominanztyp wird das akinetisch-rigide Syndrom zwar zu einem späteren Zeitpunkt manifest, es hat aber auch eine schnellere Progressionsgeschwindigkeit [43].

Vom iPS sind neurodegenerative Erkrankungen abzugrenzen, im Rahmen derer PS auftreten: die sog. atypischen PS. Das PS kann hier als Begleiterscheinung derart vordergründig sein, dass die Differentialdiagnose häufig schwerfällt. Gemeinsam ist den aPS das schwache bzw. nicht vorhandene Ansprechen auf L-Dopa sowie die gemeinhin schlechtere Prognose. Man differenziert zwischen Multisystematrophie vom Parkinson-Typ (*MSA-P*), Demenz vom Lewy-Körper-Typ (*DLK*), progressiver supranukleärer Blickparese (*PSP*) und kortikobasaler Degeneration (*CBD*). In der vorliegenden Arbeit waren entsprechend der Patientenkohorte die Krankheitsbilder MSA und PSP von Relevanz, weshalb auf diese beiden Subgruppen nachfolgend im Einzelnen eingegangen wird.

1.3.1 Multisystematrophie

Die Multisystematrophie (*MSA*) ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung mit einer Prävalenz von 3,4-4,9/100.000 Einwohnern [44]. Sie manifestiert sich meist in der sechsten Lebensdekade und betrifft Männer und Frauen gleichermaßen. Bei Beginn der Symptomatik beträgt die mittlere Überlebenszeit sechs bis zehn Jahre [45]. Es handelt sich um eine Synukleinopathie, die meist sporadisch auftritt; es gibt allerdings auch prädisponierende genetische Polymorphismen. Auf pathophysiologischer Ebene kommt es zu Neuronenverlust, Gliose und Demyelinisierungsprozessen im ZNS. Abhängig davon, ob eine striatonigrale Degeneration (*SND*) oder eine olivopontocerebellare Atrophie (*OPCA*) prädominiert, unterscheidet man zwei pathologische Varianten, die mit zwei unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen korrelieren: die MSA vom Parkinson-Typ (*MSA-P*) und die MSA vom zerebellären Typ (*MSA-C*) [46]. Die *MSA-P* ist mit einem Anteil von 80% die weitaus häufigere Variante. Motorische Komponenten sind hier insbesondere Bewegungsverlangsamung, Rigidität und Fallneigung, mit oft asymmetrischem Befallsmuster [47]. Anstelle des beim iPS charakteristischen Ruhetremors prädominiert häufig ein posturaler- oder Intentionstremor. Kennzeichnend und essenziell für die Diagnosestellung ist das Vorliegen einer ausgeprägten autonomen Dysregulation, die den motorischen Symptomen um Monate oder Jahre vorausgehen kann [48,47]. Neben den klinisch führenden Symptomen erektile Dysfunktion und Harninkontinenz zeigt sich in 75% der Fälle eine OH als häufigste kardiovaskuläre Dysfunktion [49,50]. Diese kann durch rezidivierende Synkopen, Schwindel, Schwächegefühl, Kopfschmerzen oder Schmerzen in Nacken- und Schulterregion symptomatisch werden, wobei auch asymptomatische Verläufe möglich sind [51]. In der Hälfte der Fälle ist die OH darüber

hinaus mit nocturnaler Hypertonie, Hypertonie in liegender Position und postprandialer Hypotonie assoziiert [52]. Im Gegensatz zum iPS tritt eine autonome Funktionsstörung in früheren Krankheitsstadien auf [46]. Zudem scheinen andere Ursachen vordergründig zu sein: Die postganglionäre Funktion bleibt bei MSA intakt, stattdessen spielt die Störung sympathischer und parasympathischer präganglionärer Neurone eine Rolle [37,53]. Letztlich sind respiratorische und gastrointestinale Symptome genau wie Schlafstörungen und Verhaltensauffälligkeiten im Rahmen der MSA möglich [46].

1.3.2 Progressive supranukleäre Blickparese

Die Prävalenz der progressiven supranukleären Blickparese (*PSP*) gleicht mit 4,9/100.000 derer der MSA [44]. Erste Symptome treten meist in der siebten Lebensdekade auf, wobei das männliche Geschlecht etwas häufiger betroffen zu sein scheint [54]. Die mittlere Überlebenszeit beträgt bei Beginn der Symptomatik 5,9 – 9,7 Jahre. Die PSP wird pathophysiologisch zu den Tauopathien gezählt, die mit Proteinablagerungen in Hirnstamm, Basalganglien und Neokortex einhergeht [55]. Je nach Verteilungsmuster der Tau-Ablagerungen resultieren verschiedene klinische Subtypen [56], die unterschiedlich stark mit der Ausprägung eines Parkinsonismus assoziiert sind. Das Symptomspektrum ist breit, wobei eine vertikale Blickparese, eine ausgeprägte Gangunsicherheit sowie eine frühzeitige posturale Instabilität mit Neigung zu Stürzen bereits im ersten Erkrankungsjahr als besonders charakteristisch gelten [57]. Häufig leiden die Patienten auch an einer Dysphagie sowie an einer starken Dysarthrie [58]. Weiterhin sind eine kognitive Verlangsamung, Persönlichkeitsveränderungen, oft in Form einer Apathie sowie eine bulbäre Symptomatik zu beobachten [54]. Neben der vertikalen Blickparese bestehen oft weitere Störungen der Okulomotorik, die zusammen mit einer fazialen Dystonie einen typischen, erstaunten Gesichtsausdruck bewirken [59]. Bezüglich einer Beteiligung des autonomen Nervensystems im Rahmen der PSP ist die Studienlage uneindeutig. So finden sich in der Literatur Daten, die gegen eine Assoziation von autonomer Dysregulation und PSP sprechen [60,61]. Einige Autoren proklamieren gar eine autonome Funktionsstörung als Ausschlusskriterium für die Diagnose PSP. Andere Studien hingegen weisen auf eine mögliche autonome Dysregulation bei PSP hin [21,62]. Dort sind eine parasympathische Dysfunktion, urogenitale und gastrointestinale Funktionsstörungen, Störungen der Pupillomotorik und des Schlafverhaltens sowie Fatigue beschrieben. Die OH scheint ein selteneres Symptom von PSP-Patienten zu sein [21,62].

1.4 Blutdruck

1.4.1 Definition und Referenzbereiche

Der Druck, den das Blutvolumen auf die Gefäßwände ausübt, nennt sich arterieller Blutdruck. Er unterliegt Schwankungen, die durch die systolische und diastolische Herzaktion verursacht werden. So ist er in der Auswurfphase des Herzens während der Kontraktion des Myokards maximal (=systolischer Wert) und in der Füllungsphase bei erschlafftem Myokard minimal (= diastolischer Wert). Der systolische Blutdruck (*SBD*) spiegelt somit die Auswurfleistung des Herzens wider, während der diastolische Wert (*DBD*) zur Abschätzung von Elastizität und Füllungszustand der Gefäße herangezogen werden kann. Der Blutdruck wird in der Einheit mmHg angegeben. Konventionell wird der Blutdruck nach Riva-Rocci peripher mittels einer Manschette am Oberarm über der *A.brachialis* gemessen. Als zentraler Blutdruck (*zSBD*, *zDBD*) werden die in der Aorta vorherrschenden Drücke bezeichnet. Der zentrale Blutdruck ist derjenige Druck, welcher an ZNS und Herz wirksam ist [63]. Er ist stärker mit Endorganschäden und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert als der periphere Blutdruck [64].

Die Deutsche Hochdruckliga e.V. formuliert Referenzbereiche für den SBD und DBD [65], von denen sich Abweichungen und letztlich Pathologien ableiten lassen (s. Tab. 2).

Zur adäquaten Erhebung des Blutdrucks sind repetitive Messungen an verschiedenen Tagen oder alternativ in Form einer 24h-Messung notwendig.

Tabelle 2: Referenzbereiche für den Blutdruck

Bewertung	systolischer Wert (mmHg)	diastolischer Wert (mmHg)
optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Hochnormal	130 - 139	85 - 89
Hypertonie Grad 1	140 - 159	90 - 99
Hypertonie Grad 2	160 - 179	100 - 109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	≥ 110

1.4.2 Blutdrucktagesprofil

Der Blutdruck unterliegt einer zirkadianen Rhythmik und zeigt entsprechende Variabilität. Dies kann besonders gut mithilfe einer ambulanten 24h-Blutdruckmessung erfasst werden. Insbesondere sind Unterschiede zwischen nächtlich und tagsüber erhobenen Blutdruckwerten zu beobachten. Hierfür wird neben neurohumoralen Faktoren vor allem der Einfluss des autonomen Nervensystems auf kardiovaskuläre Funktionen und Blutdruck verantwortlich

gemacht [66,67]. Während tagsüber die Wirkung des Sympathikotonus überwiegt, also Noradrenalin- und Adrenalinplasmalevel hoch sind, ist nachts der Vagotonus die führende Komponente. Zudem scheint eine dopaminerge Modulation der zirkadianen Rhythmik des sympathischen Nervensystems die Blutdruckvariationen mitzuverantworten [68]. Es resultiert im Normalfall ein Blutdruckverlauf, welcher die niedrigsten Levels nachts aufweist. Dieser nächtliche Blutdruckabfall wird als „Dipping“ bezeichnet. In den Morgenstunden kommt es dann zu einem abrupten Anstieg der Blutdruckwerte, der bei jungen, gesunden Menschen etwa 20-25 mmHg und bei älteren 50 mmHg betragen kann. Physiologisch sind außerdem ein Peak einmal um 09.00 Uhr und ein weiterer um 19.00 Uhr sowie ein postprandialer Blutdruckabfall um etwa 15.00 Uhr [66,69].

Bei diversen Pathologien verändert sich diese zirkadiane Rhythmik mit der Folge, dass das nächtliche Dipping ausfällt. Hierzu zählt auch die OH im Rahmen eines PS [70]. Um die Veränderungen zu objektivieren, wird die sogenannte „*diurnal/nocturnal blood pressure ratio*“ herangezogen:

$$\text{diurnal/nocturnal blood pressure ratio} = \frac{RR_d - RR_n}{RR_d} \times 100$$

RR_d = durchschnittlicher Blutdruck tagsüber; RR_n = durchschnittlicher Blutdruck nachts

So kann eine Aussage getroffen werden, um wie viel Prozent der durchschnittlich gemessene nächtliche Blutdruckwert in Relation zum tagsüber erhobenen Wert variiert. Anhand dessen können Subtypen entsprechend des Dippings formuliert werden (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Dipping-Verhalten

Subtyp	<i>diurnal/nocturnal blood pressure ratio</i> (%)
extreme dippers	≥ 20
dippers	≥ 10
non-dippers	< 10
inverse dippers	< 0

Die genauen ursächlichen Mechanismen, die zur Entstehung eines pathologischen Non- bzw. Inverse-Dipping beitragen, sind unklar. Ebenso ist fraglich, inwieweit das Non-Dipping als Ausdruck einer autonomen Dysregulation einzuordnen ist und sich entsprechend als Diagnosemarker dergleichen eignet. Mitunter wird pathologisches Dipping-Verhalten und die Aufhebung einer zirkadianen Rhythmik bei Parkinson-Patienten als Konsequenz einer

bestehenden supinen Hypertonie diskutiert [26,71,72]. Klinische Relevanz erhält das Non-Dipping zudem, da es das kardiovaskuläre wie auch das Risiko für Endorganschäden erhöht. Es ist u.a. assoziiert mit kardialen Schäden, Stroke und Veränderungen in der Niere [73,74].

1.4.3 Regulationsmechanismen

Prinzipiell kann der Blutdruck über drei mögliche Angriffspunkte moduliert werden: über die Herzfrequenz (*Hf*), das Schlagvolumen (*SV*) und den totalen peripheren Widerstand (*TPR*). Man unterscheidet kurzfristige von langfristigen Mechanismen der Blutdruckregulation.

Der entscheidende Mechanismus zur kurzfristigen Anpassung des Blutdrucks an veränderte Bedingungen ist der Barorezeptor-Mechanismus. Mechanorezeptoren, die den Dehnungszustand der Gefäße registrieren, sind vor allem im Carotis-Sinus und im Aortenbogen lokalisiert. Sie zeigen stets eine tonische Aktivität und erhöhen die Frequenz ihrer Aktionspotenziale (*AP*) bei erhöhtem Blutdruck und konsekutiver Gefäßdehnung. Umgekehrt reagieren sie auf Blutdruckabfälle, die sie in Form einer reduzierten Blutdruckamplitude registrieren, mit einer Verringerung der *AP*-Frequenz [75]. Die Informationen werden ins ZNS geleitet und dort durch Neuronen des *Ncl. tractus solitarii* integriert. Im Falle einer erhöhten *AP*-Frequenz wird über Gebiete des Rhombencephalons der *N.vagus* über den *Ncl. ambiguus* und den motorischen *Ncl. dorsalis n. vagus* aktiviert. Es erfolgt eine parasymphatische Reduktion der *Hf* und letztlich auch des Blutdrucks. Bei einem Blutdruckabfall wird hingegen die sympathische Aktivität via caudaler und rostraler ventrolateraler *Medulla oblongata* erhöht. Somit werden Frequenz und Kontraktilität des Herzens gesteigert sowie der *TPR* durch Vasokonstriktion angehoben. Außerdem kommt es zu einer vermehrten Reninausscheidung in der Niere mit nachfolgender Natrium- und Wasserretention und zu einer Vasokonstriktion über Angiotensin II. Auch ein erhöhtes, hypothalamisches Vasopressin-Angebot führt zu einer Blutdrucksteigerung [75,76]. Eine langfristige Regulation des Blutdrucks findet vor allem über die Modulation des Blutvolumens statt. Hierbei spielt die Niere eine zentrale Rolle, welche den Flüssigkeits- und Natriumhaushalt steuert. Bei erhöhtem Blutdruck wird auch die Natriurese gesteigert, was als Drucknatriurese bezeichnet wird. Der Effekt wird durch das atriale natriuretische Peptid (*ANP*) verstärkt, das bei erhöhter Dehnung der Vorhöfe in den Kreislauf gelangt. Bei verringertem Blutdruck hingegen wird über das hypothalamische antidiuretische Hormon (*ADH*) die Diurese gesenkt, woraufhin Blutvolumen und Blutdruck ansteigen [77].

1.4.4 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie hat eine sehr hohe klinische Relevanz; man schätzt die Prävalenz in Europa auf 30 – 45 % der Bevölkerung [65]. Sie gilt als wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor

und als wesentliche Einflussgröße für Morbidität und Mortalität weltweit [65]. Als arterielle Hypertonie wird ein systolischer Wert von ≥ 140 mmHg bzw. ein diastolischer Wert von ≥ 90 mmHg definiert [65]. Differenziert wird zwischen einer primären, essentiellen und einer sekundären Variante, wobei die essentielle Hypertonie mit einem Anteil von etwa 90-95% die weitaus häufigste Form ist. Für eine Diagnose müssen sekundäre Ursachen wie renale Dysfunktion, Phäochromozytom oder Aldosteronismus ausgeschlossen werden [65,78].

Als ursächlich wird eine Interaktion aus genetischen- und Umweltfaktoren angenommen. Übergewicht, Bewegungsmangel, Dyslipidämie, Insulinresistenz sowie eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems sind wesentliche Determinanten [65,78]. Im Alter gewinnen arteriosklerotische Gefäßveränderungen an Relevanz. Eine permanente arterielle Hypertonie kann häufig zu lange asymptomatisch verlaufenden Endorganschäden führen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie terminale Niereninsuffizienz. Neben nicht-medikamentösen Maßnahmen wie der Einhaltung einer Diät und körperlicher Aktivität steht pharmakologisch der teils kombinierte Einsatz aus den fünf Substanzklassen Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern, AT- und β -Blockern im Vordergrund. Die Therapie orientiert sich nach kardiovaskulärem Risiko und Zweiterkrankungen des Patienten [65].

1.5 Arterielle Gefäßsteifigkeit

1.5.1 Definition und Bedeutung als Prognosemarker

Hierbei handelt es sich um ein Modell, das Struktur und Funktion des arteriellen Gefäßsystems insbesondere vor dem Hintergrund degenerativer Prozesse im Alter beschreibt.

Die morphologischen Eigenschaften der verschiedenen Arterien im Gefäßsystem spiegeln deren unterschiedliche Funktionen wider. Die Aorta verfügt über einen großen Durchmesser sowie einen hohen Elastizitätsgrad, wodurch eine Umwandlung des kardial generierten pulsatilem Drucks in eine laminare Strömung realisiert wird (=Windkesselfunktion). In die Peripherie hin nehmen Elastizitätsgrad und Gefäßradius stetig ab, während der Anteil glatter Muskulatur in den Gefäßwänden zunimmt [63]. Dieser ist schließlich in den Arteriolen maximal, was deren Funktion als Widerstandsgefäße mit der Fähigkeit zur Vasokonstriktion und -dilatation gerechtfertigt wird und entscheidenden Anteil an der Regulation des lokalen Blutflusses hat. Im physiologischen Zustand ergibt sich somit zwischen Herz und Peripherie ein Gradient zunehmender Rigidität der Arterien [79,80], die als „arterielle Gefäßsteifigkeit“ einen eigenständigen vaskulären Parameter darstellt. Dieser Gradient trägt einen protektiven Charakter im Hinblick auf die Ausbreitung der kardial erzeugten Pulswelle inne: An Stellen

einer Impedanzänderung, wie sie beispielsweise der Übergang von kleinen Arterien zu Arteriolen darstellt, wird die Pulswelle reflektiert und wandert nach zentral. Im gesunden Fall trifft sie hier in der späten Systole bzw. in der frühen Diastole auf die nachfolgende Pulswelle. Dies hat zum einen den positiven Effekt, dass die kardiale Durchblutung gefördert wird. Zum anderen wird durch solche Reflexionen eine Ausbreitung des potenziell schädlichen Drucks in die Mikrozirkulation reduziert [80].

Mit zunehmendem Alter nimmt die arterielle Gefäßsteifigkeit der zentralen Aorta jedoch zu, während die peripheren Arterien vom muskulären Typ kaum derartige Veränderungen zeigen. Dadurch wird der protektive Gradient der Steifigkeit reduziert. Dies wiederum bedingt, dass die Pulswellenreflexionen nun in der frühen Systole die zentrale Aorta erreichen. Die Konsequenz ist eine Addition der Drücke, was als eine Erhöhung des zentralen Pulsdrucks sowie des zSBD manifest wird [80,81]. In pathophysiologischer Hinsicht ergeben sich hieraus verschiedene Aspekte. Einerseits werden eine Nachlasterrhöhung und damit eine mögliche Affektion der kardialen Funktion induziert. Andererseits kann der reduzierte Gradient der arteriellen Steifigkeit auch zu einer Reduktion der Pulswellenreflexionen führen, was wiederum eine Transduktion der erhöhten Drücke in das mikrovaskuläre System ermöglicht. Eine resultierende Hyperfiltration scheint über Gefäß- und Gewebsschäden insgesamt Endorganschäden zu begünstigen [79,80,82].

Die angeführten Mechanismen erklären, weshalb die arterielle Gefäßsteifigkeit als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor sowie als Biomarker für Endorganschäden in Betracht gezogen wird [63,79,80,82,83].

1.5.2 Nicht-invasive Messmethoden

Spezielle Messgeräte ermöglichen die nicht-invasive Erfassung der arteriellen Gefäßsteifigkeit im Rahmen einer 24h-Blutdruckmessung. Als Goldstandard zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit gilt die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) [83]. Die kardial generierte Druckwelle breitet sich mit einer bestimmten Geschwindigkeit im Gefäßsystem von zentral nach peripher aus. Die erreichte Geschwindigkeit wird in m/s angegeben und hängt von Elastizität und Radius des jeweiligen Gefäßes und somit direkt von der arteriellen Steifigkeit ab. Während die PWV bei jungen Menschen in der *A. ascendens* 4-5 m/s, in der *A. abdominalis* 5-6 m/s und in *A. iliaca* und *A. femoralis* 8-9 m/s beträgt, kann sie bei erhöhter arterieller Steifigkeit bei >80-Jährigen auf Werte von >12 m/s ansteigen [63]. Gemeinhin wird ab einem PWV-Wert von >10 m/s von einem manifesten Endorganschaden ausgegangen [63].

Des Weiteren wird der Augmentationsindex (*Aix*) als Parameter arterieller Gefäßsteifigkeit verwendet [80-83]. Er beschreibt den Anteil der Pulswellenreflexionen an dem erhöhten

Pulsdruck, der aus der Addition der Pulswellendrucke im Rahmen erhöhter arterieller Gefäßsteifigkeit resultiert (s.o.). Er wird in % angegeben und gilt als weniger valide hinsichtlich der Aussagekraft über die arterielle Steifigkeit [83]. Dies liegt daran, dass er von diversen Faktoren abhängig ist, u.a. auch von der Herzfrequenz. Um den Einfluss derer auf den Aix zu reduzieren, wird der Aix häufig auf eine Herzfrequenz von 75/min berechnet ($Aix@75$) [84]. Der Aix unterscheidet sich außerdem insofern von der PWV, als er zwar im Alter ansteigt, dieser Anstieg jedoch v.a. im mittleren Alter stattfindet. Später kann es sogar durch eine Abnahme der Pulswellenreflexionen zu einer Reduktion des Aix kommen [80].

Ferner wird der zentrale Pulsdruck (zPP) selbst als Wert für die arterielle Steifigkeit herangezogen [83]. Er hat die Einheit mmHg und beschreibt die Differenz zwischen SBD und DBD [85]. Bei älteren Menschen korreliert der PP insbesondere mit dem SBD [83]. Auch er gilt als weniger valide als die PWV. Dies gilt des Weiteren für den zSBD, der ebenfalls mit arterieller Gefäßsteifigkeit korreliert und daher im Alter zunimmt [83]. Der DBD nimmt nach dem 55. Lebensjahr jedoch aufgrund reduzierter Elastizität der Gefäße ab [86,87].

1.5.3 Zusammenhang mit zentraler und vegetativer Dysfunktion

Die Arteriolen regulieren maßgeblich über Vasokonstriktion und –dilatation den Blutfluss im Kapillarnetz. In einem autoregulierten Organ wie dem Gehirn tritt dieser Mechanismus in den Hintergrund und es resultiert ein niedriger vaskulärer Widerstand bei gleichzeitig hohen Perfusionsraten [79,80,82]. Entsprechend ist das mikrozirkuläre System den pulsatilen Drücken bei erhöhter arterieller Steifheit und daher insbesondere im Alter unmittelbar ausgesetzt. Es kommt zu einem sog. vaskulären Remodeling. Hierbei handelt es sich um reaktive Umbauprozesse innerhalb der Gefäßwände, die als Folge der erhöhten mechanischen Beanspruchung einzustufen sind. Dies wird als entscheidender Mechanismus vermutet, einer Hyperfiltration mit konsekutivem Endorganschaden entgegenzuwirken. Allerdings scheint der dadurch erhöhte vaskuläre Widerstand die zerebrale Perfusion zu reduzieren, was ischämische Zustände und letztlich Endorganschäden begünstigt [80]. Daher gilt eine erhöhte arterielle Steifheit als Risikofaktor für mikrovaskuläre Schäden des Gehirns. Im Einzelnen scheint sie assoziiert mit Stroke, Thrombosen und Hyperintensitäten der weißen Substanz [79,80,82]. Außerdem gibt es Hinweise auf eine pathogenetische Bedeutung einer erhöhten arteriellen Steifheit im Rahmen der Alzheimer Demenz [79,80]. Bei Parkinson-Patienten sind zentrale Effekte der arteriellen Gefäßsteifigkeit bisher kaum untersucht.

