

Aus der Neurologischen Klinik

Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg / Saar

Direktor: Prof. Dr. med. G. Becker †, Prof. Dr. med. K. Faßbender

**Autonome Fehlfunktionen
in der
Frühphase des Morbus Parkinson**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät***

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2009

vorgelegt von Dirk Henrik Meier
geboren am 08.07.1978 in Simmern/Hunsrück

gewidmet Prof. Dr. med. Georg Becker

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung und Summary	1
1.1. Zusammenfassung	1
1.2. Summary.....	4
2. Einleitung	6
2.1. Zielsetzung.....	9
3. Methoden und Material	10
3.1. Patienten- und Kontrollkollektiv.....	10
3.1.1. Patientenkollektiv.....	10
3.1.2. Kontrollgruppe.....	11
3.2. Untersuchung.....	11
3.2.1. Untersuchungsmaterialien.....	11
3.2.3. Untersuchungsvorbereitung	13
3.2.4. Ablauf der Untersuchung.....	14
3.3. Kontrolle der Aufzeichnungsqualität, Datenbearbeitung und Datenauswertung.....	19
3.3.1. Kontrolle der Aufzeichnungsqualität, Datenbearbeitung.....	19
3.3.2. Datenauswertung.....	20
3.4. Statistische Analyse.....	22
4. Ergebnisse	23
4.1. Autonome Testung.....	23
4.2. Stressechokardiographie.....	39
4.2.2. Suprarenin-Stressechokardiographie.....	39
4.2.3. Isoprenalin-Stressechokardiographie.....	41
4.3. Barorezeptor-Sensibilität.....	43
4.4. Langzeit-EKG.....	45
4.5. Zusammenfassung aller Ergebnisse.....	46
5. Diskussion	47
5.1. Diskussion der Methodik	47
5.1.1. Die autonome Testung als Messinstrument.....	47
5.1.2. Auswahl der Probanden.....	49
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	51
5.2.1. Autonome Testung.....	51
5.2.2. Stressechokardiographie.....	53
5.2.3. Barorezeptor-Sensibilität.....	55
5.2.4. Langzeit-EKG.....	56

5.3. Zusammenfassung.....	57
5.4. Ausblick.....	57
5.4.1. Autonome Testung zur Früherkennung – persönliche Einschätzung.....	57
5.4.2. Offene Fragen.....	58
6. Literaturverzeichnis.....	60
7. Danksagung.....	66
8. Publikation.....	66
9. Anhang.....	67
9.1. Autonome Testung.....	67
9.1.1. Patientengruppe.....	67
9.1.2. Kontrollgruppe.....	68
9.2. Stressechokardiographie.....	69
9.2.1. Suprarenin.....	69
9.2.2. Isoprenalin.....	72
9.3. Barorezeptor-Sensibilität.....	74
9.4. Langzeit-EKG.....	75
9.5. Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr.....	76
9.6. Abkürzungsverzeichnis.....	76
9.7. Abbildungsverzeichnis.....	77
9.8. Tabellenverzeichnis.....	78
9.9. Probandenaufklärung.....	78
10. Lebenslauf.....	81

1. Zusammenfassung und Summary

1.1. Zusammenfassung

Hintergrund: Neben den bekannten motorischen Symptomen Bradykinese, Tremor, Rigor und posturale Instabilität treten bei der Parkinsonerkrankung Fehlfunktionen des Autonomen Nervensystems (ANS) mit einer hohen Prävalenz auf. Je nach Literaturangaben erkranken im Verlauf 44 - 90% der Patienten an autonomen Störungen, die schwerpunktmäßig den Gastrointestinaltrakt und das kardiovaskuläre System betreffen. In einer neuropathologischen Studie aus dem Jahr 2002 fanden BRAAK *et al.* einen stadienhaften Verlauf der Erkrankung mit einem sehr frühzeitigen Auftreten von Lewy-Körperchen im dorsalen Vagus Kern als parasympathischem Kerngebiet, noch bevor sich eine morphologische Schädigung der substantia nigra zeigte. Eine frühzeitige funktionelle Störung der parasympathisch vermittelten autonomen Funktionen liegt demnach nahe und sollte sich daher bereits parallel zu den ersten motorischen Symptomen finden lassen. Ziel dieser Untersuchung ist es zu überprüfen, ob sich in einem frühen Krankheitsstadium noch ohne klinisch manifeste autonome Störungen mit Hilfe von Funktionsuntersuchungen dennoch bereits Dysfunktionen des Autonomen Nervensystems nachweisen lassen und ob dabei zwischen sympathischer und parasympathischer Komponente unterschieden werden kann. Darüber hinaus sollen die Ergebnisse einer non-invasiven autonomen Testung mit denen einer pharmakologischen Testung verglichen werden.