Eine weitere Manifestation erhöhter arterieller Steifigkeit scheint eine Labilität des Blutdruckprofils mit Neigung zu Fluktuationen zu sein. Dies wiederum wird als Ursache einer reduzierten Baroreflex-Sensitivität vermutet [80,88]. Bei Parkinson-Patienten gilt eine veränderte

Baroreflex-Funktion als mitverantwortlich in der Entwicklung einer OH [22,37,39,41,89]. Ein Zusammenhang zwischen kardialer autonomer Funktionsstörung und erhöhter arterieller Steifigkeit konnte bei Patienten mit Diabetes mellitus in mehreren Studien hergestellt werden [88,90,91]. Die Untersuchung eines solchen Zusammenhangs bei Parkinson-Patienten steht aus.

1.6 Ziele und Fragestellung der Arbeit

Blutdruckunregelmäßigkeiten wie die orthostatische Hypotonie sind häufig als nicht-motorische Komponente im Rahmen von Parkinsonsyndromen zu beobachten. Dies gilt nicht nur für die atypischen Verlaufsformen, sondern trifft gleichermaßen für das idiopathische PS zu. Das klinische Bild ist vielgestaltig und reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu Schwindel und Synkopen. Dies kann zum einen Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung bereiten, zum anderen wird die ohnehin reduzierte Lebensqualität weitergehend vermindert. Darüber hinaus stellen die Blutdruckveränderungen einen kardiovaskulären Risikofaktor dar, der bei fehlender Symptomatik potenziell verkannt wird und zugleich Morbidität und Mortalität der Parkinson-Patienten erhöht. Ziel dieser Arbeit ist es, Blutdruckunregelmäßigkeiten wie die OH bei idiopathischen und atypischen Verlaufsformen näher zu charakterisieren. Hierbei soll der Fokus auf folgende Aspekte gelegt werden:

1. Charakterisierung von Blutdruckveränderungen

Welche Arten treten bei Parkinsonsyndromen auf? Wie korrelieren sie mit klinischen Parametern? Welche Implikationen ergeben sich daraus, Parkinson-Patienten auf das Vorhandensein von Blutdruckunregelmäßigkeiten zu screenen und dies in die Routine-Diagnostik zu integrieren?

2. Charakterisierung der orthostatischen Hypotonie

*Mit welchen Symptomen und klinischen Parametern ist die OH assoziiert?
Ist der SCOPA-AUT-Fragebogen ein geeignetes Instrument, die OH anamnestisch zu erfassen?*

3. Charakterisierung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Ist die arterielle Gefäßsteifigkeit bei Parkinson-Patienten pathologisch verändert? Inwiefern korreliert dies mit klinischen Parametern und insbesondere mit der OH? Können nicht-invasive Messungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit die Diagnose einer OH stützen?

2 Studienteilnehmer, Material und Methoden

2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die vorliegende Studie wurde im Jahr 2013 begonnen. In das gemeinsame Forschungsprojekt, ausgetragen von der Abteilung für Neurologie der Uniklinik Kiel und der Medizinischen Klinik II der Uniklinik Lübeck, wurden insgesamt 49 Studienteilnehmer einbezogen. Die untersuchte Kohorte bestand aus 34 Parkinson-Patienten und 15 gesunden Kontrollprobanden. Die Parkinson-Patienten wurden während ihres stationären Aufenthaltes an der Klinik für Neurologie der Uniklinik Kiel rekrutiert und untersucht (n = 31). Wenige Patienten (n = 3) wurden auch über die regelmäßigen Sprechstunden für Bewegungsstörungen der Abteilung für Neurologie rekrutiert und dort oder im häuslichen Umfeld des jeweiligen Patienten untersucht. Die 15 Kontrollprobanden wurden an der Universität Lübeck rekrutiert.

Innerhalb der Patientengruppe konnte man weiterhin zwischen Patienten mit iPS und aPS unterscheiden. So gab es 27 Patienten mit iPS, fünf MSA- und zwei PSP-Patienten.

Die Patientenkohorte umfasste Probanden, die sich in frühen bis fortgeschrittenen Krankheitsstadien befanden. Es wurden sowohl Probanden einbezogen, bei denen anamnestisch bereits Schwindel oder eine manifeste OH zu erheben waren als auch solche mit unauffälligem Kreislaufprofil. Das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie stellte kein Hindernis zur Studienteilnahme dar. Hingegen galt ein während des Aufenthaltes stattgefunder oder geplanter L-Dopa-Test als Ausschlusskriterium. In die Kontrollgruppe wurden gesunde Teilnehmer ohne kardiovaskuläre oder neurologische Vorerkrankung inkludiert.

Alle Probanden wurden um ihr schriftliches Einverständnis gebeten und nahmen nach ausführlicher Aufklärung freiwillig teil.

2.2 Untersuchungsablauf und Patientenbefragung

2.2.1 Allgemeiner Ablauf

Bei der Untersuchung der Patienten wurde ein möglichst einheitliches Vorgehen befolgt, das sich aus fünf Teilschritten zusammensetzte (s. Tab. 4). In der Anfangsphase wurde eine Anamneseerhebung vorgenommen. Es folgte eine standardisierte neurologische Untersuchung. Zur Erhebung der Langzeitblutdruckwerte wurde schließlich das Messgerät für die Blutdruckmessung am Patienten angebracht und die einfachen Funktionen erläutert. Dabei wurde der Patient gebeten, während der 24-stündigen Messung stichpunktartig ein vorgefertigtes Protokoll über Aktivitäten im Tagesverlauf auszufüllen sowie den validierten *SCOPA-OUT*-Fragebogen (s.u.) zu bearbeiten. Zur Überprüfung der orthostatischen Funktion

im Rahmen einer neurovegetativen Diagnostik wurde bei 19 Patienten eine Kipptisch-Untersuchung und bei 15 Patienten ein Schellong-Test durchgeführt. Die Blutdruckuntersuchung der Kontrollprobanden erfolgte in gleicher Weise wie bei den Patienten. Allerdings wurden hier keine Analyse des Dipping-Musters sowie keine Testung der Orthostase-Reaktion im Sinne eines Kipptisch- bzw. Schellong-Tests vorgenommen. Die Untersuchungen wurden nach Einarbeitung eigenständig von der Doktorandin cand. med. Sabine Fliegen vorgenommen.

Tabelle 4: Schematischer Ablauf

2.2.2 Patientenbefragung <ul style="list-style-type: none"> - Erkrankungsalter / Erkrankungsdauer - Klinischer Erkrankungstyp - Kreislaufsymptomatik - Vorerkrankungen, Familien- und Medikamentenanamnese 	
2.2.3 SCOPA-AUT <ul style="list-style-type: none"> - Befragung hinsichtlich autonomer Symptome und deren Ausprägung - Beurteilung vegetativer Funktionen mit Fokus auf eine mögliche orthostatische Hypotonie 	
2.3 Angewandte Rating-Skalen <ul style="list-style-type: none"> - Einschätzung motorischer Funktionen anhand des dritten Abschnitts des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) - modifizierte Hoehn und Yahr-Skala zur groben Stadieneinteilung des PS - Schwab und England-Skala zur Beurteilung von Alltagsaktivitäten 	
2.4 Langzeit-Blutdruckmessung <ul style="list-style-type: none"> - 24h-Blutdruckmessung mit Ambulantem-Blut-Druck-Monitor-System (ABDM) 	
2.5 Orthostatische Testungen <ul style="list-style-type: none"> - Kipptisch- und Schellong-Tests zur Prüfung der Orthostase-Reaktion 	
2.6 Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung peripherer und zentraler hämodynamischer Parameter inklusive Pulswellenanalyse zur Evaluation der Gefäßsteifigkeit 	

2.2.2 Patientenbefragung

Die Befragung der Patienten orientierte sich an einer einheitlich gefertigten Liste („Laufzettel Patientenbefragung“, s. Anhang), die auf die Erfassung festgelegter Patientendaten und -merkmale abzielte. So wurden neben Daten zur Person wie Alter, Größe und Gewicht auch anamnestische Angaben zur Krankheitsgeschichte wie Erkrankungsdauer, Art des Parkinsonsyndroms, klinischer Erkrankungstyp (tremordominant, akinetisch-rigide und äquivalent) und familiäre Belastung sowie sonstige Erkrankungen und Angaben zu einem etwaigen Nikotinkonsum festgehalten. Es wurde explizit nach spezifischen Symptomen gefragt, die auf eine Beteiligung des autonomen Nervensystems hinweisen können. Ein Fokus

lag hier auf Schwindel, Synkopen und Stürzen. Im Rahmen der Patientenbefragung wurde auch eine Medikamentenanamnese erhoben. Außerdem wurden Rating-Skalen und der *SCOPA-AUT*-Fragebogen verwendet (s.u.).

2.2.3 SCOPA-AUT

Bei dem Scales for outcome in Parkinson's disease (*SCOPA-AUT*) handelt es sich um einen Fragebogen, der die Beurteilung von autonomen Symptomen bei Patienten mit PS, einschließlich atypischen Formen ermöglichen soll. Er wurde im Jahr 2004 von einer Forschungsgruppe unter der Leitung von Martine Visser entwickelt. Hintergrund dessen war der damalige Erkenntnisgewinn, PS beeinträchtigten nicht nur das motorische System, sondern verursachten ebenso zahlreiche autonome Symptome. Der Fragebogen setzt sich aus 25 Items zusammen, die zur Einschätzung der vegetativen Funktionen der verschiedenen Regionen herangezogen werden: orthostatische/kardiovaskuläre Symptome (3), gastrointestinales System (7), Harntrakt (6), Thermoregulation (4), Pupillomotorik (1) und Sexualfunktionen (2, davon jeweils zwei verschiedene für beide Geschlechter) [92]. Die enthaltenen Fragen zielen auf die Häufigkeit eines bestimmten Symptoms innerhalb des aktuell letzten Monats ab. Pro Frage hat der Patient die vier Antwortmöglichkeiten „nie“, „selten“, „regelmäßig“ und „oft“, die mit Punkten von 0 = „nie“ bis 3 = „oft“ bewertet werden. So ergibt sich eine Spanne von 0 - 69 möglichen erreichten Punkten, wobei die Ausprägung autonomer Symptome mit zunehmender Punktzahl steigt.

Beispiel: Hatten Sie im letzten Monat unkontrollierten Urinabgang?

nie selten regelmäßig oft

Die Bearbeitung des Fragebogens nahm etwa zehn Minuten in Anspruch und wurde von den teilnehmenden Patienten während der 24h-Blutdruckmessung vorgenommen. Von besonderem Interesse war hierbei das Auftreten von OH (s. Anhang).

2.3 Angewandte Rating-Skalen

In der klinischen Diagnostik des PS haben sich diverse Rating-Skalen etabliert, um die Schwere des Syndroms anhand der Beurteilung motorischer Manifestationen und Beeinträchtigungen im Alltag besser objektivierbar zu machen und den Behandlungserfolg einer Therapie zu beurteilen. Auch in der Forschung des PS spielen Rating-Skalen eine entscheidende Rolle. In der vorliegenden Studie wurden der *UPDRS*, die *modifizierte Hoehn und Yahr*- sowie die *Schwab und England-Skala* verwendet.

2.3.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (*UPDRS*)

Der UPDRS wurde 1987 entwickelt um die Manifestationen des PS und damit den Schweregrad der Erkrankung einschätzen zu können [93]. Es handelt sich um die am weitesten verbreitete Rating-Skala in der klinischen Diagnostik des PS. Er setzt sich aus vier Abschnitten zusammen:

- Teil I nicht bewegungsassoziierte Störungen und ihre Alltagsrelevanz
- Teil II bewegungsassoziierte Störungen und ihre Alltagsrelevanz
- Teil III Untersuchung der Motorik
- Teil IV Komplikationen der Therapie

Der erste Abschnitt besteht aus vier Items, die Gedächtnis, Verhalten und Stimmung erfragen. Der zweite Teil gliedert sich in 14 Items und prüft Funktionen wie Handschrift, Sprache und Essenszubereitung. Im dritten Abschnitt finden sich erneut 14 Items, mit Hilfe derer das motorische System untersucht wird. Der letzte Abschnitt beinhaltet elf Fragen bezüglich Therapiekomplikationen. Pro Item werden 0 - 4 Punkte vergeben, wobei 0 mit „keine“ und 4 mit „schwere“ Symptomatik gleichzusetzen ist. Die Gesamtpunktzahl beträgt 203, von denen 16 auf Teil I, 56 auf Teil II, 108 auf Teil III und 23 auf Teil IV entfallen.

In der vorliegenden Arbeit wurde vor jeder 24h-Messung Abschnitt III durchgeführt. Hierbei dienen Parkinson-spezifische Symptome, wie Krankheit Akinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität, als Marker für den Ausprägungsgrad der motorischen Affektion, die in der Untersuchung gezielt geprüft werden. So wird z.B. das Kardinalsymptom „Tremor“ durch die Amplitude der Extremitätenkontraktionen in mild oder stark eingeteilt. Bei den Extremitäten werden linke und rechte Seite jeweils gesondert begutachtet, was Aufschlüsse gibt über den typischerweise einseitig prägnanteren Befall. Auch das Bild der posturalen Instabilität, eine etwaige Sturzneigung sowie Mimik und Sprache konnten so geprüft werden (s. Anhang). Auf Basis des UPDRS konnte im Rahmen der Studie somit eine standardisierte neurologische Untersuchung vorgenommen werden mit einem Fokus auf den Funktionen der Motorik.

2.3.2 Modifizierte Hoehn und Yahr-Skala

Die Hoehn und Yahr-Skala ist eine grobe Stadieneinteilung für das PS, welche die motorischen, nicht aber die nicht-motorischen Symptome berücksichtigt (s. Tab. 5). Entwickelt wurde sie im Jahr 1967 [94] und im Verlauf zu der Form modifiziert, in der sie heute Anwendung findet. Unterschieden werden die Stadien 0 - 5, wobei ein hohes Stadium einem hohen Schweregrad entspricht (s. Anhang).

Tabelle 5: Modifizierte Hoehn und Yahr-Skala

0	Keine Krankheitssymptome
1	Auf eine Körperhälfte beschränkte Krankheitssymptome
1,5	Auf eine Seite beschränkte Krankheitssymptome mit Beteiligung des Rumpfes
2	Beidseitige Krankheitssymptome ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts
2,5	Leichte beidseitige Krankheitssymptome mit erhaltenen Haltungsreflexen
3	Leicht bis mäßig stark ausgeprägte, beidseitige Krankheitssymptome, gewisse Standunsicherheit, körperlich nicht hilfsbedürftig
4	Schwere Behinderung, kann noch ohne Unterstützung gehen und stehen
5	Ist ohne Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

2.3.3 Schwab und England-Skala

Die Schwab und England-Skala ist eine Methode, die Fähigkeiten eines Patienten zu beurteilen, Alltagstätigkeiten zu bewältigen. Sie wurde 1969 entwickelt und bewertet insbesondere Geschwindigkeit und Unabhängigkeit bei der Ausführung der Aufgaben [95]. Die Skalen-Intervalle werden in Prozent von 0 - 100 in 10er Schritten angegeben, wobei ein Wert von 100% einen Patienten abbildet, der sich vollkommen unabhängig und ohne merkliche Verlangsamung im Alltag zurecht findet und ein Wert von 0% für einen bettlägerigen Patienten ohne vorhandene vegetative Funktionen vorgesehen ist (s. Anhang).

2.4 Langzeit-Blutdruckmessung

2.4.1 Messung und Tagesprotokoll

Für die Blutdruckmessung standen Manschetten in verschiedenen Größen zur Auswahl. Nach Bestimmung des Armumfangs wurde eine jeweils passende ausgewählt und mitsamt dem Gerät am Patienten angebracht. Daraufhin wurde stets eine Probemessung durchgeführt. Lief diese erfolgreich und ohne Störungen ab, begann das Gerät automatisch in den voreingestellten Intervallen zu messen. Während der 24h-Messungen konnten sich die Patienten, je nach individueller Möglichkeit, frei mit dem Gerät bewegen. Um etwaige Störungen, wie Bewegungsartefakte oder intermittierende Blutdruckanstiege, besser deuten zu können, wurde jeder Proband gebeten, ein vorgefertigtes Tagesprotokoll während der laufenden Messung auszufüllen (s. Anhang). Hier wurden neben Tätigkeiten, wie Spaziergängen und Mahlzeiten, auch die Uhrzeiten der Medikamenteneinnahmen dokumentiert.

2.4.2 Messgerät

Die 24h-Blutdruckmessungen wurden mit einem sog. Ambulanten-Blut-Druck-Monitor-System (ABDM), dem Mobil-O-Graph® (I.E.M. GmbH), vorgenommen. Hierbei wird dem Patienten eine konventionelle Blutdruckmanschette am Oberarm über der *A.brachialis* angebracht und mit dem mobilen Messgerät verbunden. Der Mobil-o-graph® gehört zu den Messinstrumenten, die hämodynamische Parameter auf Basis oszillometrischer Blutdruckmessung nicht-invasiv bestimmen. Mittels korrespondierender PC-Software (HMS CS 4.1) können die erhobenen Messdaten über eine Bluetooth-Verbindung vom Gerät in ein Auswertungsprogramm übermittelt werden. Es wurde ein Tagesintervall im Zeitraum zwischen 07:00 und 22:00 Uhr sowie ein Nachtintervall zwischen 23:00 und 06:00 Uhr definiert, in denen die Messungen alle 15 Minuten stattfanden [96,97].

Im Auswertungsprogramm wurde für jeden Probanden ein Ordner angelegt mit den Charakteristika Größe, Gewicht, Geschlecht, Geburtsdatum und Nikotinkonsum bzw. kein Nikotinkonsum. In diesen Ordner wurden dann die Messdaten übertragen. Das Programm erstellte für jeden Studienteilnehmer eine PDF-Datei mit einer Übersicht aller erhobenen Parameter, einer Liste aller Einzelmessungen sowie Diagrammen und Graphen der Parameter im Tagesverlauf. Zudem wurden alle Daten in Excel-Dateien extrahiert.

2.5 Orthostatische Testung

2.5.1 Kipptisch-Test

Bei der Kipptischuntersuchung handelt es sich um eine anerkannte Methode in der Diagnostik von vasovagalen Synkopen und OH. Sie gilt in diesem Bereich als Goldstandard [98]. In der vorliegenden Studie wurden bei Patienten mit klinischen Hinweisen für Schwindel, Synkopen oder Sturzneigung Kipptischuntersuchungen durchgeführt (n = 19).

Die Technik beruht auf dem physiologischen Hintergrund, dass es beim Einnehmen einer aufrechten Körperhaltung zu einem venösen Pooling in den unteren Extremitäten kommt. Dies hat eine Abnahme des Schlagvolumens und einen vorübergehenden Blutdruckabfall zur Folge. Über Barorezeptoren, die in den zentralen Gefäßen den verminderten Druck registrieren, wird daraufhin eine Sympathikusaktivierung im Hirnstamm vermittelt mit nachfolgender Steigerung von Herzfrequenz und peripherem Widerstand. Im Normalfall wird so dem kurzzeitigen Blutdruckabfall suffizient entgegengewirkt und eine zerebrale Minderperfusion verhindert. Ist dieser Ablauf hingegen pathologisch verändert, können kreislaufrelevante Symptome wie Schwindel auftreten. Beim Kipptisch-Test wird dieser Mechanismus durch plötzliche Lageänderung provoziert. Es existieren verschiedene Varianten, diese Untersuchung

durchzuführen. An der Universitätsklinik Kiel wird von den Patienten vor der Kippung eine 30-minütige Ruhephase in flach liegender Position eingehalten. Die Patienten werden auf einem motorisierten Kipptisch, an dem sich eine Fußplatte befindet, mit einem Brustgurt fixiert. So werden SBD, DBD und mittlerer Blutdruck sowie die Herzfrequenz unter Ruhebedingungen gemessen. Es erfolgt eine Kippung des Tisches um 70° , woraufhin die genannten Parameter erneut erhoben werden und zwar je einmal nach einer, zwei und fünf Minuten. Das Ergebnis des Tests wird idealerweise im Kontext mit den klinischen Daten bewertet [98]. Eine ausgeprägte Hypotonie sowie eine deutliche Zunahme der Herzfrequenz, die sich nach Ablauf der fünf Minuten nicht normalisieren, gelten als wegweisend für eine OH. Weitere Befundkonstellationen können in einer neurokardiogenen (Prä-) Synkope, Dysautonomie mit zunehmendem Blutdruckabfall und autonomen Fehlsteuerungen, Tachykardiesyndrom bei aufrechtem Stand mit inadäquaten Herzfrequenzanstiegen, zerebrovaskulären sowie psychogenen Synkopen bestehen [98].

2.5.2 Schellong-Test

Der Schellong-Test ist eine relativ alte Methode, die Funktion der Orthostase-Reaktion klinisch-diagnostisch zu erfassen. Sie folgt dem gleichen physiologischen Prinzip wie der Kipptisch-Test. In dieser Studie wurde der Schellong-Test bei allen Patienten angewendet, die anamnestisch keine Hinweise auf eine OH boten und demzufolge auch keine Kipptisch-Testung durchlaufen hatten ($n = 15$). Die Patienten wurden nach Abschluss der 24h-Messung aufgefordert, sich flach und ruhig in Rückenlage auf ihr Bett zu legen. Nach einer Ruhephase wurden dann in minütlichen Abständen Puls und Blutdruck gemessen. Die Messung wurde konventionell nach Riva-Rocci durchgeführt. Fünf Minuten nach der ersten Messung wurden die Patienten angewiesen, sich möglichst rasch aufrecht hinzustellen. Sofort wurden wieder Blutdruck und Puls bestimmt und dies in minütlichen Abständen fünfmal wiederholt.

2.6 Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Während mit einer konventionellen Blutdruckmessung lediglich peripherer systolischer (*Sys*), mittlerer (*MAD*) und diastolischer (*Dia*) Blutdruck bestimmt werden können, ermöglichte das verwendete Gerät die Erfassung diverser weiterer hämodynamischer Parameter. So wurden Pulsdruck (*PP*), totaler peripherer Widerstand (*TPR*), Herzfrequenz (*Hf*), Herzminutenvolumen (*HMV*), zentral systolischer (*zSBD*) und diastolischer Blutdruck (*zDBD*) berechnet. Darüber hinaus wurden Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit bestimmt. Hierzu zählten die Pulswellengeschwindigkeit (*PWV*) und der Augmentationsindex (*Aix*) bzw. der Augmentationsindex auf die Herzfrequenz 75 berechnet (*Aix@75*).

2.7 Laborparameter und Medikamenteneinnahme

2.7.1 TSH-, Cholesterin- und Kreatininwert

Unter der Annahme, dass diverse Einflussgrößen das Blutdruckprofil bestimmen, wurden relevante Laborparameter berücksichtigt. Das Thyroidea-stimulierenden Hormon (*TSH*) regt die Schilddrüse zur Produktion von Hormonen an. Bei gesteigerter Hormonproduktion werden Stoffwechselprozesse beschleunigt und bei reduzierter Produktion verlangsamt. Demnach sind Hyper- und Hypothyreose mit hohem bzw. niedrigem Blutdruck assoziiert.

Dem erhöhten Serumgehalt des Lipids Cholesterin wird ein kausaler Zusammenhang in der Entstehung der Arteriosklerose beigemessen. Unter dieser Voraussetzung hat Cholesterin auch einen Einfluss auf den Blutdruck. Es wurde das Gesamtcholesterin im Serum bestimmt.

Kreatinin ist ein Stoffwechselprodukt, das zur Einschätzung der Nierenfunktion herangezogen werden kann. Es gilt als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate (*GFR*). Bei eingeschränkter Nierenfunktion findet die Harnausscheidung inadäquat statt, was u.a. über ein Volumenphänomen in einer arteriellen Hypertonie resultieren kann.

2.7.2 Medikamente und weitere Therapieansätze

Die Einnahme antihypertensiver Präparate wurde ebenso berücksichtigt wie die aktuell verabreichten Parkinson-Medikamente. Das Präparat wurde jeweils mitsamt Dosis und Dosierungsintervall vermerkt. Um das Ausmaß der pharmakologischen Wirkung der verschiedenen Präparate zu objektivieren und den Einfluss auf den klinischen Zustand zu evaluieren, wurde für jeden Patienten eine L-Dopa-Äquivalenzdosis anhand der in der Literatur angegebenen Umrechnungsfaktoren berechnet (s. Anhang).

2.8 Auswertungsschritte und Statistik

Zunächst wurden aus dem Auswertungsprogramm die Messergebnisse in Form von Excel-Tabellen generiert. In diesen Tabellen wurde jede Messung mitsamt den erhobenen Parametern der jeweiligen Uhrzeit nach aufgeführt. Um die Ergebnisse der verschiedenen Patienten vergleichbar zu machen, wurde nun eine Excel-Tabelle erstellt, in welche alle Einzelmessungen jeweils nach Patient geordnet transferiert wurden. In einem nächsten Schritt wurden die Tabellen so sortiert, dass sie letztlich mit Beginn des Tagesintervalls bei 07:00 begannen und bei 06:45 endeten. So war es möglich, die Messungen in Abhängigkeit von der Tageszeit miteinander zu vergleichen. Hierfür wurde zudem der Mittelwert der Parameter pro Stunde errechnet und in einer weiteren Tabelle vermerkt. Somit wurden innerhalb einer Stunde vier Messungen zu einem Mittelwert zusammengeführt.

Anschließend wurden für alle erhobenen Parameter einzelne Excel-Tabellen erstellt. Dies ermöglichte eine direkte Vergleichbarkeit der Parameter in Abhängigkeit der Tageszeit. In eine weitere Excel-Tabelle wurden anamnestische Angaben sowie Befunde der neurologischen Untersuchung eingefügt. So konnte für jeden Patienten ein klinisches Profil erstellt werden, in dem Eigenschaften wie Größe und Gewicht, anamnestische Angaben zum Krankheitsverlauf und die Ergebnisse aus den *SCOPA-AUT*-Fragebögen, den Rating-Skalen und den Kipptisch- bzw. Schellong-Tests vermerkt wurden. Nach ausführlicher Durchsicht von Arztbriefen und vorherigen Untersuchungsergebnissen aller Patienten, wurden die Angaben um Details zu Vor- und Grunderkrankungen, Medikamenteneinnahmen und Laborparametern ergänzt. Auf Basis dessen fand auch eine Analyse der Symptome, die mit einer OH assoziiert sind, statt.

Des Weiteren wurden die Messergebnisse auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie überprüft. Als Diagnosekriterium wurden hier entsprechend der Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V. die Tages- und Nachtwerte sowie der 24h-Mittelwert von SBD und DBD herangezogen. So wurde auch die Diagnose „nocturnale Hypertonie“ definiert (s. Tab. 6).

Zudem wurden die Patienten hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikoprofils stratifiziert. Als Risikofaktoren wurden berücksichtigt: Alter (Männer >55 Jahre, Frauen >65 Jahre), männliches Geschlecht, Adipositas, Hypercholesterinämie, Nierenerkrankungen, Nikotinabusus, kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen (z.B. pAVK, KHK, Stroke), positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen (Männer <55 Jahre, Frauen <65 Jahre), Hyperthyreose oder andere endokrinologische Erkrankungen, die den Blutdruck beeinflussen [65].

In einem letzten Schritt wurde die eigentliche statistische Auswertung vorgenommen. Diese wurde mit der Statistik-Software SPSS durchgeführt.

Tabelle 6: Diagnosekriterien der arteriellen Hypertonie

Mittelwert	Systole (mmHg)	Diastole (mmHg)	Beurteilung
tagsüber	>135	>85	arterielle Hypertonie
nachts	>120	>70	
24h	>130	>80	

3 Ergebnisse

3.1 Probandenkohorte und klinisch-anamnestische Messgrößen

3.1.1 Untersuchte Gruppe

Die Patientenkohorte wurde hinsichtlich klinisch-anamnestischer Auffälligkeiten sowie bezüglich der Ergebnisse aus den Rating-Skalen untersucht. Hier konnten die Daten von 34 Patienten, darunter 27 iPS-, fünf MSA- und zwei PSP-Patienten, einbezogen werden.

Im Rahmen der Analyse der hämodynamischen Veränderungen wurden zunächst Parameter ausgewertet, die hinsichtlich der Fragestellung der Studie von besonderem Interesse waren. Hierzu zählten das Blutdruckprofil, das Dipping-Verhalten, die Orthostase-Reaktion sowie die PWV. Die Analyse wurde jeweils unter Berücksichtigung dreier Aspekte durchgeführt:

1. Zunächst wurden die Parameter aus den 24h-Blutdruckmessungen mit Werten einer Kontrollgruppe gleichen Alters verglichen. Hier konnten die Daten von insgesamt 27 Patienten, darunter 20 iPS-, fünf MSA- und zwei PSP-Patienten sowie von 15 gesunden Kontrollprobanden in die Berechnungen eingeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter der Patientengruppe betrug dabei 66,26 Jahre und das der Kontrollgruppe 62,87 Jahre.

2. Die Daten wurden einem statistischen Vergleich innerhalb der Patientengruppe zugeführt und auf das Vorhandensein von Korrelationen zwischen einzelnen anamnestisch und messparametrisch erhobenen Variablen geprüft. Dabei konnten die Daten von 29 Parkinson-Patienten berücksichtigt werden. Im Einzelnen handelte es sich hierbei um die Messwerte von 22 iPS-, fünf MSA- und zwei PSP-Patienten.

3. Letztlich wurden die einzelnen Parameter auch unter Beachtung der jeweiligen klinischen Subgruppierung ausgewertet. Hierbei wurden Daten von 31 Patienten eingeschlossen und ein Vergleich zwischen 24 iPS-Patienten und sieben aPS-Patienten angestellt. In die Zuordnung aPS fielen wiederum fünf MSA- und zwei PSP-Patienten.

3.1.2 Klinisch-anamnestische Parameter, Rating-Skalen und SCOPA-AUT

Um die Patienten hinsichtlich ihrer klinisch-anamnestischen Eigenschaften charakterisieren zu können, wurden Daten zum Alter, zur Geschlechterverteilung, zur Erkrankungsdauer, zum klinischen Erkrankungstyp und zu den L-Dopa-Äquivalenzdosen ausgewertet (s. Tab. 7).

Unter Berücksichtigung der klinischen Subgruppen fiel auf, dass bei Patienten mit iPS längere Krankheitshistorien mit einem Mittelwert von 8,4 Jahren zu verzeichnen waren als bei Patienten mit aPS (3,1 Jahre). Entsprechend der symptomatischen Ausprägung wurden bei Patienten mit iPS die klinischen Erkrankungstypen Tremordominanztyp, akinetisch-rigider Typ und Äquivalenztyp unterschieden. Es zeigte sich bei 15 Patienten ein akinetisch-rigider Typ

(55,6%) und bei neun Patienten ein Tremordominanztyp (33,3%), während der Äquivalenztyp bei nur drei Patienten vorlag (11,1%). Weiterhin wurden die Ergebnisse aus dem SCOPA-AUT-Fragebogen sowie aus den drei verwendeten Rating-Skalen erfasst. Es zeigte sich, dass MSA- und PSP-Patienten in Bezug auf die autonomen und motorischen Dysfunktionen sowie auf die Alltagsbeeinträchtigung schwerer betroffen waren als die iPS-Patienten (s. Tab. 7).

Hinsichtlich der L-Dopa-Äquivalenzdosen ergab sich ein Durchschnittswert von 899,64 mg/100 mg L-Dopa bezogen auf die gesamte Patienten-Gruppe. Patienten mit iPS erhielten im Mittel eine Dosis von 909,01 mg/100mg L-Dopa, vergleichbar mit der durchschnittlichen Dosierung bei den Patienten mit PSP und MSA von 891,07 mg/100mg L-Dopa.

Tabelle 7: Anamnestic Angaben und Rating-Skalen

	<i>Alle</i>	<i>iPS</i>	<i>aPS</i>
Zahl der Probanden	34	27	MSA = 5; PSP = 2
Alter \pm SD	67,4 \pm 8,0	67,5 \pm 7,3	66,9 \pm 10,9
Erkrankungsdauer (Jahre) \pm SD	8,7 \pm 6,2	8,4 \pm 6,1	3,1 \pm 1,9
Geschlecht	18 Frauen (52,9%) 16 Männer (47,1%)	13 Frauen (48,1%) 14 Männer (51,9%)	5 Frauen (71,4%) 2 Männer (28,6%)
SCOPA-AUT (Punkte) \pm SD	21,9 \pm 10,3	21,2 \pm 10,5	24,3 \pm 9,8
UPDRS III (Punkte) \pm SD	19,5 \pm 10,2	16,6 \pm 7,2	30,4 \pm 12,8
Hoehn und Yahr (Punkte) \pm SD	2,3 \pm 1,0	2,0 \pm 0,9	3,4 \pm 0,9
Schwab und England (%) \pm SD	78,5 \pm 16,0	83,3 \pm 11,8	60 \pm 17,3

iPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; aPS = atypisches Parkinsonsyndrom; MSA = Multisystematrophie; PSP = progressive supranukleäre Blickparese; UPDRS III = 3. Teil des Unified Parkinson Disease Rating Scale; SD = Standardabweichung

3.2 Hämodynamische Parameter in den 24h-Blutdruckmessungen

3.2.1 Blutdruckprofil

Bei der Analyse des Blutdrucks zeigten sich hochsignifikante Unterschiede bei den nächtlichen Durchschnittswerten des pSBD, zSBD, pDBD, zDBD sowie des pPP (s. Tab. 8). Somit stellten sich also insbesondere die nächtlichen Blutdruckwerte der Parkinson-Patienten als hochsignifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe heraus. Der nächtliche Blutdruck war in der Patientengruppe sogar höher als der tagsüber erfasste Mittelwert, welcher sich gegenüber der Kontrollgruppe nicht-signifikant unterschied (s. Abb. 1). Weiterhin wurde überprüft, inwiefern sich die Tagesmittel- und Nachtmittelwerte innerhalb der jeweiligen Gruppen unterschieden. In der Patientengruppe blieben die Unterschiede zwischen Tages- und Nachtmittelwerten aller erhobenen Blutdruckparameter nicht-signifikant. Im Gegensatz dazu

unterschieden sich die Tages- und Nachtmittelwerte sämtlicher Blutdruckwerte der Kontrollgruppe hochsignifikant. Dies galt lediglich nicht für pPP und zPP.

Tabelle 8: Blutdruckwerte in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe

Blutdruckwert (mmHg)	PS (n = 27)	Tag vs. Nacht PS	Kontrolle (n = 15)	Tag vs. Nacht Kontrolle	PS vs. Kontrolle
pSBD _{Tag} ± SD	126,24 ± 13,35	0,854	122,77 ± 7,11	<0,001**	0,355
pSBD _{Tag} Min.– Max.	105,11 - 152,29		114,01 - 134,01		
pSBD_{Nacht} ± SD	127 ± 16,68		108,8 ± 9,85		< 0,001**
pSBD _{Nacht} Min. – Max.	106,06 - 158,67		94,69 - 125,94		
zSBD _{Tag} ± SD	117,29 ± 12,81	0,621	112,75 ± 6,22	<0,001**	0,205
zSBD _{Tag} Min.– Max.	96,93 - 144,76		103,95 - 122,79		
zSBD_{Nacht} ± SD	119,18 ± 15,01		101,9 ± 7,83		< 0,001**
zSBD _{Nacht} Min.– Max.	100,93 - 150,85		90,93 - 117,14		
pDBD _{Tag} ± SD	76,11 ± 8,31	0,997	76,82 ± 5,99	<0,001**	0,773
pDBD _{Tag} Min.– Max.	52,27 - 89,87		66,04 - 83,42		
pDBD_{Nacht} ± SD	76,12 ± 10,1		66,62 ± 7,75		0,003**
pDBD _{Nacht} Min.– Max.	52,27 - 89,87		51,88 - 81,81		
zDBD _{Tag} ± SD	78,81 ± 8,2	0,547	79,34 ± 5,47	<0,001**	0,824
zDBD _{Tag} Min.– Max.	57,30 - 92,45		67,10 - 84,66		
zDBD_{Nacht} ± SD	77,31 ± 9,92		66,49 ± 7,45		0,001**
zDBD _{Nacht} Min.– Max.	60,21 - 97,69		52,31 - 82,64		
pPP _{Tag} ± SD	50,13 ± 10,31	0,809	45,95 ± 5,25	0,063	0,150
pPP _{Tag} Min. – Max.	34,92 - 71,20		36,02 - 53,01		
pPP_{Nacht} ± SD	50,83 ± 10,86		42,18 ± 5,4		0,006**
pPP _{Nacht} Min.– Max.	32,72 - 71,51		35,31 - 52,19		
zPP _{Tag} ± SD	37,67 ± 9,49	0,990	33,41 ± 3,75	0,223	0,156
zPP _{Tag} Min.– Max.	26,56 - 51,05		27,98 - 38,13		
zPP _{Nacht} ± SD	37,64 ± 8,50		35,42 ± 4,99		0,479
zPP _{Nacht} Min.– Max.	29,38 - 48,40		26,50 - 41,79		

n = Anzahl; p = peripher; z = zentral; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; PP = Pulsdruck; PS = Patienten mit Parkinson; SD = Standardabweichung; Min. = minimaler Wert; Max. = maximaler Wert; weiße Spalten = Tagesmittelwerte; hellgrau schraffierte Spalten = Nachtmittelwerte; vs. = versus; „Tag vs. Nacht“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen den Tag- und Nachtmittelwerten innerhalb einer Spalte; „PS vs. Kontrolle“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen Werten von Patienten und Kontrollgruppe innerhalb einer Zeile; signifikante Werte sind fett hervorgehoben; * = signifikanter Unterschied; ** = hochsignifikanter Unterschied

Zwischen den klinischen Subgruppen ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede. Dies galt sowohl für den Vergleich der Parameter zwischen iPS-Patienten und aPS-Patienten als auch für den Vergleich der Tages- und Nachtwerte in der jeweiligen Gruppe (s. Tab. 9). Weiterhin konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen Blutdruck und klinischem Erkrankungstyp

(Tremordominanztyp, akinetisch-rigider Typ, Äquivalenztyp) sowie der Erkrankungsdauer festgestellt werden.

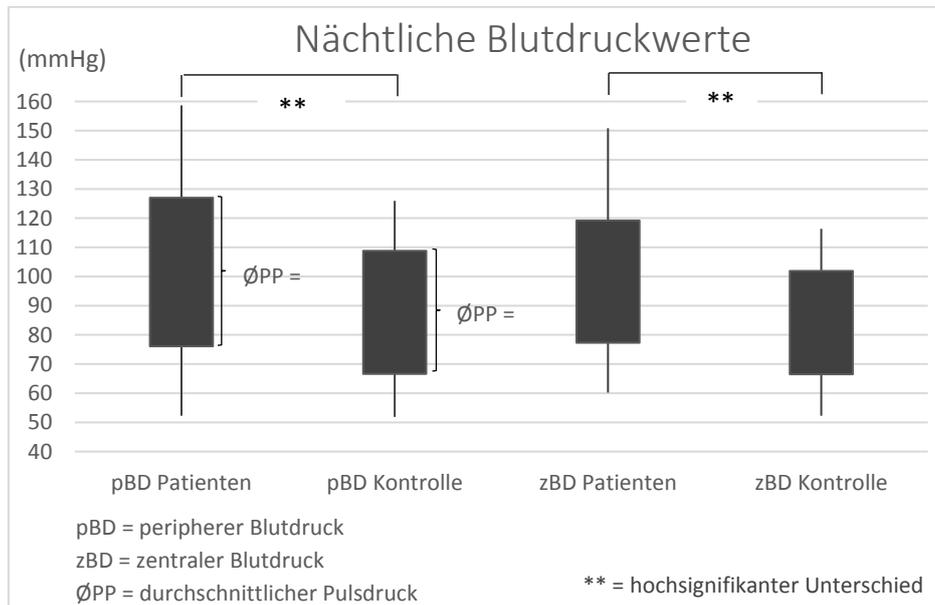


Abbildung 1: Nächtliche Blutdruckwerte in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe

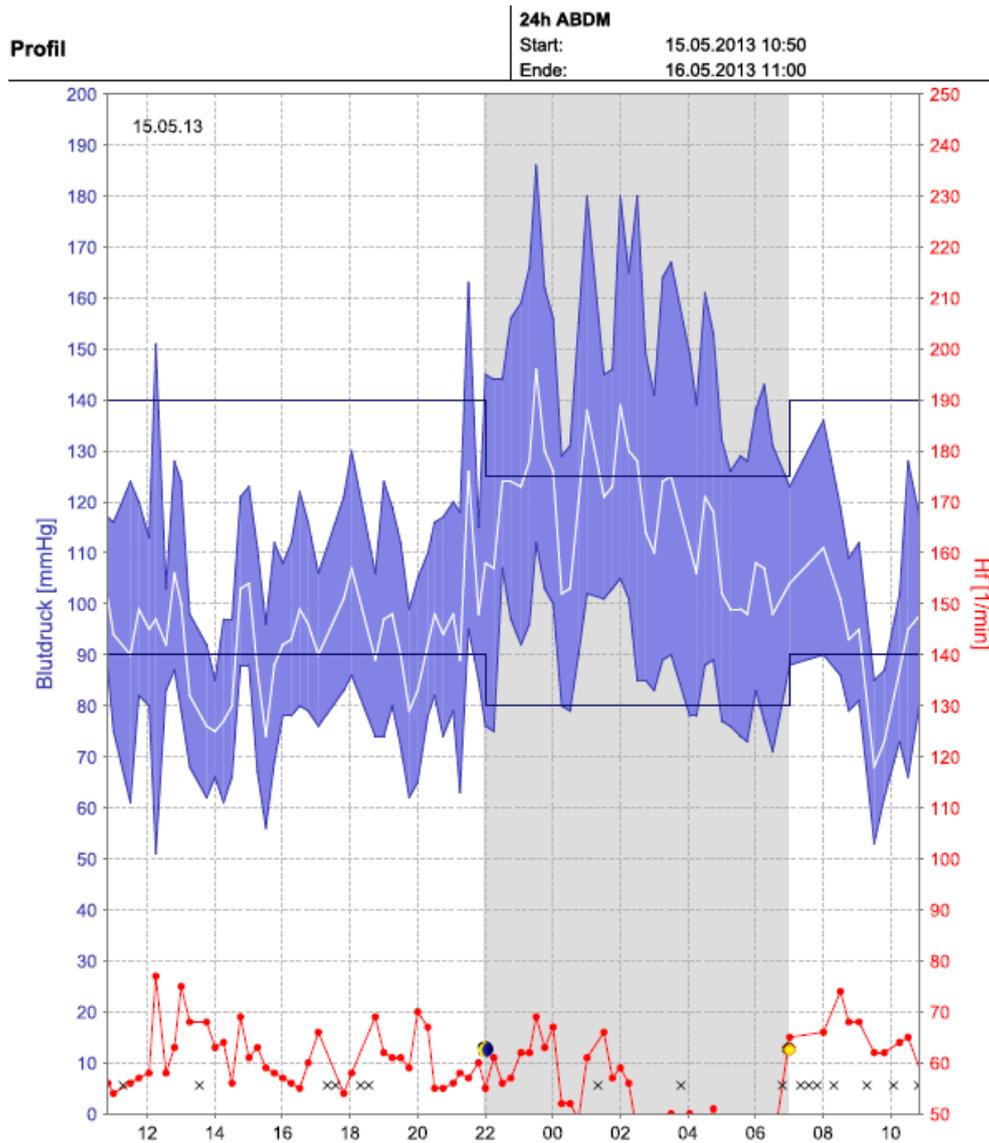
Tabelle 9: Vergleich der Blutdruckwerte von Patienten mit iPS und aPS

Blutdruckwert (mmHg)	iPS (n = 24)	Tag vs. Nacht iPS	aPS (n = 7)	Tag vs. Nacht aPS	iPS vs. aPS
pSBD _{Tag} ± SD	125,99 ± 21,13	0,830	128,69 ± 17,78	0,556	0,754
pSBD _{Nacht} ± SD	124,31 ± 17,26		135,01 ± 21,14		0,289
zSBD _{Tag} ± SD	117 ± 20,56	0,69	119,08 ± 18,83	0,392	0,803
zSBD _{Nacht} ± SD	114,89 ± 15,47		128,48 ± 20,71		0,118
pDBD _{Tag} ± SD	74,89 ± 13,26	0,641	78,18 ± 13,34	0,715	0,57
pDBD _{Nacht} ± SD	73,18 ± 11,91		80,76 ± 12,51		0,165
zDBD _{Tag} ± SD	77,51 ± 13,41	0,374	80,98 ± 13,47	0,886	0,553
zDBD _{Nacht} ± SD	74,23 ± 11,84		82,01 ± 12,73		0,159
PP _{Tag} ± SD	50,2 ± 10,07	0,979	49,71 ± 9,96	0,444	0,91
PP _{Nacht} ± SD	50,12 ± 10,45		54,29 ± 11,64		0,401

n = Anzahl ; p = peripher; z = zentral; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; PP = Pulsdruck; iPS = Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; aPS = Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen; SD = Standardabweichung; weiße Spalten = Tagesmittelwerte; hellgrau schraffierte Spalten = Nachtmittelwerte; vs. = versus; „Tag vs. Nacht“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen den Tag- und Nachtmittelwerten innerhalb einer Spalte; „iPS vs. aPS“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen Werten von Patienten mit idiopathischen und atypischen Parkinsonsyndromen innerhalb einer Zeile

3.2.2 Dipping-Verhalten

Eine weitere Untersuchung betraf das Dipping-Verhalten der Patienten (s. Abb. 2).



x-Achse = Uhrzeit; hellgrau schraffierte Fläche zwischen 22:00 und 07:00 zeigt das Nachtintervall an.
 linke y-Achse: dunkelblaue, parallel verlaufende Linien zeigen den Sollbereich des systolischen und diastolischen Blutdrucks an. Die Abstufung im Nachtintervall entspricht dem physiologischen Dipping-Muster; weiß gezackte Linie = Blutdruckmittelwerte des Patienten; blau gezackte Fläche = systolisch- diastolische Blutdruckintervalle des Patienten
 rechte y-Achse: rot gezackte Linie = Herzfrequenz; diese nimmt zwischen 02:00 – 06:00 hauptsächlich Werte zwischen 41 und 50/min an, daher zeigt sich hier eine Unterbrechung der Linie; x = fehlende Messwerte

Abbildung 2: Beispiel für inverted Dipping bei einem iPS-Patienten

Es fiel bei 24 (82,8%) Probanden ein pathologisches Dipping-Verhalten im Sinne eines Non- bzw. Inverse Dipping auf (s. Abb. 3). Zu dieser Gruppe zählten 18 der 22 iPS-Patienten (81,8%), alle fünf MSA-Patienten sowie ein PSP-Patient. Das gleichzeitige Auftreten von pathologischem Dipping und irregulärer Orthostase-Reaktion konnte bei acht iPS-Patienten beobachtet werden (36,4%). Diese Symptomkonstellation zeigte sich außerdem bei allen MSA-Patienten, so dass die Koprävalenz beider Merkmale insgesamt bei 13 der 23 Patienten (56,5%) nachgewiesen werden konnte. Eine signifikante Korrelation zwischen pathologischem Dipping

und OH konnte nicht festgestellt werden. Ein regelhafter Blutdruckabfall zur Nacht wurde bei nur fünf der berücksichtigten 29 Parkinson-Patienten beobachtet (17,2%).