Methoden: Wir wählten für die Studie sieben Parkinsonpatienten (akinetisch-rigider bzw. Äquivalenztyp, Hoehn & Yahr-Stage 1–1,5) im Alter von 43–57 Jahren (drei Frauen, Median 49,6 ± 5,5) aus und bildeten Matched-Pairs mit einer alterskorrelierten Kontrollgruppe aus sieben Probanden (vier Frauen, 43–57 J.; Median 50,7 ± 5). Die Parkinson-Medikation durfte vor der Untersuchung für einen an den Halbwertszeiten angelegten Zeitraum nicht eingenommen werden. Die Probanden durchliefen eine Testreihe von insgesamt sechs non-invasiven autonomen Funktionstests. Anschließend wurde eine Stressechokardiographie mit Suprarenin und Isoprenalin durchgeführt, die als Katecholamine unterschiedlichem Re-Uptake unterliegen und somit eine Unterscheidung in prä- und postsynaptische Schädigung zulassen. Weiterhin wurde der Barorezeptor durch Stimulation mit Phenylephrin untersucht und somit pharmakologisch vorwiegend der

parasympathische Anteil des ANS erfasst. Nach Abschluss der Untersuchungen wurde jeder Proband mit einem 24-Stunden-EKG ausgerüstet und die erfassten Werte hinsichtlich periodischer Einflüsse auf das ANS in verschiedenen Frequenzbändern untersucht.

Ergebnisse: In der autonomen Testung zeigte die respiratorische Sinusarrhythmie eine signifikante Verminderung der vorwiegend parasympathisch vermittelten Herzfrequenzschwankungen innerhalb der Parkinsongruppe ($p = 0,012$). Der systolische Blutdruckabfall bei Orthostase war trendmäßig verstärkt ($p = 0,078$), die kurzfristige Schlag-zu-Schlag-Varianz der Herzfrequenz (RMSSD, vorwiegend parasympathisch vermittelt) in der Parkinsongruppe vermindert, allerdings nicht signifikant ($p = 0,077$). Keine Unterschiede zeigten sich hingegen bei den ebenfalls vornehmlich parasympathisch vermittelten Ewing-, Valsalva- und Bulbusdruck-Quotienten sowie dem Variationskoeffizient als Maß für die Streuung der Herzfrequenzvariabilität über das gesamte Zeitspektrum. In der Stressechokardiographie fand sich eine signifikant höhere Herzfrequenz in Ruhe und bei Suprarenin-Stimulation innerhalb der Patientengruppe ($p = 0,022$), die Herzfrequenzänderung unter Isoprenalin sowie die Parameter der Inotropie und Herzleistung (FS, VCF, VCFc, CO, SVR) unter beiden Pharmaka unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Nach Testung des Barorezeptors mittels Phenylephrin ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,633$). In den Daten des 24-Stunden-EKGs fand sich eine höhere Ruhe-Herzfrequenz sowie eine geringere Modulation der Schlag-zu-Schlag-Varianzen (sNN50, SDNNi, RMSSD; $p < 0,01$, vorwiegend parasympathisch vermittelt) bei der Parkinsongruppe .