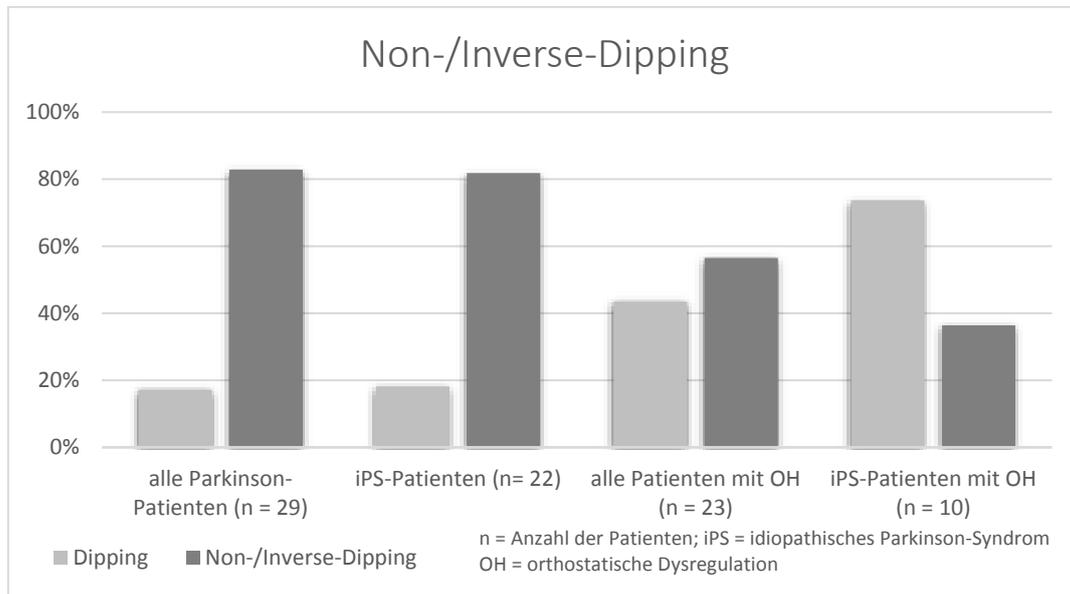


Abbildung 3: Non-/Inverse-Dipping innerhalb der Patientenkohorte

3.2.3 Arterielle Hypertonie

Ferner wurde die arterielle Hypertonie als Vorerkrankung bedacht (s. Tab. 10). Bei 15 Patienten (51,7%) bestand bereits anamnestisch eine arterielle Hypertonie, die in elf Fällen mittels antihypertensiver Pharmakotherapie behandelt wurde. Auf Grundlage der Ergebnisse der 24h-Blutdruckmessungen konnte bei weiteren sieben Patienten eine arterielle Hypertonie neu diagnostiziert werden. Letztlich wiesen insgesamt 22 (75,9%) Patienten (15 iPS-Patienten sowie alle MSA- und PSP-Patienten) eine arterielle Hypertonie auf. Außerdem konnte bei 20 Patienten (69%) eine nocturnale Hypertonie mit einem nächtlichen SBD von >120 mmHg bzw. DBD von >70 mmHg festgestellt werden. Hierbei handelte es sich um 14 iPS-Patienten, vier MSA- und zwei PSP-Patienten. Von den 15 Patienten mit bereits vordiagnostizierter arterieller Hypertonie zeigte sich bei lediglich fünf ein normotensiver Blutdruck. Der Blutdruck der übrigen zehn Patienten lag weiterhin in hypertensiven Bereichen (66,7%).

Tabelle 10: Diagnose „arterielle Hypertonie“ innerhalb der Patientenkohorte

	Blutdruck anamnestisch und in 24h-Messung regelrecht	arterielle Hypertonie vorbekannt		Arterielle Hypertonie neu diagnostiziert
		medikamentöse Therapie	keine medikamentöse Therapie	
Zahl der Patienten	4 iPS 1 MSA	7 iPS 2 PSP	5 iPS 2 MSA	4 iPS 3 MSA

iPS = Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; MSA = Patienten mit Multisystematrophie;
PSP = Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese

Die Patienten wurden zudem hinsichtlich des kardiovaskulären Gesamtrisikos untersucht (s. Abb. 4). Ein statistischer Vergleich ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren (wie Alter, männliches Geschlecht, Nikotinkonsum) und arterieller Hypertonie. Weiterhin fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Laborparametern (TSH-, Cholesterin- und Kreatinin-Wert) und arterieller Hypertonie.

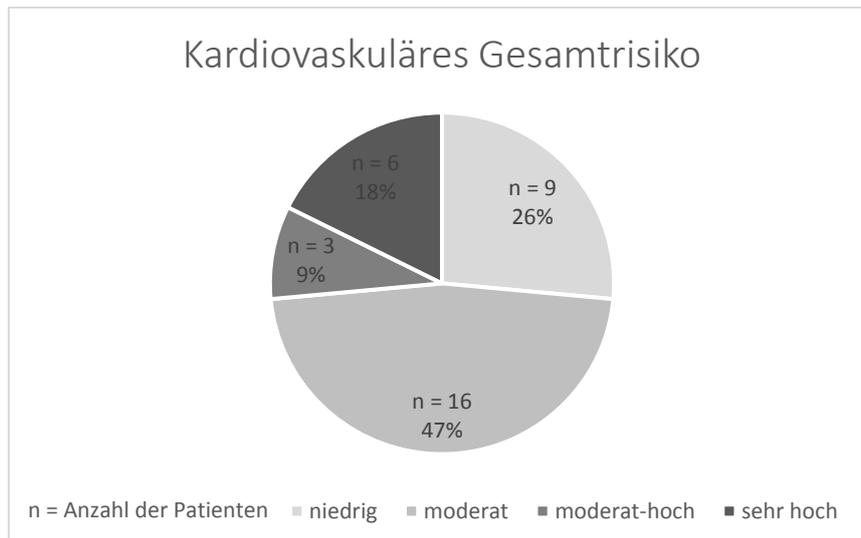


Abbildung 4: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko der Parkinson-Patienten

3.2.4 Peripherer Widerstand

Als weiterer hämodynamischer Parameter wurde der TPR untersucht (s. Tab. 11).

Tabelle 11: TPR in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe

TPR (s*mmHg/ml)	PS (n = 27)	Tag vs. Nacht PS	Kontrolle (n = 15)	Tag vs. Nacht Kontrolle	PS vs. Kontrolle
TPR_{Tag} ± SD	1,27 ± 0,16	0,077	1,41 ± 0,11	1,0	0,006**
TPR _{Tag} Min. – Max.	1,06 - 1,67		1,16 - 1,54		
TPR _{Nacht} ± SD	1,37 ± 0,24		1,41 ± 0,15		0,5
TPR _{Nacht} Min. – Max.	1,01 - 1,75		1,23 - 1,68		

n = Anzahl; TPR = peripherer Widerstand; PS = Patienten mit Parkinson; SD = Standardabweichung; Min. = minimaler Wert; Max. = maximaler Wert; weiße Spalten = Tagesmittelwerte; hellgrau schraffierte Spalten = Nachtmittelwerte; vs. = versus; „Tag vs. Nacht“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen den Tag- und Nachtmittelwerten innerhalb einer Spalte; „PS vs. Kontrolle“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen Werten von Patienten und Kontrollgruppe innerhalb einer Zeile; * = signifikanter Unterschied; ** = hochsignifikanter Unterschied

Hier erwiesen sich die Unterschiede der Tageswerte zwischen Patienten und Kontrollprobanden als hochsignifikant. Die Nachtwerte des TPR in der Patientengruppe wichen hingegen nicht-signifikant von denen der Kontrollgruppe ab. Auch stellten sich die Unterschiede zwischen den Tages- und Nachtwerten innerhalb der jeweiligen Gruppen als nicht-signifikant dar.

Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen iPS- und aPS-Patienten. Auch die Tages- und Nachtwerte innerhalb der jeweiligen Gruppen ähnelten sich (s. Tab. 12).

Tabelle 12: Vergleich des TPR zwischen Patienten mit iPS und aPS

TPR (s*mmHg/ml)	iPS (n = 24)	Tag vs. Nacht iPS	aPS (n = 7)	Tag vs. Nacht aPS	iPS vs. aPS
TPR _{Tag} ± SD	1,28 ± 0,25	0,15	1,24 ± 0,18	0,419	0,642
TPR _{Nacht} ± SD	1,39 ± 0,27		1,34 ± 0,26		0,661

n = Anzahl; iPS = Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; aPS = Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen; TPR = peripherer Widerstand; SD = Standardabweichung; vs. = versus; „Tag vs. Nacht“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen den Tag- und Nachtmittelwerten innerhalb einer Spalte; „iPS vs. aPS“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen Werten von Patienten mit idiopathischen und atypischen Syndromen innerhalb einer Zeile

3.2.5 Herzfrequenz und Herzminutenvolumen

Hier wurde eine signifikant höhere nächtliche Hf und ein nächtlich wie tagsüber hochsignifikant höheres HMV bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich (s. Tab. 13).

Tabelle 13: Hf und HMV in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe

Hf (1/min)	PS (n = 27)	Tag vs. Nacht PS	Kontrolle (n = 15)	Tag vs. Nacht Kontrolle	PS vs. Kontrolle
Hf _{Tag} ± SD	75,16 ± 12,16	0,003*	72,51 ± 6,29	<0,001**	0,436
Hf _{Tag} Min.– Max.	59,45 - 115,42		63,39 - 81,46		
Hf_{Nacht} ± SD	66,12 ± 9,26		60,50 ± 5,99		0,041*
Hf _{Nacht} Min.– Max.	51,70 91,03		52,56 70,75		
HMV (l/min)					
HMV_{Tag} ± SD	4,43 ± 0,51	0,039*	3,88 ± 0,26	<0,001**	<0,001**
HMV _{Tag} Min.– Max.	2,78 - 5,18		3,40 - 4,26		
HMV_{Nacht} ± SD	4,1 ± 0,63		3,32 ± 0,40		<0,001**
HMV _{Nacht} Min.– Max.	2,99 - 5,69		2,68 - 4,21		

n = Anzahl; Hf = Herzfrequenz; HMV = Herzminutenvolumen; PS = Patienten mit Parkinson; SD = Standardabweichung; Min. = minimaler Wert; Max. = maximaler Wert. weiße Spalten = Tagesmittelwerte; hellgrau schraffierte Spalten = Nachtmittelwerte; vs. = versus; „Tag vs. Nacht“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen den Tag- und Nachtmittelwerten innerhalb einer Spalte; „PS vs. Kontrolle“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen Werten von Patienten und Kontrollgruppe innerhalb einer Zeile; signifikante Werte sind fett hervorgehoben; * = signifikanter Unterschied; ** = hochsignifikanter Unterschied

Auch hier zeigte sich also eine Tendenz zu nächtlichen Veränderungen (s. Abb. 5 und Abb.

6). Tages- und Nachtwerte unterschieden sich signifikant bzw. hochsignifikant in Patienten- und Kontrollgruppe. Ein Vergleich von Hf und HMV bei iPS- und aPS-Patienten ergab signifikant höhere Tages- und Nachtwerte der Hf sowie signifikant höhere Nachtwerte des HMV bei den aPS-Patienten. Tages- und Nachtwerte unterschieden sich nur bei den iPS-Patienten signifikant (s. Tab. 14).

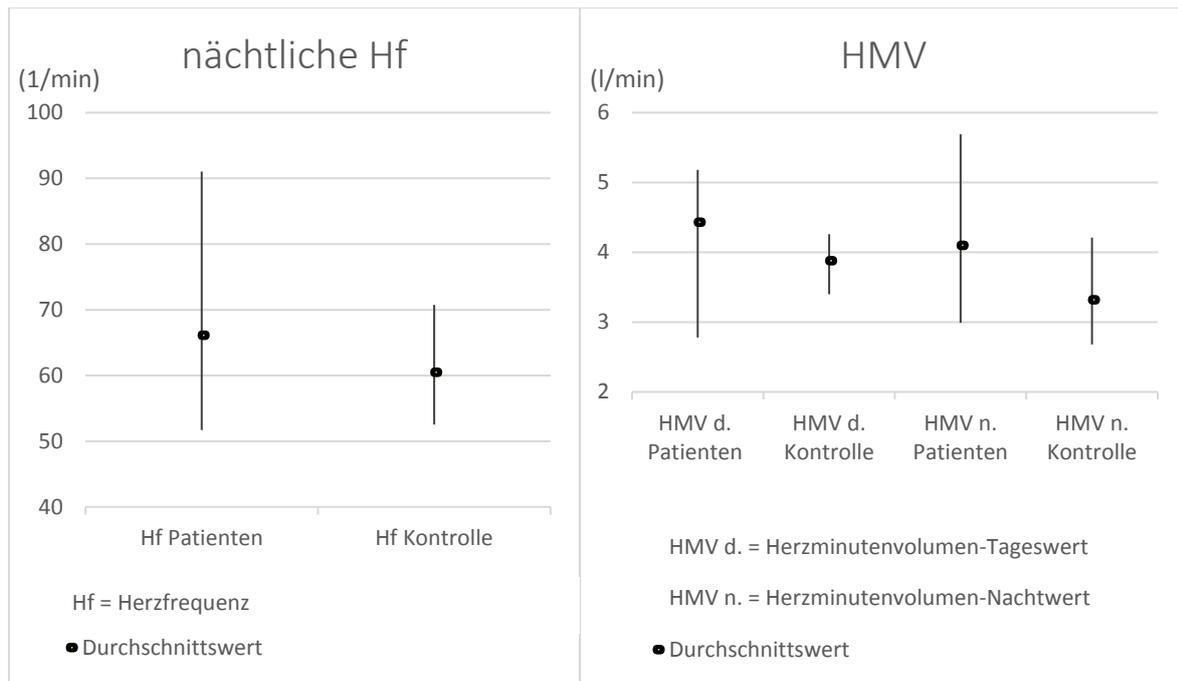


Abbildung 5: nächtliche Herzfrequenz

Abbildung 6: Herzminutenvolumen

Tabelle 14: Vergleich von Hf und HMV zwischen Patienten mit iPS und aPS

Herzfrequenz (1/min)	iPS (n = 24)	Tag vs. Nacht iPS	aPS (n = 7)	Tag vs. Nacht aPS	iPS vs. aPS
Hf _{Tag} ± SD	72,3 ± 11,85	0,006*	83,03 ± 15,41	0,143	0,01*
Hf _{Nacht} ± SD	63,51 ± 8,87		72,26 ± 9,62		0,04*
Herzminutenvolumen (l/min)					
HMV _{Tag} ± SD	4,33 ± 0,72	0,025*	4,68 ± 0,50	0,627	0,155
HMV _{Nacht} ± SD	3,85 ± 0,71		4,51 ± 0,75		0,047*

n = Anzahl; iPS = Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; aPS = Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen; Hf = Herzfrequenz; HMV = Herzminutenvolumen; SD = Standardabweichung; vs. = versus; „Tag vs. Nacht“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen den Tag- und Nachtmittelwerten innerhalb einer Spalte; „iPS vs. aPS“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen Werten von Patienten mit idiopathischen und atypischen Parkinsonsyndromen innerhalb einer Zeile; signifikante Werte sind fett hervorgehoben; * = signifikanter Unterschied

3.3 Orthostase-Reaktion

3.3.1 Prävalenz der OH in der Patientenkohorte

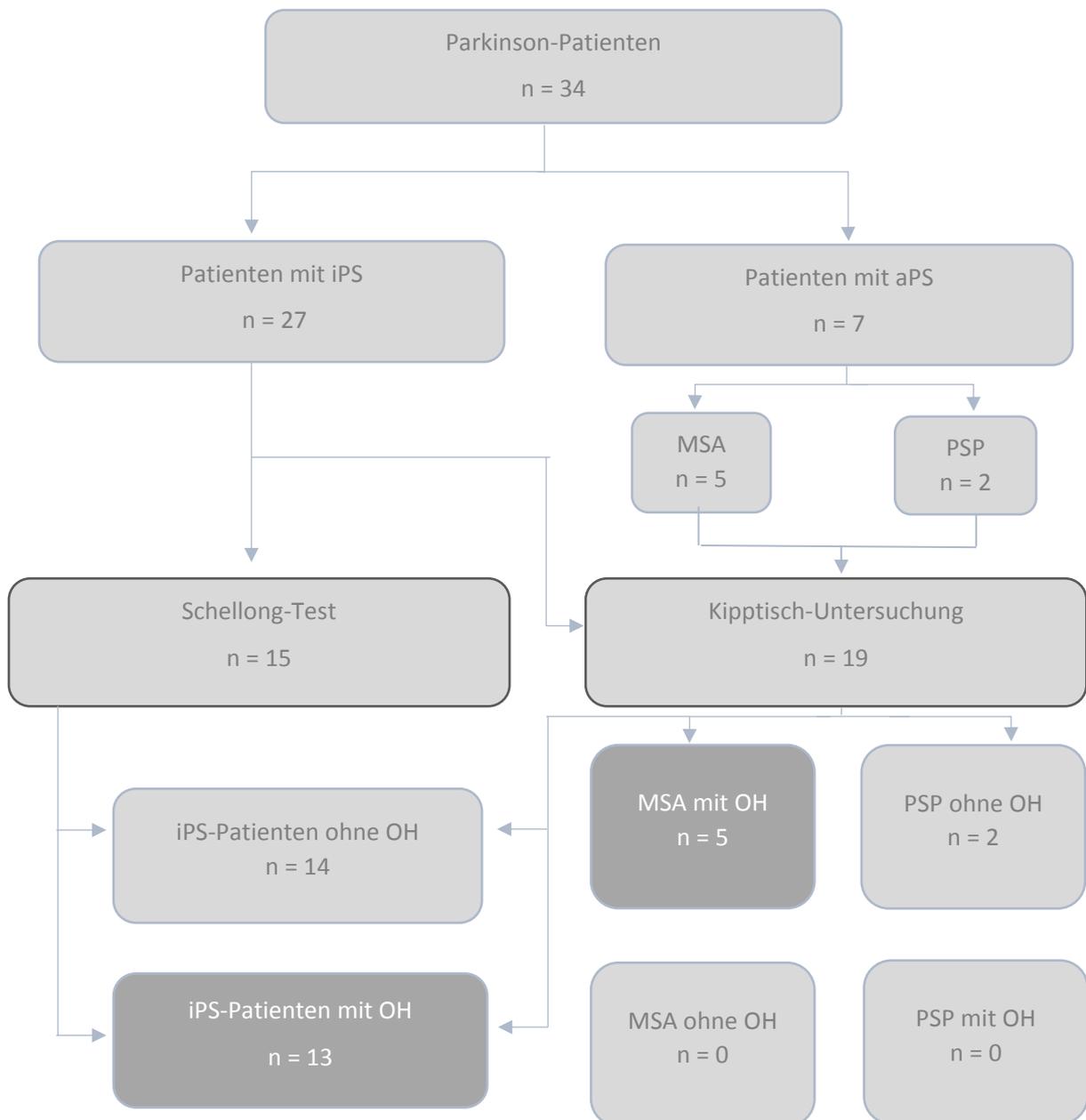
Die orthostatische Testung erfolgte anhand von Schellong- und Kipptischtests (s. Tab. 15).

Tabelle 15: Testung der Orthostase-Reaktion

	Schellong-Test	Kipptisch-Untersuchung	Orthostatische Hypotonie
Zahl der Patienten	15 iPS	12 iPS 5 MSA 2 PSP	13 iPS 5 MSA 0 PSP

iPS = Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; MSA = Patienten mit Multisystematrophie; PSP = Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese

14 iPS-Patienten zeigten eine adäquate Orthostase-Reaktion (51,9%), während bei 13 iPS-Patienten eine hypoadrenerge OH (48,1%) vorlag. Dies traf zudem für alle MSA-Patienten zu, so dass insgesamt 18 Patienten eine OH hatten (52,9%). Die Orthostase-Reaktion der PSP-Patienten zeigte sich regelrecht (s. Abb. 7).



n = Anzahl; aPS = atypisches Parkinsonsyndrom; iPS = idiopathisches Parkinsonsyndrom; MSA = Multisystematrophie; PSP = progressive supranukleäre Blickparese, OH = orthostatische Hypotonie

Abbildung 7: Auftreten orthostatischer Dysregulation innerhalb der Patientenkohorte

3.3.2 Symptomatik der OH und deren Korrelation mit klinischen Daten

Symptome, die als möglicher Ausdruck einer OH galten, sind in Tab. 16 dargestellt. Es zeigte sich, dass die OH am häufigsten mit einer Sturzneigung assoziiert war (55,6%). Gleichzeitig war dies aber auch ein häufiges Symptom der Patienten ohne OH (62,5%). Des Weiteren war häufig Schwindel bei Patienten mit OH zu beobachten (44,4%). Dies trat bei keinem Patienten ohne OH auf. Synkopen und Schmerz zeigten jeweils eine Häufigkeit von 11,1%, während visuelle Störungen bei nur einem Patienten auftraten (5,6%). Lediglich drei iPS-Patienten mit OH beklagten keinerlei klassischen OH-Symptome (16,7%), wohingegen alle MSA-Patienten klinische Hinweise für eine OH aufwiesen.

Eine statistische Analyse ergab keine signifikanten Korrelationen zwischen einer OH und Erkrankungsdauer, arterieller Hypertonie und deren Therapie, Dipping-Verhalten, den Ergebnissen aus SCOPA-AUT, Hoehn und Yahr und UPDRS sowie der L-Dopa-Äquivalenzdosis.

Tabelle 16: Symptome der orthostatischen Hypotonie innerhalb der Patientenkohorte

	Posturale Instabilität	Schwindel	Synkopen	Schmerz	Visuelle Störungen	Keine OH-Symptome
Pat. mit OH (n = 18)	6 iPS 4 MSA	6 iPS 2 MSA	1 iPS 1 MSA	2 iPS	1 iPS	3 iPS
Pat. ohne OH (n = 16)	8 iPS 2 PSP	---	---	---	---	8 iPS

n = Anzahl; Pat. = Patienten, iPS = Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; MSA = Patienten mit Multisystematrophie; PSP = Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese; OH = orthostatische Hypotonie; --- = keiner betroffen

3.4 Arterielle Gefäßsteifigkeit

Ferner waren PWV und Aix als Marker arterieller Gefäßsteifigkeit von Interesse (s. Abb. 8)

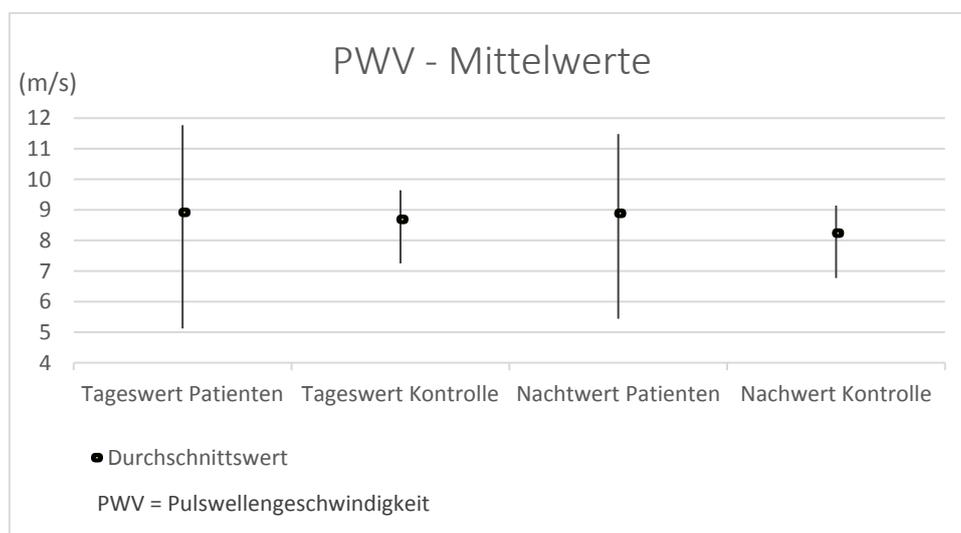


Abbildung 8: PWV-Mittelwerte in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe

Bei der Analyse der PWV konnten keine signifikanten Unterschiede in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollkohorte festgestellt werden. Der durchschnittliche Tageswert betrug innerhalb der Patientengruppe 8,92 m/s und war mit dem nächtlichen Mittelwert von 8,89 m/s vergleichbar. Innerhalb der Patientengruppe ergab sich eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen den Durchschnittswerten der PWV und dem Alter der Patienten (s. Tab. 17). Zudem waren hinsichtlich der PWV insbesondere Durchschnittswerte ≥ 10 m/s von Interesse, welche mit einem erhöhten Risiko eines manifesten Endorganschadens assoziiert sind. Dies zeigte sich tagsüber bei neun (32,1%) und nachts bei acht (28,6%) Probanden.

Tabelle 17: Verhältnis von PWV und anamnestischen Angaben innerhalb der Patientenkohorte

Pulswellengeschwindigkeit		Alter	Erkrankungsdauer
PWV _{Tag}	Pearson Correlation	0,925**	0,212
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,279
	n	28	28
PWV _{Nacht}	Pearson Correlation	0,922**	0,101
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,616
	n	27	27
Pulswellengeschwindigkeit tagsüber ODER nachts ≥ 10 m/s			
PWV _{Tag} ≥ 10 m/s	Pearson Correlation	0,778**	-0,484
	Sig. (2-tailed)	0,008	0,156
	n	10	10
PWV _{Nacht} ≥ 10 m/s	Pearson Correlation	0,709*	-0,826**
	Sig. (2-tailed)	0,022	0,003
	n	10	10
Pulswellengeschwindigkeit tagsüber UND nachts ≥ 10 m/s			
PWV _{Tag} ≥ 10 m/s	Pearson Correlation	0,755*	-0,781*
	Sig. (2-tailed)	0,050	0,038
	n	7	7
PWV _{Nacht} ≥ 10 m/s	Pearson Correlation	0,744	-0,901**
	Sig. (2-tailed)	0,055	0,006
	n	7	7

n = Anzahl; Sig. (2-tailed) = p-Wert; Pearson-Correlation = Korrelationskoeffizient; PWV = Pulswellengeschwindigkeit; Korrelationskoeffizient und Signifikanzwert beschreiben den Zusammenhang zwischen den Variablen „Alter“ / „Erkrankungsdauer“ und den links in der Zeile korrespondierenden Charakteristika der Pulswellengeschwindigkeit. weiße Spalten = Tageswerte; hellgrau schraffierte Spalten = Nachtwerte; signifikante Werte sind fett hervorgehoben.

* = signifikanter Unterschied; ** = hochsignifikanter Unterschied

Vorausgesetzt, dass entweder der durchschnittliche Tages- oder der durchschnittliche Nachtwert der PWV auf pathologische Wert ≥ 10 m/s erhöht war, zeigte sich ebenfalls eine hochsignifikante bzw. signifikante positive Korrelation zwischen dem Tages- und Nachtwert der PWV und dem. Darüber hinaus ergab sich unter den genannten Bedingungen eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen den erhöhten nächtlichen PWV-Werten und der Erkrankungsdauer. Vorausgesetzt sowohl die Tages- als auch die Nachtwerte waren auf ≥ 10 m/s erhöht, ergab sich nun auch eine signifikante negative Korrelation zwischen dem PWV-

Tageswert und der Erkrankungsdauer. Keine signifikanten Korrelationen wurden hingegen zwischen der PWV und arterieller Hypertonie, OH, Non-Dipping, kardiovaskulären Risiken und den Ergebnissen aus SCOPA-AUT, UPDRS und Hoehn und Yahr festgestellt.

Im Hinblick auf den Aix@75 erwiesen sich die Tages- und Nachtmittelwerte der Patienten als hochsignifikant bzw. signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen den Tages- und Nachtmittelwerten innerhalb der jeweiligen Gruppen verblieben hingegen nicht-signifikant (s. Tab. 18).

Tabelle 48: Aix@75 in der Patientenkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe

Augmentationsindex@75 (%)	PS (n = 27)	Tag vs. Nacht PS	Kontrolle (n = 15)	Tag vs. Nacht Kontrolle	PS vs. Kontrolle
Aix@75_{Tag} ± SD	16,69 ± 10,11	0,332	25,44 ± 6,04	0,555	0,004**
Aix@75 _{Tag} Min. – Max.	-5,43 - 42,50		15,45 - 35,47		
Aix@75_{Nacht} ± SD	18,74 ± 4,01		27,27 ± 10,21		0,045*
Aix@75 _{Nacht} Min. – Max.	-5,22 - 42,75		5,36 - 41,44		

n = Anzahl; Aix@75 = Augmentationsindex pro Herzfrequenz 75/min; PS = Patienten mit Parkinson; SD = Standardabweichung; Min. = minimaler Wert; Max. = maximaler Wert. weiße Spalten = Tagesmittelwerte; hellgrau schraffierte Spalten = Nachtmittelwerte; vs. = versus; „Tag vs. Nacht“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen den Tag- und Nachtmittelwerten innerhalb einer Spalte; „PS vs. Kontrolle“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen Werten von Patienten und Kontrollgruppe innerhalb einer Zeile; signifikante Werte sind fett hervorgehoben; * = signifikanter Unterschied; ** = hochsignifikanter Unterschied

Wie auch bei der PWV interessierte ferner eine etwaige Korrelation des Aix@75-Wertes mit klinischen Parametern. Es konnte weder in Bezug auf die Erkrankungsdauer noch auf eine bestehende OH eine signifikante Korrelation gezeigt werden.

Ein Vergleich der klinischen Subgruppen zeigte sehr ähnliche Mittelwerte der PWV und des Aix@75 bei Patienten mit iPS und aPS (s. Tab. 19).

Tabelle 19: Vergleich von PWV und Aix@75 zwischen Patienten mit iPS und aPS

PWV (m/s)	iPS n = 24	Tag vs. Nacht iPS	aPS n = 7	Tag vs. Nacht aPS	iPS vs. aPS
PWV _{Tag} ± SD	8,93 ± 1,39	0,897	8,74 ± 2,11	0,895	0,824
PWV _{Nacht} ± SD	8,88 ± 1,27		8,89 ± 2,07		0,990
<i>Augmentationsindex@75 (%)</i>					
Aix@75 _{Tag} ± SD	17,23 ± 16,87	0,568	18,54 ± 12,36	0,806	0,823
Aix@75 _{Nacht} ± SD	20,04 ± 16,99		20,64 ± 18,31		0,939

n = Anzahl; iPS = Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; aPS = Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen; PWV = Pulswellen-geschwindigkeit; Aix@75 = Augmentationsindex pro Herzfrequenz 75/min; SD = Standardabweichung; vs. = versus; „Tag vs. Nacht“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen den Tag- und Nachtmittelwerten innerhalb einer Spalte; „iPS vs. aPS“ = p-Werte bezogen auf den Zusammenhang zwischen Werten von Patienten mit idiopathischen und atypischen Parkinsonsyndromen innerhalb einer Zeile

4 Diskussion

Die vorgelegte Dissertation untersucht Blutdruckverhalten bei Parkinsonsyndromen.

Dabei ist zu bedenken, dass die pathogenetische Einordnung der Parkinson'schen Erkrankung als reine Dysfunktion des extrapyramidal-motorischen Systems bereits lange Zeit als veraltet gilt. Schon häufig wurde in der Literatur eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome beschrieben, die sowohl beim idiopathischen als auch bei den atypischen Parkinsonsyndromen regelhaft begleitend zu den motorischen Kardinalsymptomen auftreten. Blutdruckunregelmäßigkeiten wie die orthostatische Hypotonie (*OH*) im Rahmen einer autonomen Dysregulation sind hierbei Ausdruck einer Affektion des vegetativen Nervensystems [19,20]. Daten über die Häufigkeit dieser Störung bei Patienten mit Parkinsonsyndromen schwanken in der Literatur jedoch, wobei abhängig vom Krankheitsstadium bis zu 50% der Patienten mit iPS betroffen sind [22]. Klinische Relevanz erhält die *OH*, da sie als kardiovaskulärer Risikofaktor gilt [34-36] und möglicherweise Anteil hat an der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität von Parkinson-Patienten [99].

Obwohl Blutdruckunregelmäßigkeiten wie die *OH* im Rahmen von PS seit Jahren Gegenstand der Forschung sind, bleiben sowohl in Literatur als auch im klinischen Alltag Fragen offen. So ist der genaue Pathomechanismus solcher Blutdruckunregelmäßigkeiten weiterhin ungeklärt. Ebenso fehlen klinische und messparametrische Daten, die zuverlässig mit einer *OH* korrelieren. Entsprechend mangelt es an einem standardisierten Diagnoseschema mit einfachen Nachweismethoden, welche auch fernab spezialisierter Zentren mit Zugang zu aufwendigen Testverfahren autonomer Funktionen durchgeführt werden können.

Die vorliegende Dissertation macht sich daher zum Ziel, Blutdruckdysregulationen wie die *OH* bei iPS und aPS näher zu charakterisieren. Dafür wurden Blutdruckcharakteristika und klinische Daten von 34 Parkinson-Patienten (27 iPS; 5 MSA; 2 PSP) und 15 gesunden Kontrollprobanden untersucht. Es erfolgte eine Anamneseerhebung, die Erfassung von Symptomen des autonomen Nervensystems mittels des validierten SCOPA-AUT-Fragebogens, eine neurologische Untersuchung mit einer Schweregradeinteilung anhand des dritten Abschnitts des UPDRS und der Hoehn und Yahr-Skala, eine Beurteilung der Alltagsbeeinträchtigung auf Basis der Schwab und England-Skala sowie orthostatische Testungen, 24h-Blutdruckmessungen und Messungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit.

Die Ergebnisse sind bemerkenswert. Darauf soll im Folgenden eingegangen werden.

1. Charakterisierung von Blutdruckveränderungen

Welche Arten treten bei Parkinsonsyndromen auf? Wie korrelieren sie mit klinischen Parametern? Welche Implikationen ergeben sich daraus, Parkinson-Patienten auf das Vorhandensein von Blutdruckunregelmäßigkeiten zu screenen und dies in die Routine-Diagnostik zu integrieren?

Es fand sich eine Vielzahl von Hinweisen für eine insbesondere nächtlich zum Tragen kommende Affektion der Hämodynamik, vereinbar mit dem Verlust einer zirkadianen Rhythmik bei Parkinson-Patienten. Diese Aufhebung der zirkadianen Rhythmik zeigte sich 1. in hochsignifikant erhöhten nächtlichen Blutdruckwerten, 2. in pathologischem Dipping-Verhalten sowie 3. in signifikant erhöhten Werten der nächtlichen Herzfrequenz. Dies steht im Einklang mit anderen Studien.

Während die Tageswerte im Normbereich lagen, zeigten sich hinsichtlich des Nachtintervalls hochsignifikant erhöhte Werte des pSBD, zSBD, pDBD sowie des pPP innerhalb der Patientengruppe gegenüber den gesunden Kontrollprobanden. Eine solche nocturnale Hypertonie konnte bei 69% der Parkinson-Patienten festgestellt werden. Tatsächlich waren bei den Parkinson-Patienten die durchschnittlichen Nachtwerte sogar höher als die Tageswerte. Die gestörte zirkadiane Rhythmik spiegelt sich auch in der geringen Variabilität der Tages- und Nachtwerte wider. Während sich entsprechende Werte der Patienten nicht-signifikant unterschieden, wurden in der Kontrollgruppe hier sogar hochsignifikante Unterschiede deutlich.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Ergebnissen aus Studien von Tsukamoto et al. und Ejaz et al. [100,101]. Ejaz et al. konnten im Rahmen von 24h-Blutdruckmessungen bei 92,3% der untersuchten Parkinson-Patienten eine aufgehobene zirkadiane Rhythmik feststellen. Bei allen untersuchten Patienten wurde zudem eine nocturnale Hypertonie diagnostiziert. Es bleibt anzumerken, dass alle in die dortige Studie inkludierten Patienten an einer OH litten [101]. Senard et al. [102] fanden in einer Studie ebenfalls eine Assoziation aufgehobener zirkadianer Rhythmik mit OH: Während bei Parkinson-Patienten ohne OH lediglich in 31,6% der Fälle die zirkadiane Rhythmik aufgehoben war, traf dies für 94,7% der Patienten mit OH zu. In der hier vorgelegten Studie wurde hingegen keine Assoziation von nocturnaler Hypertonie und OH deutlich.

Die nächtliche Dysregulation spiegelte sich des Weiteren auch in einem pathologischen Dipping-Verhalten wider: 82,8% der hier untersuchten Patienten zeigten Non- bzw. Inverse-Dipping. Auffällig war hier, dass insbesondere Patienten mit aPS betroffen waren (85,7%). Darunter waren alle MSA-Patienten sowie ein PSP-Patient. Die hohe Prävalenz eines pathologischen Dippings bei Parkinson-Patienten bestätigt die Ergebnisse von Sommer et al.,

Okamoto et al., Manabe et al. und Oh et al. [71,103-105]. Hier lag die Häufigkeit von Non- bzw. Inverse-Dipping zwischen 66-88%. Ein hohes Aufkommen von Non-Dipping bei MSA-Patienten (85%) stellten auch schon Plaschke et al. fest [106]. Auch Schmidt et al und Fanciulli et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen [40,107].

In der vorgelegten Studie war weiterhin eine mögliche Assoziation von Non-Dipping-Verhalten und OH als Ausdruck einer autonomen Dysregulation von Interesse. Bestünde eine zuverlässige Korrelation zwischen beiden Parametern, so erwies sich eine 24h-Blutdruckmessung als einfache Screening-Methode für das Vorhandensein einer Funktionsstörung des autonomen Nervensystems. Es ergab sich, dass 56,5% der untersuchten Patienten mit Non-Dipping zugleich eine OH hatten. Betrachtete man nur die Patienten mit iPS und Non-Dipping-Verhalten lag die Häufigkeit sogar nur bei 36,4%. Andererseits zeigte sich die Koprävalenz beider Merkmale bei allen untersuchten MSA-Patienten. Auch in Studien von Sommer et al. und Manabe et al. stellte sich pathologisches Dipping-Verhalten nicht als zuverlässiger Hinweis einer OH heraus [71,104]. Sommer et al. wiesen eine hohe Prävalenz von Non-Dipping sowohl bei Patienten mit OH als auch bei Patienten ohne OH nach, wobei Patienten mit OH etwas häufiger Non-Dipping zeigten (95% vs. 79%). Es wird argumentiert, dass jene Patienten, die Non-Dipping unabhängig von OH aufwiesen, möglicherweise mit fortschreitender Erkrankung eine OH entwickeln würden und Non-Dipping daher eventuell ein hilfreicher diagnostischer Marker zur Detektion einer autonomen Dysregulation auch in frühen Stadien sein könnte. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorgelegten Studie stehen hingegen Ergebnisse von Schmidt et al., Goldstein et al., Senard et al., Plaschke et al. und Berganzo et al. [40,41,102,106,107], bei denen ein Non-Dipping-Verhalten stark mit der Ausprägung einer OH assoziiert war, während Non-Dipping bei Patienten ohne OH nicht-signifikant häufiger anzutreffen war.

Auf Grundlage der Ergebnisse der vorgelegten Studie kann Non-Dipping nicht als zuverlässiger Surrogat-Marker einer OH und letztlich einer autonomen Funktionsstörung bei iPS proklamiert werden. Im Anbetracht der kontroversen Ergebnisse in der Literatur bleibt letztlich das Ausmaß einer Assoziation von Non-Dipping und OH unklar. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse weiterer Studien [40,106,107] legen die Beobachtungen der vorgelegten Studie allenfalls nahe, eine reproduzierbare Assoziation könne zumindest bei MSA bestehen. Allerdings sei hier auf die geringe Fallzahl der MSA-Patienten hingewiesen (fünf).

Neben der Assoziation von Non-Dipping und OH war von Interesse, inwieweit ein pathologisches Dipping als Ausdruck einer bestehenden supinen Hypertonie (SH) zu bewerten ist. Ein solcher Zusammenhang wurde in der Literatur bereits wiederholt in Betracht gezogen [26,71,72]. Denn wäre Non-Dipping eine Manifestationsform der SH, so müsse man es als

eigene Entität einer autonomen Funktionsstörung beurteilen. Die Assoziation liegt nahe, da die nächtlich erhöhten Blutdruckwerte im Sinne des Non-Dippings in liegender Position erfasst werden. Da im Rahmen der vorgelegten Dissertation jedoch das Bestehen einer SH nicht untersucht wurde, lassen sich hierzu auf Basis der gewonnenen Ergebnisse keine weitergehenden Aussagen machen. In zukünftigen Studien wäre sicherlich eine Methodik interessant, die eine Untersuchung der SH unter Berücksichtigung von 24h-Blutdruckmessungen bedenkt.

Ferner interessierte eine Assoziation der Blutdruckdysregulation mit patienten- und krankheitsbezogenen Parametern. In der vorgelegten Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen Non-Dipping und Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, Hoehn und Yahr-Score, UPDRS-Score, L-Dopa-Dosis und antihypertensiver Medikation hergestellt werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen diverser anderer Studien [40,71,104,105,107,108]. Auf Grundlage dessen kann man vermuten, dass die zugrundeliegenden Pathomechanismen der extrapyramidal-motorischen Funktionsstörung auf der einen Seite und der Blutdruckdysregulation auf der anderen Seite eher separate Entitäten darstellen, die im Rahmen des PS parallel ablaufen. Dies ist auch vereinbar mit der Beobachtung, dass klinische Charakteristika wie Subgruppe (iPS, aPS) und Erkrankungstyp (Tremordominanz-, akinetisch-rigider, Äquivalenztyp) keinen Einfluss auf den Blutdruck hatten.

Obwohl ein vielfach beobachtetes Phänomen, bleiben die ursächlichen Mechanismen der beobachteten nächtlichen Dysregulationen weiterhin im Unklaren. So wird in der Literatur zum einen diskutiert, ob die Veränderungen auf Störungen im peripheren oder zentralen Nervensystem zurückzuführen sind. Zum anderen herrscht Unklarheit, ob sich die Blutdruckveränderungen als einheitlicher Prozess gemeinsam mit den motorischen Funktionsstörungen vollziehen oder ob es sich um parallel verlaufende, separate Mechanismen handelt. Auch bleibt fraglich, inwieweit die Veränderungen Ausdruck autonomer Dysregulation sind und, falls dies der Fall ist, inwiefern sie die Schwere einer solchen Störung spiegeln. Als mögliche zentrale Ursache wird in der Literatur eine Störung in hypothalamischen Zentren wie dem *Ncl. suprachiasmaticus* genannt, der an der Koordination des zirkadianen Rhythmus beteiligt ist [103]. Ferner werden Schäden im *Locus coeruleus* [109] und Hyperintensitäten in der weißen Substanz [105] mit Blutdruckveränderungen assoziiert. Eine gestörte Baroreflex-Funktion, sympathische Denervation mit Hypersensitivität der vaskulären α -Adrenozeptoren und eine nächtliche Verschiebung extravasaler Flüssigkeit nach intravasal gelten als mögliche Erklärungen [41,102,104,107,110]. In Bezug auf die vorliegende Studie lassen sich hinsichtlich der kausalen Zusammenhänge lediglich Vermutungen anstellen. Die klare Tendenz hin zu einer aufgehobenen zirkadianen Rhythmik mit strikt nächtlich erhöhten Blutdruckwerten bei

unveränderten Tageswerten lässt mutmaßen, dass zentral-regulatorische Mechanismen einen entscheidenden Einfluss haben könnten. Gerade die Störung reflektorischer Mechanismen wie die des Baroreflexes dürfte auch tagsüber zum Tragen kommen. Dies will keinesfalls die Existenz derartiger peripherer Störungen bei Parkinson-Patienten infrage stellen, sondern lediglich einen möglichen bedeutsamen Einfluss zentraler Funktionen betonen.

Auch eine eingeschränkte Schlafqualität und häufige Wachzeiten werden als begünstigend für die Entstehung nächtlicher, hypertensiver Blutdruckwerte betrachtet [26,72,104]. In zukünftigen Studien wären ergänzende Evaluationen der Schlafqualität beispielsweise mittels des Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) aufschlussreich.

Interessanter Weise findet die Rolle des Dopamins als Neurotransmitter des tuberoinfundibulären System als mögliche Determinante der Blutdruckunregelmäßigkeiten in der Literatur nur wenig Beachtung. Dopamin ist hier ein wichtiger Inhibitor des Prolaktins. Es hemmt dessen insbesondere nächtliche Sekretion aus dem Hypophysenvorderlappen. So könnte man mutmaßen, ein Dopaminmangelzustand führe über eine Desinhibition zu erhöhten Prolaktin-Plasmaspiegeln bei Parkinson-Patienten – und dies v.a. nachts. Entsprechend konnten in Studien erhöhte Prolaktin-Plasmaspiegel bei Patienten mit essentieller Hypertonie [111,112] und nächtlich erhöhte Prolaktin-Spiegel bei Patienten mit Parkinsonsyndromen [113,115] nachgewiesen werden. Dennoch fand sich in der Literatur keine Studie, welche diesen Zusammenhang systematisch untersucht.

Eine weitere Alteration der nächtlichen Hämodynamik bei Parkinson-Patienten fiel hinsichtlich der Herzfrequenz auf. Der Nachtwert der Patienten zeigte sich signifikant erhöht gegenüber dem der Kontrollgruppe. Die Herzfrequenz wird weitestgehend über das vegetative Nervensystem gesteuert. Während eine erhöhte sympathische Aktivität zu einer Steigerung der Herzfrequenz führt, bedingt ein Überwiegen parasympathischer Aktivität eine Reduktion dergleichen. In Ruhebedingungen überwiegen die Einflüsse des Parasympathikus. Außerdem kommt es nachts physiologischer Weise zu einem Abfall sympathischer und zu einem Anstieg parasympathischer Aktivität mit konsekutiv niedrigeren Werten nachts als tagsüber [115]. Dieser Mechanismus scheint bei den untersuchten Parkinson-Patienten aufgehoben zu sein. Entsprechend kann ein gesteigerter nächtlicher Sympathikotonus genau wie ein reduzierter Parasympathikotonus als ursächlich in Betracht gezogen werden. Im Anbetracht der Tatsache, dass die sympathische Funktion sowie Noradrenalin-Plasmaspiegel bei Parkinson-Patienten gemeinhin als reduziert eingeschätzt werden [26,39,52,71,89,103,106,104,109], scheint erstere Erklärung zunächst unwahrscheinlich. Allerdings finden sich in der Literatur Hinweise, dass die sympathische Denervation bei Parkinson-Patienten mit einer Hypersensitivität vaskulärer

α -Adrenozeptoren einhergeht. Außerdem sind Störungen der REM-Schlafphase ein häufiges Symptom bei Parkinson-Patienten [19-21]. Die REM-Schlafphase wiederum gilt als Effektor einer gesteigerten sympathischen Aktivität [115], so dass eine sympathische Dysregulation zusammen mit einer Hypersensitivität vaskulärer α -Adrenozeptoren als Pathomechanismus einer erhöhten nächtlichen Herzfrequenz denkbar wäre. Die zweite Erklärung für die erhöhten Werte setzt eine Affektion des Parasympathikus im Rahmen der Parkinson'schen Erkrankung voraus. Dies wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So gibt es sowohl Studienergebnisse, die eine erhaltene [102,109] als auch solche, die eine beeinträchtigte parasympathische Funktion nahelegen [22,72,105,106,110]. Eine mögliche Störung des Parasympathikus wird mit zentralen Ablagerungen von Lewykörperchen insbesondere im Kerngebiet des dorsalen motorischen *N. vagus* in Zusammenhang gebracht [116,117]. Iodice et al. postulieren, eine parasympathische Dysfunktion sei typisch für eine MSA nicht jedoch für ein iPS [26]. In der vorgelegten Studie war die Herzfrequenz sowohl tagsüber als auch nachts bei den aPS-Patienten signifikant höher als bei den iPS-Patienten, vereinbar mit einer zumindest ausgeprägteren parasympathischen Dysfunktion bei Patienten mit aPS. Allerdings sei hier erneut auf die geringe Fallzahl der aPS-Patienten hingewiesen. Auch Pilleri et al. beobachteten insbesondere nächtliche Unterschiede bezüglich der Herzfrequenz zwischen Patienten mit iPS und MSA [118]. Sie folgern, die nächtliche Herzfrequenz eigne sich als möglicher diagnostischer Marker zur Differenzierung zwischen iPS und MSA.

Die nächtlich erhöhte Herzfrequenz steht im Einklang mit der Beobachtung einer aufgehobenen zirkadianen Rhythmik bei den Blutdruckwerten. Eine Störung übergeordneter, zentraler Mechanismen, die die zirkadiane Rhythmik integrieren, erscheint daher plausibel. Mit Hinblick auch auf die Ergebnisse anderer Studien ist eine parasympathische Dysfunktion nicht nur bei aPS, sondern auch im Rahmen des iPS denkbar, mit einer möglicherweise stärkeren Affektion bei aPS. Die diesbezügliche Aussagekraft der vorgelegten Studie ist insgesamt allerdings limitiert, da keine nächtliche Bestimmung des parasympathischen bzw. sympathischen Tonus vorgenommen wurde.

In der vorliegenden Studie wurde weiterhin die Häufigkeit der Diagnose einer arteriellen Hypertonie bei den Parkinson-Patienten registriert. Es zeigte sich eine Prävalenz von insgesamt 75,9% bei einem durchschnittlichen Patientenalter von 67,4 Jahren. In dem „Bundes-Gesundheitssurvey 1998“, einer Studie bezüglich der Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland [119], konnte eine Häufigkeit der arteriellen Hypertonie von 81 % bei Frauen und 78,9% bei Männern in einer Altersgruppe von 60-69-Jährigen festgestellt werden. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei den untersuchten Patienten war also nicht erhöht. Die

Angaben in der Literatur hinsichtlich Prävalenz und Bedeutung der arteriellen Hypertonie bei Parkinson-Patienten sind kontrovers. Die Ergebnisse reichen von einem reduzierten PS-Risiko unter Hypertonikern [120] über gar keine Assoziation zwischen beiden Krankheitsentitäten [121] bis hin zu einem alleinig beim weiblichen Geschlecht erhöhten PS-Risiko [122].

In einer statistischen Analyse konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen Ausprägung und Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Patientengruppe und der Diagnose arterielle Hypertonie festgestellt werden. Gleiches galt für den Zusammenhang zwischen einer Veränderung von Laborparametern, die gemeinhin mit einem erhöhten Hypertonierisiko einhergehen, und einer tatsächlich bestehenden arteriellen Hypertonie. Auf Grundlage des offenbar geringen Einflusses der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie könnte man mutmaßen, es bestünden bei den Parkinson-Patienten zusätzliche pathogenetische Mechanismen, die eine arterielle Hypertonie begünstigen. Der Zusammenhang zwischen den erhobenen Risikofaktoren und der Diagnose einer arteriellen Hypertonie ließe sich in zukünftigen Studien an größeren Kohorten weiter untersuchen. Es ist bemerkenswert, dass 66,7% der Patienten mit vordiagnostizierter Hypertonie im Rahmen der 24h-Blutdruckmessungen weiterhin hypertensive Blutdruckwerte zeigten und offensichtlich nur eine unzureichende antihypertensive Therapie erhielten. Dies ist kritisch zu sehen, da die arterielle Hypertonie selbst als wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor gilt.

In Bezug auf die Fragestellung lässt sich resümierend feststellen, dass eine 24h-Blutdruckmessung integraler Bestandteil der Routine-Diagnostik bei Parkinson-Patienten sein sollte. Zwar eigneten sich die erhobenen Parameter in der vorgelegten Studie nicht, Aussagen über autonome Funktionen zu treffen. Es konnten aber in Form erhöhter Prävalenzen von Non-Dipping und nocturnaler Hypertonie Faktoren ausgemacht werden, die in der Literatur eindeutig mit einem erhöhten Risiko für Endorganschäden in Gehirn, Herz und Niere sowie für zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse in Verbindung gebracht werden [73,74,103,105,108]. Diese Veränderungen traten zudem unabhängig von der Erkrankungsdauer auf, so dass empfohlen werden kann, im Rahmen der Diagnostik bereits zu einem frühen Zeitpunkt 24h-Blutdruckmessungen durchzuführen. Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht eine ebenso frühzeitige therapeutische Intervention. Im Hinblick auf die ohnehin erhöhte Morbidität und Mortalität unter Parkinson-Patienten bedeutete dies einen Benefit für die Patienten.

2. Charakterisierung der orthostatischen Hypotonie

Mit welchen Symptomen und klinischen Parametern ist die OH assoziiert?

Ist der SCOPA-AUT-Fragebogen ein geeignetes Instrument, die OH anamnestisch zu erfassen?

In der vorliegenden Studie zeigte sich in den Schellong-Tests und Kipptischuntersuchungen bei insgesamt 52,9% der Patienten eine OH, wobei 48,1% der iPS-Patienten und alle MSA-Patienten betroffen waren. Die beiden PSP-Patienten verfügten über eine regelrechte Kreislauffunktion. Entsprechend lag die Prävalenz der OH bei Patienten mit aPS insgesamt bei 71,4%. Die erhobene Häufigkeit der OH unter iPS-Patienten ähnelt den diesbezüglichen Ergebnissen in Studien von Berganzo et al. (40,5%) und Sommer et al. (52,5%) [71,108] sowie den allgemeinen Angaben hierzu in der Literatur [22]. In der Priamo-Studie, in der Epidemiologie und Entwicklung von nicht-motorischen Symptomen bei Patienten mit atypischem und sekundärem Parkinsonismus untersucht wurden [21], zeigte sich die Prävalenz der OH wie folgt: 14,7 % der iPS-, 54,6% der MSA- und 13,3% der PSP-Patienten waren betroffen. Aufgrund der geringen Fallzahlen von MSA- (fünf) und PSP-Patienten (zwei) in der vorliegenden Studie kann man lediglich gewisse Tendenzen bezüglich der Häufigkeit der OH ausmachen. So war die MSA stark mit einer OH assoziiert, im Gegensatz zur PSP. Dies ist im Einklang mit den Ergebnissen der Priamo-Studie. Das im Vergleich zu unseren Ergebnissen geringere Aufkommen von OH unter iPS-Patienten in der Priamo-Studie ließe sich mit den unterschiedlichen Herangehensweisen hinsichtlich Definition und Messung der OH in den beiden Studien erklären. Während in der vorgelegten Studie orthostatische Testungen die Grundlage für die Diagnose OH bildeten, wurde im Rahmen der Priamo-Studie eine posturale Symptomatik als Ausdruck einer OH gewertet und dies anamnestisch in Interviews erfasst.

Hinsichtlich des in der vorgelegten Studie untersuchten klinischen Bildes der OH zeigte sich zunächst, dass die OH in den meisten Fällen symptomatisch wurde (83,3%), wobei alle MSA-Patienten OH-Symptome beklagten. Die hier erhobene Häufigkeit symptomatischer Verläufe gleicht derer in einer Studie von Rutan et al. (83,8%), die OH-Symptome bei >65-Jährigen klassifizierten [123]. In einer Studie von Senard et al., in der OH-Symptome bei 91 iPS-Patienten evaluiert wurden, war die OH hingegen in nur 61,5% der Fälle mit Symptomen assoziiert [124].

Am häufigsten war die OH in der vorgelegten Studie mit posturaler Instabilität im Sinne einer Sturzneigung assoziiert (55,6%), wovon allein bei den MSA-Patienten 80% betroffen waren. Ursachen von Stürzen sind jedoch vielfältig und schließen motorische Einschränkungen im Rahmen des Parkinsonismus ein. Entsprechend häufig waren Stürze auch ein Phänomen bei Patienten ohne OH (62,5%). Die posturale Instabilität ist daher nicht als spezifisches Symptom

einer OH einzuordnen. Weiterhin litten Patienten mit OH oft an Schwindel (44,4%). Im Gegensatz zur posturalen Instabilität trat dies spezifisch bei Patienten mit OH auf. Interessanterweise waren Synkopen, die gemeinhin mit einer OH assoziiert werden [125], bei nur zwei Patienten zu beobachten (11,1%). Schmerz und visuelle Störungen waren weitere seltene Erscheinungsformen der OH. Auch Studien von Rutan et al. und Senard et al. bestätigen das häufige Auftreten von Sturzereignissen und Schwindel im Rahmen einer OH. Darüber hinaus konnten Senard et al. ebenso keine klare Assoziation von OH und Synkopen feststellen [123,124]. Das häufige simultane Auftreten von Schwindel und OH legen letztlich auch Ergebnisse einer Studie von Mathias et al. nahe [33], die OH-Symptome bei 72 Patienten mit autonomer Dysregulation (32 Patienten mit pure autonomic failure (*PAF*) und 40 Patienten mit MSA) untersuchten. Hier war Schwindel bei 84% der *PAF*- bzw. 83% der MSA-Patienten zu beobachten und damit häufigste Manifestation einer OH. Synkopen (91% *PAF*, 45% MSA), visuelle Störungen (75% *PAF*, 53% MSA) und Nackenschmerzen (81% *PAF*, 53% MSA) waren weitere häufige klinische Bilder einer OH [33].

In der vorgelegten Studie wurde ferner untersucht, inwiefern Korrelationen von OH mit patienten- und krankheitsbezogenen Parametern bestehen. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen in Bezug auf die Erkrankungsdauer, Erkrankungsschwere (UPDRS- sowie Hoehn und Yahr-Score) und die Alltagsbeeinträchtigung (Schwab und England-Score). Dies steht im Einklang mit Ergebnissen aus Studien von Oh et al., Berganzo et al. und Pursiainen et al. [105,108,126]. Hinsichtlich des Einflusses der Erkrankungsdauer gibt es darüber hinaus Hinweise, dass OH und autonome Dysregulationen im Allgemeinen in relevantem Maße auch schon in frühen Stadien manifest werden [25,39,109,127]. Diese Ergebnisse legen eine gewisse Unabhängigkeit der Entwicklung einer OH von den maßgeblichen Mechanismen der extrapyramidal-motorischen Symptomatik nahe. Ähnlich wie bereits bei den Blutdruckveränderungen kann man an dieser Stelle vermuten, dass es sich eher um separate Prozesse handelt, die im Rahmen des PS parallel ablaufen.

Außerdem fand sich keine Korrelation von OH und einer bestehenden arteriellen Hypertonie sowie deren medikamentöser Therapie. Im Gegensatz dazu postulieren Korchounov et al., die arterielle Hypertonie sei ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer autonomen Dysregulation bei Parkinson-Patienten [127]. Auch Sarasin et al. stellen in einer Studie einen Zusammenhang zwischen OH und arterieller Hypertonie sowie hypotensiver Medikation her [128]. Insgesamt bleibt jedoch anzumerken, dass die Angaben in der Literatur diesbezüglich rar sind und der Zusammenhang weiterer Untersuchungen bedarf.

Bereits häufig wurde eine medikamenteninduzierte Genese einer OH im Sinne einer sekundären Dysautonomie diskutiert [26,28,39,129,130]. Grundlage dieses Mechanismus ist die dopaminvermittelte Vasodilatation über vaskuläre D₁-Rezeptoren [129]. Dieser Effekt schien bei den Patienten in der vorgelegten Studie jedoch nicht entscheidend zum Tragen zu kommen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen OH und der L-Dopa-Äquivalenzdosis festgestellt werden. Dies stimmt mit Ergebnissen aus Studien von Oka et al., Pursiainen et al. und Korchounov et al. [107,126,127] überein, was eine primäre, im Rahmen des PS auftretende Form der OH in der untersuchten Patientenkohorte wahrscheinlich macht.

Weiterhin wurde in dieser Studie überprüft, wie zuverlässig eine autonome Funktionsstörung anamnestisch mithilfe des SCOPA-AUT-Fragebogens erfasst werden kann. Die Höhe des SCOPA-AUT-Scores korrelierte hier nicht mit einer in den orthostatischen Testungen erfassten OH. Dies war auch der Fall in einer Studie von Berganzo et al. [108]. Nichtsdestotrotz ist der SCOPA-AUT-Fragebogen im klinischen Alltag ein nützliches Instrument, um die individuellen vegetativen Störungen der Patienten besser einschätzen und therapieren zu können.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es hinsichtlich der hohen Prävalenz und der mitunter auch asymptomatischen Verläufe sinnvoll erscheint, eine orthostatische Testung bei Parkinson-Patienten auch bei fehlenden klinischen Hinweisen durchzuführen. Dies sollte zudem frühzeitig erfolgen, zum einen, da eine OH nicht strikt mit einer langen Krankheitsgeschichte assoziiert scheint, und zum anderen, da sie das Risiko für Stürze, Traumata, kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse und so insgesamt die Mortalität der Patienten erhöht [34-36].

3. Charakterisierung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Ist die arterielle Gefäßsteifigkeit bei Parkinson-Patienten pathologisch verändert? Inwiefern korreliert dies mit klinischen Parametern und insbesondere mit der OH? Können nicht-invasive Messungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit die Diagnose einer OH stützen?

Als Marker zur Erfassung der arteriellen Gefäßsteifigkeit wurden die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) sowie der Augmentationsindex (Aix@75) herangezogen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe stellten sich die PWV-Werte der Parkinson-Patienten als nicht-signifikant unterschiedlich heraus. Das Ausmaß an Verkalkungsprozessen und Elastinverlusten der Gefäßwände in der Patientengruppe schien somit dem der Kontrollgruppe zu ähneln. Unter Verwendung der PWV als Prognosemarker ergibt sich hieraus zudem der Schluss, dass das Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse innerhalb der Patientengruppe nicht erhöht war. Dies ist insofern erstaunlich, als die Patienten in Form nächtlicher Blutdruckdysregulationen und der hohen Prävalenz der OH eindeutige kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. In Bezug auf den Aix@75 waren innerhalb der Patientengruppe tagsüber und nachts hochsignifikant bzw. signifikant geringere Werte als in der Kontrollgruppe zu beobachten. Eine Verringerung des Aix@75-Wertes spricht für eine reduzierte, durch Pulswellenreflexionen bedingte Augmentation des PP. Die arterielle Gefäßsteifigkeit muss also bei den untersuchten Patienten hinsichtlich des Aix@75-Wertes als vermindert eingestuft werden, vereinbar mit einem reduzierten Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse bei den untersuchten Parkinson-Patienten. Ein reduzierter Aix@75-Wert kann ferner dahingehend aufgefasst werden, dass bei den Patienten weniger Pulswellenreflexionen entstanden. Voraussetzung derer sind Stellen mit Impedanzänderung im Gefäßsystem wie beispielsweise eine Reduktion des Gefäßradius beim Übergang von Arterien zu Arteriolen. Eine Erklärung der niedrigen Aix@75-Werte könnte daher eine ausgeprägte Neigung zu Vasodilatation an peripheren Widerstandsfäßen sein. Dies stünde im Einklang mit der Beobachtung, dass die untersuchten Parkinson-Patienten einen hochsignifikant niedrigeren TPR zeigten als die Kontrollprobanden. Dopamin spielt eine Rolle in vaskulären Regulationsmechanismen und bewirkt über D₁-Rezeptoren direkt und über D₂-Rezeptoren indirekt via Inhibition der Noradrenalinausschüttung eine Vasodilatation [131]. In einem Dopaminmangelzustand, wie er bei der Parkinson'schen Erkrankung vorliegt, müsste man somit eigentlich von einer reduzierten Vasodilatationsreserve ausgehen. Eine mögliche Erklärung einer dennoch erhöhten Tendenz zu Vasodilatation könnte auf Rezeptorebene eine durch den Mangelzustand begünstigte gesteigerte Sensitivität bzw. eine Upregulation sein. Auch Einflüsse einer L-Dopa-Medikation erscheinen hier plausibel. Eine weitere mögliche Erklärung bietet eine Störung übergeordneter Funktionen.

Eine Affektion des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems mit erniedrigten Noradrenalin-Plasmaspiegeln im Rahmen der Parkinson'schen Erkrankung wurde bereits häufig beschrieben [26,39,52,71,89,103,104,106,109]. In pathogenetischer Hinsicht würden eine ausgeprägte Vasodilatation und die Reduktion von Pulswellenreflexionen eine potenziell schädliche Transduktion der Pulswellen in das mikrozirkulatorische System bedeuten. Die normgerechten Werte der PWV spiegeln dies jedoch nicht im Sinne eines erhöhten Ausmaßes an Endorganschäden in der Patientengruppe wider. Insgesamt sei hier noch auf die insgesamt geringere Aussagekraft des Aix@75-Wertes gegenüber der PWV bezüglich der Messung der arteriellen Steifigkeit hingewiesen [83]. Studien, in denen die arterielle Gefäßsteifigkeit bei Parkinson-Patienten untersucht wird, sind rar. In einer Studie von Suzuki et al. [132] wurde mittels des sogenannten „cardio-ankle vascular stiffness index“ (CAVI) die arterielle Gefäßsteifigkeit bei Parkinson-Patienten untersucht. Sie stellte sich bei den Parkinson-Patienten als insgesamt geringer heraus als bei den Kontrollprobanden, was zumindest unter Berücksichtigung des Aix@75-Wertes im Einklang mit den Ergebnissen der vorgelegten Studie steht. Darüber hinaus galt es zu prüfen, inwieweit die arterielle Gefäßsteifigkeit mit patienten- und krankheitsbezogenen Parametern korreliert. Keine signifikanten Korrelationen ergaben sich zwischen PWV und den Ergebnissen aus SCOPA-AUT, UPDRS und Hoehn und Yahr, arterieller Hypertonie, Non-Dipping und dem kardiovaskulären Risikoprofil. Eine erhöhte PWV im Sinne einer erhöhten Gefäßsteifigkeit schien also unabhängig zu sein von der motorischen Affektion, der Erkrankungsschwere und auch von Blutdruckparametern. Auch gab es keine signifikante Korrelation zwischen dem Aix@75 und der Erkrankungsdauer. Eine hochsignifikante Korrelation zeigte sich hingegen zwischen den Tages- und Nachtmittelwerten der PWV und dem Alter der Patienten. Dies steht im Einklang mit diesbezüglichen Hinweisen aus der Literatur [63,82,83]. Auffällig war außerdem eine hochsignifikant negative Korrelation von Erkrankungsdauer und insbesondere nächtlichen PWV-Werten von >10 m/s innerhalb der Patientengruppe. Gemeinhin wird eine PWV von >10 m/s mit einem manifesten Endorganschaden assoziiert. So könnte man auf Grundlage der Ergebnisse schlussfolgern, dass arteriosklerotische Prozesse und Endorganschäden umso geringer ausgeprägt sind, je länger die Parkinson'sche Erkrankung besteht. Dies führt zu der Vermutung, PS hätten einen protektiven Effekt bezüglich arteriosklerotischer Veränderungen sowie kardio- und zerebrovaskulärer Morbidität im Allgemeinen. Weitere Ergebnisse der vorliegenden Studie scheinen diesen Eindruck zu verstärken: Erstens der Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und kardiovaskulären Risikofaktoren, zweitens die erhöhten diastolischen Blutdruckwerte und drittens das durchschnittlich höhere Herz-Minuten-Volumen (HMV). So blieb eine zu

erwartende signifikant-positive Korrelation von erhöhten Werten arterieller Steifigkeit als Ausdruck eines erhöhten Grads arteriosklerotischer Prozesse und einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil aus (s.o.). Außerdem fielen bei den Patienten hochsignifikant erhöhte Nachtwerte des zentralen (77,31 mmHg) und peripheren (76,12 mmHg) diastolischen Blutdrucks auf. Im Normalfall sollten diese 70 mmHg nicht überschreiten. Zudem wäre in der betrachteten Altersgruppe mit tendenziell niedrigen diastolischen Blutdruckwerten, als Zeichen reduzierter Elastizität und erhöhter Steifigkeit der Gefäße, zu rechnen [86,87]. Letztlich zeigten die Parkinson-Patienten auch hochsignifikant höhere Tages- und Nachtwerte des HMV als die altersgematchten Kontrollprobanden. Der Tagesmittelwert von 4,43 l/min entsprach bei den Patienten annähernd einem Sollwert von 4,5-5 l/min, während das HMV in der Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 3,88 l/min deutlich unter diesem Sollwert lag. Das HMV gilt als Maß für die Herzleistung und so könnte man vermuten, die Effekte einer latenten, altersbedingten Herzinsuffizienz kamen insbesondere in der Kontrollgruppe zum Tragen. Determinanten des HMV sind die Herzfrequenz und das Schlagvolumen. Da die Herzfrequenz jedoch nur nächtlich erhöht war, liefert sie keine ausreichende Erklärung für die auch tagsüber hochsignifikant erhöhten Werte des HMV. Also müssen auch Veränderungen des Schlagvolumens eine Rolle gespielt haben. Dieses fällt umso höher aus, je höher Kontraktilität und Vorlast sind bzw. je geringer die Nachlast ist. Eine Erhöhung der Nachlast wiederum ist insbesondere von der Impedanz der Aorta abhängig und daher eine mögliche Folge erhöhter arterieller Gefäßsteifigkeit [133]. Da diese in der Patientengruppe unverändert bzw. eventuell geringer war als in der Kontrollgruppe (s.o.), kann die erhöhte HMV möglicher Weise als Ausdruck erhaltener kardialer Funktion bei geringer arterieller Gefäßsteifigkeit gedeutet werden. Letztlich liefert die vorliegende Studie also mehrere Anhaltspunkte, die auf eine erhöhte Resilienz gegenüber kardio- und zerebrovaskulärer Morbidität im Rahmen der Parkinson'schen Erkrankung hindeuten. Ähnliches beobachteten bereits Suzuki et al. [132]. Sie stellten in einer Studie fest, dass bei den von ihnen untersuchten Kontrollprobanden ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auch mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit einherging, während dies bei den Parkinson-Patienten nicht der Fall war. Sie schließen daraus, dass das PS sich protektiv auf die Entstehung arteriosklerotischer Prozesse auswirkt. Als mögliche Gründe nennen sie eine Störung sowie eine L-Dopa-induzierte zentrale Inhibition der Sympathikusfunktion. Die genauen Mechanismen bedürfen weiterer Untersuchungen.

Des Weiteren galt es, den Zusammenhang von OH und arterieller Steifigkeit zu prüfen. So wird der arteriellen Steifigkeit eine Assoziation mit zentralen und peripheren Funktionsstörungen zugeschrieben [79,82,88,89], womit auch eine Beteiligung derer an der Genese einer OH

denkbar wäre. Es konnten in der hiesigen Studie jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen OH und PWV bzw. Aix@75 festgestellt werden. Als mögliche Manifestation einer erhöhten arteriellen Steifigkeit gelten fluktuierende Blutdruckwerte im Tagesprofil. Dies wiederum soll eine reduzierte Barorezeptor-Sensitivität bedingen können; ein Phänomen, das auch in kausalen Zusammenhang mit der Entstehung einer OH bei Parkinson-Patienten gebracht wird [22,37,39,41,89]. Wiesen Patienten mit OH eine gestörte Barorezeptor-Funktion als Ausdruck erhöhter arterieller Steifigkeit auf, so ergäbe sich möglicher Weise eine günstige und einfache Methode, die Diagnose einer OH nicht-invasiv zu stützen. Auf Basis der in der vorliegenden Studie angestellten Beobachtungen kann die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit jedoch nicht als probates Mittel in der Diagnostik einer OH empfohlen werden.

Jede Arbeit hat ihre Schwächen. Eine Schwäche der vorliegenden Studie ist die geringe Fallzahl insbesondere der Patienten mit aPS. Die statistische Analyse ließ daher keine weitere Diskriminierung zwischen den Unterformen der aPS (MSA vs. PSP) zu. Aufgrund der geringen Prävalenz der aPS wurden drei Patienten ambulant rekrutiert und auch die Blutdruckmessungen ambulant durchgeführt. Strikt gleiche, stationäre Untersuchungsbedingungen hätten sicherlich eine höhere Validität der erhobenen Parameter erbracht. Zur Testung der orthostatischen Funktion dienten zwei verschiedener Methoden. So ist nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse z.B. hinsichtlich Prävalenz der OH in der Kohorte anders ausgefallen wären, wenn nur die sensitivere Kipptischuntersuchung angewandt worden wäre. Aufgrund fehlender Daten zu Dipping-Verhalten und Orthostase-Reaktion in der Kontrollgruppe blieb der Vergleich auf die Patientengruppen beschränkt. Letztlich gilt angesichts der insbesondere nächtlichen hämodynamischen Veränderungen anzumerken, dass in künftigen Studien Angaben über die Schlafqualität erhoben werden sollten, entweder anamnestisch oder gar in Form einer Polysomnographie. Darüber hinaus wären ggf. Messungen der Plasmaspiegel von Noradrenalin oder Prolaktin wünschenswert sowie die Erhebung des Sympathiko- und Parasympathikotonus.

Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Studie insbesondere nächtliche Veränderungen hämodynamischer Parameter bei Patienten mit iPS und aPS charakterisiert werden. So fiel eine Aufhebung der zirkadianen Rhythmik des Blutdrucks und der Herzfrequenz auf. Non-Dipping zeigte sich bei 82,8% und eine nocturnale Hypertonie konnte bei 69% der untersuchten Patienten festgestellt werden. Beide Parameter korrelierten nicht-signifikant mit einer OH und können daher nicht als Surrogat-Marker dergleichen empfohlen werden. Die hohe Assoziation von Non-Dipping und der Diagnose MSA bedarf weiterer Untersuchungen.

Die Prävalenz der OH lag in der Patientengruppe bei 52,9%. In 83,3% der Fälle wurde die OH symptomatisch und trat unbeeinflusst von dopaminergem Medikation auf. Am häufigsten war sie mit einer Sturzneigung und am spezifischsten mit Schwindel assoziiert, weshalb hierauf ein Fokus bei der Anamneseerhebung gelegt werden sollte. Synkopen waren hingegen selten Ausdruck einer OH. Die anamnestiche Erhebung vegetativer Symptome in Form des SCOPA-AUT-Fragebogens korrelierte nicht-signifikant mit einer objektiv erfassten OH in den orthostatischen Testungen und kann somit lediglich als Ergänzung im Diagnoseschema der OH empfohlen werden. Auch war eine OH nicht mit erhöhter arterieller Gefäßsteifigkeit assoziiert, weshalb die Messung dergleichen ebenfalls nicht als Diagnosemittel der OH infrage kommt. Die Beobachtung, dass ein PS ggf. einer Erhöhung arterieller Steifigkeit vorbeugt und somit protektiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität der Parkinson-Patienten nimmt, sollte in künftigen Studien näher untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Blutdruckunregelmäßigkeiten und insbesondere die orthostatische Hypotonie (OH) sind häufig Teil des klinischen Bildes bei Parkinsonsyndromen. Ziel dieser Studie war eine Charakterisierung der Blutdruckveränderungen sowie die Identifikation von klinischen und messparametrischen Daten, die mit einer OH korrelieren und sich daher als diagnostisch relevant erweisen. Ein Fokus lag hierbei auf der Messung arterieller Gefäßsteifigkeit.

Methodik: 34 Parkinson-Patienten (27 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (iPS); 5 mit Multisystematrophie (MSA); 2 mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP)) und 15 gesunde Kontrollprobanden wurden untersucht. Es erfolgten orthostatische Testungen, 24h-Blutdruckmessungen, Messungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit mittels Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und Augmentationsindex (Aix), eine standardisierte Anamneseerhebung, die Erfassung von Symptomen des autonomen Nervensystems mittels SCOPA-AUT-Fragebogen, eine neurologische Untersuchung anhand des dritten Abschnitts des UPDRS, eine Schweregradeinteilung mittels Hoehn und Yahr-Skala sowie eine Beurteilung der Alltagsbeeinträchtigung auf Basis der Schwab und England-Skala.

Ergebnisse: Es zeigte sich eine aufgehobene zirkadiane Rhythmik von Blutdruck und Herzfrequenz mit Non-Dipping-Verhalten bei 82,8% (bei 81,8% der iPS-, allen MSA- und einem der PSP-Patienten) und nocturnaler Hypertonie bei 69% der Patienten. Eine OH lag in 52,9% der Fälle vor (bei 48,1% der iPS-, allen MSA- und keinem der PSP-Patienten) und war klinisch am häufigsten mit posturaler Instabilität und am spezifischsten mit Schwindel assoziiert. Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen OH und Erkrankungsdauer, arterieller Hypertonie und deren Therapie, Non-Dipping, den Ergebnissen aus SCOPA-AUT, Hoehn und Yahr und UPDRS sowie der L-Dopa-Äquivalenzdosis. Die arterielle Gefäßsteifigkeit war weder erhöht noch korrelierte sie mit einer OH. Es zeigte sich eine hochsignifikant negative Korrelation von pathologischen PWV-Werten und der Erkrankungsdauer des Parkinsonsyndroms.

Schlussfolgerung: Parkinson-Patienten zeigen oft ein pathologisches nächtliches Blutdruckprofil, weshalb 24h-Blutdruckmessungen regelhaft durchgeführt werden sollten. Eine OH konnte weder anhand des Non-Dippings noch anamnestisch mittels SCOPA-AUT zuverlässig erfasst werden. Die Messung arterieller Gefäßsteifigkeit ermöglichte keine Aussage über das Bestehen einer OH. Parkinsonsyndrome gehen eventuell mit einer Resilienz gegenüber erhöhter arterieller Steifigkeit einher. Dies bedarf weiterer Untersuchungen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Eggert M, Oertel H, Reichmann H et al., *S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie*. September 2012; URL: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_09_2012_parkinson-syndrome__diagnostik_und_therapie.pdf
- [2] Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71(7): 474-80
- [3] de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5(6): 525-35
- [4] Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219(4587): 979-80
- [5] Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1994; 139(12): 1129-38
- [6] Asherio A, Zhang MZ, Hernán MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001; 50: 56–63
- [7] Hardy J, Cookson MR, Singleton A. Genes and Parkinsonism. *Lancet Neurol* 2003; 2(4): 221-8.
- [8] Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, Shaw K, Bhatia KP, Bonifati V, Quinn NP, Lynch J, Healy DG, Holton JL, Revesz T, Wood NW. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365(9457): 415-6.
- [9] Lwin A, Orvisky E, Goker-Alpan O, LaMarca ME, Sidransky E. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Mol Genet Metab* 2004; 81(1): 70-3
- [10] McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10 Suppl 1: S3-7
- [11] Burch D, Sheerin F. Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365(9459): 622-7
- [12] Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13(7): 266-71
- [13] Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997; 41(1): 58-64
- [14] Donaldson I, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia K. Marsden's Book of Movement Disorders. *Oxford University Press*, 2012; 1. Auflage, Oxford, GB, 159-370

- [15] Jenner P, Morris HR, Robbins TW, Goedert M, Hardy J, Ben-Shlomo Y, Bolam P, Burn D, Hindle JV, Brooks D. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *J Parkinsons Dis* 2013; 3(1): 1-11
- [16] Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(1): 13-24
- [17] Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4): 368-76
- [18] Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117 (Pt 3): 517-29.
- [19] Ziemssen T, Schmidt C, Herting B, Reichmann H. Autonome Dysfunktion beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Multisystematrophie. *Akt Neurol* 2006; 33: 385-393
- [20] Poewe W. Nicht-motorische Störungen beim Morbus Parkinson. *INFO Neurologie & Psychiatrie* 2005; 7: 44-48
- [21] Colosimo C, Morgante L, Antonini A, Barone P, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo MG, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia L, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatralo R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Del Dotto P, Simoni L, Marconi R. Non-motor symptoms in atypical and secondary Parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol* 2010; 257(1): 5-14
- [22] Ziemssen T, Reichmann H. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289(1-2): 74-80
- [23] Walter BL. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with movement disorders. *Clevel Clin J Med* 2008; 75: 54–58
- [24] Appenzeller O, Goss JE. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. *Arch Neurol* 1971; 24(1): 50-7
- [25] Goldstein DS, Sharabi Y, Karp BI, Benth O, Saleem A, Pacak K, Eisenhofer G. Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease. *Clin Auton Res* 2007; 17(2): 118-21
- [26] Iodice V, Low DA, Vichayanrat E, Mathias CJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences. *J Neurol Sci* 2011; 310(1-2): 133-8
- [27] Braak H, Del Tredici K. Pathophysiologie des sporadischen Morbus Parkinson. *Fortschr Neurol Psychiat* 2010; 78: 2–4
- [28] Polinsky RJ. Clinical autonomic neuropharmacology. *Neurol Clin* 1990; 8(1): 77-92
- [29] Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2008; 18: 2–7

- [30] Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46: 1470
- [31] Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006; 13(9): 930-6
- [32] Bleasdale-Barr KM, Mathias CJ. Neck and other muscle pains in autonomic failure: their association with orthostatic hypotension. *J R Soc Med* 1998; 91(7): 355–359
- [33] Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 1999; 246(10): 893–8
- [34] Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Senard JM. Heart-related morbidity in patients with orthostatic hypotension and primary autonomic failure. *Mov Disord* 2005; 20(9): 1213-1219
- [35] Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ et al. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Artherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Hypertens* 2000; 13(6): 571-578
- [36] Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men. The Honolulu heart program. *Circulation* 1998; 98(21): 2290-2295
- [37] Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2003; 2(11): 669–676
- [38] Arnold AC, Shibao C. Current concepts in orthostatic hypotension management. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15(4): 304-12
- [39] Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2011; 310(1-2): 123-8
- [40] Schmidt C, Berg D; Herting, Prieur S, Junghanns S, Schweitzer K, Globas C, Schöls L, Reichmann H, Ziemssen T. Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. *Mov Disord* 2009; 24(14): 2136-42
- [41] Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; 42(2): 136-42
- [42] Schwarz J, Storch A. Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie. *Kohlhammer* 2007; 1. Auflage, S.59
- [43] Oertel WH, Deuschl G, Poewe W. Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. *Thieme* 2011; 1. Auflage, S.46
- [44] Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771-1775

- [45] Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 1997; 48: 384-393
- [46] Peeraully T. Multiple system atrophy. *Semin Neurol* 2014; 34(2): 174-81
- [47] Köllensperger M, Gerser F, Ndayisaba JP et al. Presentation, diagnosis and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 2010; 25: 2604-12
- [48] Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71(9): 670-676
- [49] Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2012; 11: 361-8
- [50] Wenning GK, Tison F, Seppi K et al. Multiple system study group. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 2004; 19(12): 1319-1402
- [51] Freeman R. Clinical practice. Neurogenetic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008; 358: 615-24
- [52] Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; 42: 136-42
- [53] Treglia G, Stefanelli A, Cason E, Cocciolillo F, Di Giuda D; Giordano A. Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple-system atrophy: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113(10): 823-29
- [54] Lees AJ. The Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). In: Marsden CD, Fahn S. eds. *Movement Disorders 2*. London: Butterworths, 1987: 272-7
- [55] Colosimo C, Bak TH, Bologna M, Berardelli A. Fifty years of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(8): 938-44
- [56] Williams DR, Holton JL, Strand C et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain* 2007; 130: 1566-76
- [57] Litvan I, Campbell G, Mangone CA, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, Pearce RK, D'Olhaberriague L. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain* 1997; 120 (Pt 1): 65-74.
- [58] Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-59

- [59] Romano S, Colosimo C. Procerus sign in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001; 57: 1928
- [60] Brefel-Courbon C, Thalamas C, Rascol O, Montastruc JL, Senard JM. Lack of autonomic nervous dysfunction in progressive supranuclear palsy, a study of blood pressure variability. *Clin Auton Res* 2000; 10: 309-312
- [61] Kimber J, Mathias CJ, Lees AJ et al. Physiological, pharmacological and neurohormonal assessment of autonomic function in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2000; 123 (Part 7): 1422-1430
- [62] Schmidt C, Herting B, Prieur S, Junghanns S, Schweitzer K, Reichmann H, Berg D, Ziemssen T. Autonomic dysfunction in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2008; 23(14): 2083-9
- [63] Middeke M. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 3
- [64] Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcomes than does brachial pressure: the Strong Heart study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203
- [65] Fagard R, Mancia G, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. ESC Pocket Guidelines. Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. *Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutschen Hochdruckliga e.V. (DHL)* 2013; URL: http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf
- [66] Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59(9-10): 904-22
- [67] Portaluppi F, Smolensky MH. Time-Dependent Structure and Control of Arterial Blood Pressure. *New York Academy of Sciences* 1996; 342 pp
- [68] Sowers JR, Vlachakis N. Circadian variation in plasma dopamine levels in man. *J Endocrinol Invest* 1984; 7(4): 341-5
- [69] Hermida RC. Time-qualified reference values for 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1999; 137–147
- [70] Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 1983; 68(3): 477-83
- [71] Sommer S, Aral-Becher B, Jost W. Nondipping in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011; 2011: 897586
- [72] Stuebner E, Vichayanrat E, Low DA, Mathias CJ, Isenmann S, Haensch CA. Twenty-four hour non-invasive ambulatory blood pressure and heart rate monitoring in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2013; 4:49

- [73] Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282(6): 539-46
- [74] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(11): 1165-73
- [75] Kirkman E, Sawdon M. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. Blood cells and Coagulation / Physiology. *Elsevier* 2004; Volume 5, Issue 6, S179–183
- [76] Mifflin SW. What does the brain know about blood pressure? *News Physiol Sci* 2001; 16: 266-71
- [77] Lohmeier TE. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2001; 14(6 Pt 2): 147-154
- [78] Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101(3): 329-35
- [79] Hughes TM, Craft S, Lopez OL. Review of 'the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease'. *Neurodegener Dis Manag* 2015; 5(2): 121-35
- [80] Gary F. Mitchell. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 105(5): 1652–1660
- [81] Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, Cremerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T. Arterial stiffness and pulse wave analysis. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 Suppl 1: 4-14
- [82] O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46(1): 200-4
- [83] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605
- [84] Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000; 525 Pt 1: 263-70
- [85] Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. Lippincott Williams & Wilkins 2011; 2. Auflage, S.92
- [86] Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96(1): 308-15.

- [87] Folkow B. Structure and function of the arteries in hypertension. *Am Heart J* 1987; 114(4 Pt 2): 938-48
- [88] Liatis S, Alexiadou K, Tsiakou A, Makrilakis K, Katsilambros N, Tentolouris N. Cardiac autonomic function correlates with arterial stiffness in the early stage of type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 957901
- [89] Friedrich C, Rüdiger H, Schmidt C, Herting B, Prieur S, Junghanns S, Schweitzer K, Globas C, Schöls L, Berg D, Reichmann H, Ziemssen T. Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes. *Mov Disord* 2010; 25(3): 315-24
- [90] Bagherzadeh A, Nejati-Afkham A, Tajallizade-Khoob Y, Shafiee A, Sharifi F, Esfahani MA, Badamchizade Z, Alatab S, Fakhrzadeh H. Association of cardiac autonomic neuropathy with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12(1): 55
- [91] Theilade S, Lajer M, Persson F, Joergensen C, Rossing P. Arterial stiffness is associated with cardiovascular, renal, retinal, and autonomic disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(3): 715-21
- [92] Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004; 19(11): 1306-12
- [93] Fahn S, Elton RL In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent Developments in Parkinson's Disease. *MacMillan Healthcare Information* 1987, Florham Park, pp. 153 163
- [94] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17(5): 427-42
- [95] Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. Gillingham FJ, Donaldson MC (Eds.), Third Symposium on Parkinson's Disease, E. and S. Livingstone 1969, Edinburgh, pp. 152–157
- [96] Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, Kropf J, Eber B. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension* 2011; 58(5): 825-32
- [97] Wassertheurer S1, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, Hametner B, Mayer CC, Eber B, Magometchnigg D. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens* 2010; 24(8): 498-504
- [98] Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(1): 263-75
- [99] Ben-Shlomo Y, Marmot MG. Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: possible clues to aetiology? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(3): 293-9

- [100] Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 2013; 3(6): 710-4
- [101] Ejaz AA, Sekhon IS, Munjal S. Characteristic findings on 24-h ambulatory blood pressure monitoring in a series of patients with Parkinson's disease. *Eur J Intern Med* 2006; 17(6): 417-20
- [102] Senard JM, Chamontin B, Rascol A, Montastruc JL. Ambulatory blood pressure in patients with Parkinson's disease without and with orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 1992; 2(2): 99-104
- [103] Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Black BK, Diedrich A, Raj SR, Robertson D, Biaggioni I. Nocturnal blood pressure dipping in the hypertension of autonomic failure. *Hypertension* 2009; 53(2): 363-9
- [104] Manabe Y, Fujii D, Kono S, Sakai Y, Tanaka T, Narai H, Omori N, Imai Y, Abe K. Systemic blood pressure profile correlates with cardiac 123I-MIBG uptake in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; 307(1-2): 153-6
- [105] Oh YS, Kim JS, Yang DW, Koo JS, Kim YI, Jung HO, Lee KS. Nighttime blood pressure and white matter hyperintensities in patients with Parkinson disease. *Chronobiol Int* 2013; 30(6): 811-7
- [106] Plaschke M, Trenkwalder P, Dahlheim H, Lechner C, Trenkwalder C. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Hypertens* 1998; 16(10): 1433-41
- [107] Fanciulli A, Strano S, Ndayisaba JP, Goebel G, Gioffrè L, Rizzo M, Colosimo C, Caltagirone C, Poewe W, Wenning GK, Pontieri FE. Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: proposal of a decision-support algorithm. *J Neurol* 2014; 261(7): 1291-9
- [108] Berganzo K, Díez-Arrola B, Tijero B, Somme J, Lezcano E, Llorens V, Ugarriza I, Ciordia R, Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ. Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with Parkinson's disease: are they related? *J Neurol* 2013; 260(7): 1752-6
- [109] Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshioka M, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 241(1-2): 59-65
- [110] Friedrich C, Rüdiger H, Schmidt C, Herting B, Prieur S, Junghanns S, Schweitzer K, Globas C, Schöls L, Berg D, Reichmann H, Ziemssen T. Baroreflex sensitivity and power spectral analysis in different extrapyramidal syndromes. *J Neural Transm* 2008; 115(11): 1527-36
- [111] Sowers JR, Nyby M, Jasberg K. Dopaminergic control of prolactin and blood pressure: altered control in essential hypertension. *Hypertension* 1982; 4(3): 431-7
- [112] Tanaka S, Shimamoto K, Takada T, Nakahashi Y, Ando T, Nishitani T, Iimura O. Plasma prolactin levels in patients with essential hypertension, malignant hypertension and secondary hypertension. *Jpn J Med* 1985; 24(1): 19-23

- [113] Bellomo G, Santambrogio L, Fiacconi M, Scarponi AM, Ciuffetti G. Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and prolactin in patients with untreated Parkinson's disease. *J Neurol* 1991; 238(1): 19-22
- [114] Nitkowska M, Tomasiuk R, Czyżyk M, Friedman A. Prolactin and sex hormones levels in males with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2015; 131(6): 411-6
- [115] Valladares EM, Eljammal SM, Motivala S, Ehlers CL, Irwin MR. Sex differences in cardiac sympathovagal balance and vagal tone during nocturnal sleep. *Sleep Med* 2008; 9(3): 310-6
- [116] Alonso A, Huang X, Mosley TH, Heiss G, Chen H. Heart rate variability and the risk of Parkinson disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ann Neurol* 2015; 77(5): 877-83
- [117] Gjerløff T, Fedorova T, Knudsen K, Munk OL, Nahimi A, Jacobsen S, Danielsen EH, Terkelsen AJ, Hansen J, Pavese N, Brooks DJ, Borghammer P. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with 11C-donepezil PET. *Brain* 2015; 138(Pt 3): 653-63
- [118] Pilleri M, Levedianos G, Weis L, Gasparoli E, Facchini S, Biundo R, Formento-Dojot P, Antonini A. Heart rate circadian profile in the differential diagnosis between Parkinson disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(2): 217-21
- [119] Bellach BM. The 1998 Federal Health Survey. Experiences, results, perspectives. *Gesundheitswesen* 1999; 61 Spec No: S55-6
- [120] Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *J Neurol Sci* 2010; 293(1-2): 82-6
- [121] Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(17): 1688-95
- [122] Qiu C, Hu G, Kivipelto M, Laatikainen T, Antikainen R, Fratiglioni L, Jousilahti P, Tuomilehto J. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension* 2011; 57(6): 1094-100
- [123] Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992; 19(6 Pt 1): 508-19
- [124] Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, Montastruc JL. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(5): 584-9
- [125] Atkins D, Hanusa B, Sefcik T, Kapoor W. Syncope and orthostatic hypotension. *Am J Med* 1991; 91(2): 179-85

- [126] Pursiainen V, Korpelainen JT, Haapaniemi TH, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Blood pressure and heart rate in parkinsonian patients with and without wearing-off. *Eur J Neurol* 2007; 14(4): 373-8
- [127] Korchounov A, Kessler KR, Yakhno NN, Damulin IV, Schipper HI. Determinants of autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2005; 252(12): 1530-6
- [128] Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Junod AF, Unger PF. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J Emerg Med* 2002; 20(6): 497-501
- [129] Mathias CJ, Kimber JR. Postural hypotension: causes, clinical features, investigation, and management. *Annu Rev Med* 1999; 50:317-36
- [130] Heinonen E, Myllylä V. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(2): 280-2
- [131] Emilien G, Maloteaux JM, Geurts M, Hoogenberg K, Cragg S. Dopamine receptors--physiological understanding to therapeutic intervention potential. *Pharmacol Ther* 1999; 84(2): 133-56
- [132] Suzuki J, Sakakibara R, Tateno F, Tsuyusaki Y, Kishi M, Ogata T, Tomaru T, Shirai K, Kurosu T. Parkinson's disease and the cardio-ankle vascular stiffness index. *Intern Med* 2014; 53(5): 421-6
- [133] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2649-53

7 Anhang

Laufzettel Patientenbefragung

Datum:

Patientennummer:

Patientenname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Größe: Gewicht: BMI:

Erkrankungsalter:

Erkrankungsdauer:

Klinischer Erkrankungstyp:

Erstes Symptom bei Erkrankungsbeginn:

Sonstige Erkrankungen:

Schwab und England:

UPDRS:

Hoehn und Yahr:

SCOPA-AUT:

Schellong-Test:

TSH-Wert:

Cholesterin:

Medikamente:

ON/OFF:

Sonstiges:

SCOPA-AUT-Fragebogen

Anhand dieses Fragebogens würden wir gerne herausfinden, in welchem Ausmaß Sie im letzten Monat Probleme mit verschiedenen Körperfunktionen hatten, wie beispielsweise Schwierigkeiten mit dem Urinlassen oder mit exzessivem Schwitzen. Bitte beantworten Sie die Fragen, indem Sie ein Kreuz an jeweils der Stelle setzen, die am besten ihre Situation widerspiegelt. Falls Sie eine Antwort ändern wollen, füllen Sie bitte das „falsche“ Kästchen aus und setzen Sie das Kreuz in das korrekte. Falls Sie im letzten Monat Medikamente gegen eines der angesprochenen Symptome eingenommen haben, so beziehen sich die jeweiligen Fragen auf die Situation unter Medikamenteneinnahme.

1. Hatten Sie im letzten Monat Schwierigkeiten mit dem Schlucken oder mussten Sie würgen?

nie

selten

regelmäßig

oft

2. Ist Ihnen im letzten Monat Speichel aus dem Mund geflossen?

nie

selten

regelmäßig

oft

3. Ist Ihnen im letzten Monat Nahrung im Hals stecken geblieben?

nie

selten

regelmäßig

oft

4. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass sich während einer Mahlzeit sehr schnell ein Völlegefühl bei Ihnen eingestellt hat?

nie

selten

regelmäßig

oft

5. *Verstopfung ist eine Blockade des Darms, ein Zustand, in dem 2 x oder weniger pro Woche Stuhlgang vorkommt.*

Hatten Sie im letzten Monat Probleme mit Verstopfung?

nie

selten

regelmäßig

oft

6. War Ihr Stuhlgang im letzten Monat mit einem größeren Kraftaufwand verbunden?

nie

selten

regelmäßig

oft

7. Hatten Sie im letzten Monat unkontrollierten Stuhlabgang?

nie

selten

regelmäßig

oft

In den Fragen 8 – 13 werden Probleme mit dem Urinlassen thematisiert. Falls Sie einen Urinkatheter verwenden, verdeutlichen Sie dies bitte durch Setzen eines Kreuzes im Kästchen „*Verwende Katheter*“.

8. Hatten Sie im letzten Monat Probleme, Urin halten?

nie

selten

regelmäßig

oft

*Verwende
Katheter*

9. Hatten Sie im letzten Monat unkontrollierten Urinabgang?

nie

selten

regelmäßig

oft

*Verwende
Katheter*

10. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie nach dem Urinlassen das Gefühl hatten, ihre Blase sei nicht komplett entleert worden?

nie

selten

regelmäßig

oft

*Verwende
Katheter*

11. War Ihr Urinstrahl im letzten Monat schwächer als üblich?

nie

selten

regelmäßig

oft

*Verwende
Katheter*

12. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie innerhalb von 2 Stunden nachdem Sie # Urin gelassen hatten erneut Urin lassen mussten?

nie

selten

regelmäßig

oft

*Verwende
Katheter*

13. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie nachts Urin lassen mussten?

nie

selten

regelmäßig

oft

*Verwende
Katheter*

14. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie sich nach dem Aufstehen benommen fühlten, nicht richtig sehen oder nicht klar denken konnten?

nie

selten

regelmäßig

oft

15. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie sich benommen fühlten, nachdem Sie eine Weile gestanden hatten?

nie

selten

regelmäßig

oft

16. Ist es in den letzten 6 Monaten vorgekommen, dass Sie ohnmächtig geworden sind?

nie

selten

regelmäßig

oft

17. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie tagüber exzessiv geschwitzt haben?

nie

selten

regelmäßig

oft

18. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie während der Nacht exzessiv geschwitzt haben?

nie

selten

regelmäßig

oft

19. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Ihre Augen überempfindlich auf helles Licht reagierten?

nie

selten

regelmäßig

oft

20. Wie häufig hatten Sie im letzten Monat Probleme, Kälte zu tolerieren?

nie

selten

regelmäßig

oft

21. Wie häufig hatten Sie im letzten Monat Probleme, Hitze zu tolerieren?

nie

selten

regelmäßig

oft

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Sexualität. Wir sind uns darüber im Klaren, dass Sexualität ein höchst intimes Thema ist. Dennoch würden wir Sie freundlich bitten, auch hier Antworten zu geben. Fragen bezüglich der sexuellen Aktivität schließen jegliche Form sexuellen Kontaktes ein, also die partnerschaftliche Form, sowie auch die Masturbation (Selbstbefriedigung). Mit dem Zusatzkästchen „nicht praktiziert“ können Sie verdeutlichen, dass die geschilderte Situation im letzten Monat nicht auf Sie zutraf, beispielsweise weil Sie sexuell nicht aktiv waren. Die Fragen 22 und 23 sind speziell an **Männer** gerichtet, während die Fragen 24 und 25 speziell an **Frauen** gerichtet sind.

Die folgenden 3 Fragen richten sich nur an Männer

22. Waren Sie im letzten Monat impotent (unfähig, eine Erektion zu haben oder aufrechtzuerhalten)?

nie

selten

regelmäßig

oft

*Nicht
praktiziert*

23. Wie oft war es Ihnen im letzten Monat nicht möglich zu ejakulieren?

nie

selten

regelmäßig

oft

*Nicht
praktiziert*

23a. Haben Sie im letzten Monat Medikamente gegen eine erektile Dysfunktion eingenommen? (falls ja, welche?)

Nein

Ja: _____

Fahren Sie bitte mit Frage 26 fort

Die folgenden 2 Fragen richten sich nur an Frauen

24. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Ihre Vagina während sexueller Aktivität zu trocken war?

nie

selten

regelmäßig

oft

*Nicht
praktiziert*

25. Hatten Sie im letzten Monat Schwierigkeiten, einen Orgasmus zu erreichen?

nie

selten

regelmäßig

oft

*Nicht
praktiziert*

Die folgenden Fragen sind wieder an alle gerichtet

Die folgenden Fragen beziehen sich auf ihren Medikamentenbedarf. Falls Sie Medikamente einnehmen, geben Sie bitte auch den entsprechenden Namen an.

26. Haben Sie im letzten Monat Medikamente eingenommen, gegen:

a. Verstopfung?

Nein

Ja: _____

b. Probleme mit dem Urinlassen?

Nein

Ja: _____

c. Probleme mit dem Blutdruck?

Nein

Ja: _____

d. andere Symptome?(keine, welche mit Parkinson zusammenhängen)

Nein

Ja: _____

Unified Parkinson's Disease Rating Scale



III. Motor Examination

18. Speech

- 0 = Normal.
- 1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.
- 2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.
- 3 = Marked impairment, difficult to understand.
- 4 = Unintelligible.

19. Facial Expression

- 0 = Normal.
- 1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face."
- 2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression
- 3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
- 4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted $\frac{1}{4}$ inch or more.

20. Tremor at Rest (head, upper and lower extremities)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight and infrequently present.
- 2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.
- 3 = Moderate in amplitude and present most of the time.
- 4 = Marked in amplitude and present most of the time.

21. Action or Postural Tremor of Hands

- 0 = Absent.
- 1 = Slight; present with action.
- 2 = Moderate in amplitude, present with action.
- 3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.
- 4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

22. Rigidity (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.
- 2 = Mild to moderate.
- 3 = Marked, but full range of motion easily achieved.
- 4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

23. Finger Taps (Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

24. Hand Movements (Patient opens and closes hands in rapid succession.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

25. Rapid Alternating Movements of Hands

(Pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, 153-163, 293-304.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

26. Leg Agility (Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least 3 inches.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

27. Arising from Chair (Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)

- 0 = Normal.
- 1 = Slow; or may need more than one attempt.
- 2 = Pushes self up from arms of seat.
- 3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.
- 4 = Unable to arise without help.

28. Posture

- 0 = Normal erect.
- 1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.
- 2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.
- 3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.
- 4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

29. Gait

- 0 = Normal.
- 1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.
- 2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion.
- 3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.
- 4 = Cannot walk at all, even with assistance.

30. Postural Stability (Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)

- 0 = Normal.
- 1 = Retropulsion, but recovers unaided.
- 2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.
- 3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.
- 4 = Unable to stand without assistance.

31. Body Bradykinesia and Hypokinesia (Combining slowness, hesitancy, decreased arm swing, small amplitude, and poverty of movement in general.)

- 0 = None.
- 1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.
- 2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.
- 3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.
- 4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, 153-163, 293-304.

Hoehn und Yahr- und Schwab- und England-Skala

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

PD *workbook*
THE WE MOVE CLINICIANS' GUIDE
TO PARKINSON'S DISEASE

V. Modified Hoehn and Yahr Staging

STAGE 0 = No signs of disease.

STAGE 1 = Unilateral disease.

STAGE 1.5 = Unilateral plus axial involvement.

STAGE 2 = Bilateral disease, without impairment of balance.

STAGE 2.5 = Mild bilateral disease, with recovery on pull test.

STAGE 3 = Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.

STAGE 4 = Severe disability; still able to walk or stand unassisted.

STAGE 5 = Wheelchair bound or bedridden unless aided.

VI. Schwab and England Activities of Daily Living Scale

100% = Completely independent. Able to do all chores without slowness, difficulty or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.

90% = Completely independent. Able to do all chores with some degree of slowness, difficulty and impairment. Might take twice as long. Beginning to be aware of difficulty.

80% = Completely independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowness.

70% = Not completely independent. More difficulty with some chores. Three to four times as long in some. Must spend a large part of the day with chores.

60% = Some dependency. Can do most chores, but exceedingly slowly and with much effort. Errors; some impossible.

50% = More dependent. Help with half, slower, etc. Difficulty with everything.

40% = Very dependent. Can assist with all chores, but few alone.

30% = With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.

20% = Nothing alone. Can be a slight help with some chores. Severe invalid.

10% = Totally dependent, helpless. Complete invalid.

0% = Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel functions are not functioning. Bedridden.

Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, 153-163, 293-304.

Tagesprotokoll 24h-Blutdruckmessung

Uhrzeiten der Medikamenteneinnahme						
---------------------------------------	--	--	--	--	--	--

Bitte tragen Sie hier stichpunktartig Ihre Aktivitäten im Tagesverlauf ein.

Zeitraum	Tätigkeiten
7:00 – 8:00	
8:00 – 9:00	
9:00 – 10:00	
10:00 – 11:00	
11:00 – 12:00	
12:00 – 13:00	
13:00 – 14:00	
14:00 – 15:00	
15:00 – 16:00	
16:00 – 17:00	
17:00 – 18:00	
18:00 – 19:00	
19:00 – 20:00	
20:00 – 21:00	
21:00 – 22:00	
22:00 – 23:00	

23:00 – 00:00	
00:00 – 1:00	
1:00 – 2:00	
2:00 – 3:00	
3:00 – 4:00	
4:00 – 5:00	
5:00 – 6:00	
6:00 – 7:00	
7:00 – 8:00	
8:00 – 9:00	
9:00 – 10:00	
10:00 – 11:00	
11:00 – 12:00	
12:00 – 13:00	
13:00 – 14:00	
14:00 – 15:00	
15:00 – 16:00	
16:00 – 17:00	
17:00 – 18:00	
18:00 – 19:00	
19:00 – 20:00	
20:00 – 21:00	
21:00 – 22:00	
22:00 – 23:00	
23:00 – 00:00	

Umrechnungsfaktoren der L-Dopa-Äquivalenzdosen

Tabelle 20: Umrechnungsfaktoren der L-Dopa-Äquivalenzdosen

Substanzklasse	Präparat	Umrechnungsfaktor	Tages-L-Dopa-Äquivalenzdosis (mg/100 mg L-Dopa)
L-Dopa	L-Dopa	x1	100
	L-Dopa retard	x0,75	133
	Duodopa	x1,11	90
COMT-Hemmer	Entacapone	x0,33	LD x 0,33
	Tolcapone	x0,5	LD x 0,5
Non-Ergot-Dopaminagonisten	Pramipexol (als Salz)	x100	1 (als Salz)
	Ropinirol	x20	5
	Rotigotin	x30	3,3
	Piribedil	x1	100
Ergot-Dopaminagonisten	Lisurid	x100	1
	Bromocriptin	x10	10
	Pergolid	x100	1
	Cabergolid	x66,6	1,5
	DHEC	x5	20
MAO-B-Hemmer	Selegilin 10 mg oral	x10	10
	Selegilin 1,25 mg subl.	x80	1,25
	Rasagilin	x100	1
andere	Amantadin	x1	100
	Apomorphin	x10	10

Quelle: (Tomlinson et al., 2010) [133]

8 Danksagung

Meiner Doktormutter Privatdozentin Dr. med. Susanne A. Schneider möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen. Ihrer außergewöhnlichen und steten Einsatzbereitschaft in diesem formellen Akt der Danksagung hinreichend gerecht zu werden, fällt schwer. Es erscheint mir fast schon ein wenig rätselhaft, wie sie es stets zustande brachte, mir wirklich immer und auch von überall her unmittelbar mit Hilfestellungen, Anregungen, Korrekturvorschlägen und auch schlicht guten Ideen zur Seite zu stehen. Natürlich war es für sie selbstverständlich, mich und weitere Doktoranden persönlich auf die Jahrestagung der niedergelassenen Neurologen Mecklenburg-Vorpommerns zu begleiten. Nicht zuletzt vermochte sie es, mir den Spaß am wissenschaftlichen Arbeiten zu vermitteln.

Frau Dr. Schneider, herzlichen Dank!

Ein weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Günther Deuschl. Als Leiter der neurologischen Klinik des UKSH Kiel ermöglichte er das Zustandekommen der Arbeit. Die Studie entstand in Kooperation mit der Medizinischen Klinik II des UKSH Campus Lübeck, und so möchte ich mich auch bei Herrn Privatdozent Dr. med. Michael Reppel und Dr. med. Klaas Franzen herzlich bedanken. Insbesondere danke ich für die zur Verfügung gestellten Daten der Kontrollprobanden sowie die Leihgabe des Messgeräts und der nötigen Software. Dr. med. Franzen war bei inhaltlichen und technischen Rückfragen sowie auch bei der Auswertung der Daten eine wahre Hilfe.

Zeit und Mühe investierten auch Rafael Campos Martín (M.Sc.) und Frauke Anna Holstein (M.Sc.) in die statistische Analyse der Daten. Ich kann nicht klagen, Dankeschön!

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei den Patienten bedanken, die an der Studie teilgenommen haben. Obwohl sie in keiner Weise persönlich von der Teilnahme profitierten, stieß ich stets auf eine große Hilfsbereitschaft.

Letztlich bleibt mir noch, mich bei meiner Familie und Freunden zu bedanken. Allen voran bei meinen Eltern Dietlinde und Otto Bernd Fliegen. Ihre Namen so imponierend wie sie selbst: Mit erstaunlicher Geduld habt Ihr während meines gesamten Bildungswegs trotz meiner mitunter unkonventionellen Herangehensweisen und meiner unbesonnenen Wesensart nie ernsthaft ein Scheitern meinerseits in Betracht gezogen und mich stets mühevoll unterstützt. Ich danke Euch sehr!

Bei meinen Mitbewohnern sowie Finn und Jake möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mir ein so tolles Zuhause geboten haben. Gerade in akademisch wie privat fordernden Zeiten habt Ihr mir geholfen, einen kühlen Kopf zu bewahren. Ich weiß nicht, ob ich das alles ohne Euch hätte durchziehen können, Dankeschön!

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sabine Fliegen
Geburtsdatum/-ort: 16.12.1987 in Duisburg
Adresse: Paul-Schallück-Str. 8, 50939 Köln
Eltern: Dietlinde Fliegen (geb. Schoen) - Apothekerin
Otto Bernd Fliegen – Apotheker
Geschwister: Alexander Fliegen, Renate Lehmann, Martin Fliegen

Schulbildung

1994 – 1998 Evangelische Grundschule in Duisburg-Baerl
1998 – 2004 Gymnasium Adolfinum in Moers
2004 – 2007 Franz-Haniel-Gymnasium in Duisburg,
Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Studium

2008 - 2012 Studium der Humanmedizin Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
10.09.2010 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2011 – 2012 einsemestriger Erasmus-Aufenthalt UMA, Málaga
2012 – 2015 Studium der Humanmedizin Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
10.04.2014 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
27.05.2015 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Dissertation

seit 04/2013 Erstellung einer Dissertation in der neurologischen Klinik des UKSH
Kiel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. G. Deuschl

Praktisches Jahr

1. Terial 05/2014 – 09/2014 Anästhesie, Krankenhaus Porz am Rhein, Köln
2. Terial 09/2014 – 12/2014 Innere Medizin, Krankenhaus Porz am Rhein, Köln
3. Terial 12/2014 – 04/2015 Chirurgie, Uniklinik Köln

10 Veröffentlichungen

Diese Arbeit wurde im Rahmen der 73. Jahrestagung der Gesellschaft für Nervenheilkunde des Landes Mecklenburg Vorpommern e.V. am 14. und 15. November 2014 in Neubrandenburg als Plattformvortrag vorgestellt und im Forum diskutiert:

Fliegen S¹, Franzen K², Koester J², Deuschl G¹, Thiele H², Mortensen K², Reppel M², Schneider SA¹. Zentrale Hämodynamik und arterielle Steifheit bei Patienten mit M. Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen. 73. Jahrestagung der Gesellschaft für Nervenheilkunde des Landes Mecklenburg Vorpommern e.V. 2014.

¹ Department of Neurology UKSH Kiel;

² Department of Cardiology UKSH Lübeck