Diskussion: In den einzelnen Untersuchungsteilen zeigten sich heterogene Ergebnisse bezüglich einer funktionell wirksamen Beeinträchtigung des ANS bei M. Parkinson. Die These einer frühen Schädigung des Parasympathikus lässt sich durch die signifikant verminderte Modulation der respiratorischen Sinusarrhythmie in der autonomen Testung und durch die verminderte Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität im Langzeit-EKG bestärken. Hinweise für eine Schädigung des Sympathikus fanden sich in der autonomen Testung nicht, hingegen ergab sich in der Stressechokardiographie bei der Patientengruppe eine erhöhte Ruhe- und Stimulationsherzfrequenz, die man - in Anlehnung an die Ergebnisse Herztransplantierter - durch eine präsynaptische sympathische Schädigung als erhöhte

Sensitivität gegenüber Suprarenin interpretieren kann. Offen bleibt, wie es zu einer fehlenden Übereinstimmung zwischen korrespondierenden Parametern in der non-invasiven Testung und der pharmakologischen Baroreflex-Messung kommt, die beide größtenteils parasympathisch vermittelt werden. Als Ursache denkbar sind statistische Effekte bei kleiner Probandenzahl sowie Heterogenitäten innerhalb der Patientengruppe trotz Eingrenzung der Erkrankungsschwere anhand des Hoehn & Yahr-Scores. Langzeiteffekte der Parkinsonmedikation sowie individueller körperlicher Trainingszustand der Probanden wurden nicht systematisch erfasst. Dennoch belegen die Ergebnisse Hinweise für eine Störung des Parasympathikus und zeigen eine gute Sensibilität der non-invasiven autonomen Testung für subklinische Auffälligkeiten. Zukünftig kann auf Basis dieser Studie eine rationale Testauswahl dazu beitragen, dass eine ähnliche Untersuchungsreihe in einem größeren Rahmen zeit- und kostensparender durchgeführt werden kann, um die Ergebnisse weiter zu evaluieren.

1.2. Summary

Autonomic dysfunctions in early Parkinson's disease

Background: Besides the main symptoms bradykinesia, tremor, rigidity and postural instability, autonomic dysfunctions have been reported to be present in early stages of the Parkinson's disease (PD). In the progress of PD, 44 to 90% of the patients declared to suffer from autonomic malfunctions mainly referring to disturbances of the gastrointestinal tract and of the cardiovascular system. In a neuropathologic study BRAAK *et al.* (2002) could find out strong evidence for an early participation of the parasympathetic branch of the autonomic nervous system (ANS) in PD, even before the typical lewy-bodies appear in the motoric areas, e.g. the substantia nigra. An early functional disturbance of the parasympathetic part of the ANS can therefore be assumed and can possibly be found simultaneously to the first signs of motoric disorder. The aim of this study is to evaluate the appearance of autonomic dysfunctions and to differentiate between sympathetic and parasympathetic malfunctions. Furthermore we compared the results of a pharmacological testing with those of a non-invasive autonomic function test.

Methods: We chose seven patients (three women, 43–57 y., mean $49,6 \pm 5,5$) in an early stage of PD (Hoehn & Yahr Stage 1–1,5) and matched them with seven healthy controls (four women, 43–57 y., mean $50,7 \pm 5$). Before the testing, any taking of anti-parkinsonian medication was not allowed for an half-life-steered interval. Each matched-pair underwent a series of six non-invasive autonomic function tests. After that, echocardiography under catecholamine stimulation with isoprenaline and suprenaline was done. In accordance with studies of persons after heart transplantation those catecholamines underlie a different re-uptake and allow a identification in pre- and postsynaptic sympathetic malfunction. Furthermore the arterial baroreceptor was stimulated with phenylephrine to evaluate the function of the parasympathetic branch of the ANS pharmacologically. At last a 24-hour ambulatory ECG recording was performed with each participant. The ECG data were sampled and time-domain parameters calculated to show periodical influences of the ANS.

Results: The non-invasive autonomic testing of the parasympathetic mediated respiratory sinus arrhythmia showed a significantly reduced fluctuation of the heartbeat in PD patients

($p = 0,012$). Parasympathetic mediated systolic drop of blood pressure in orthostasis was increased ($p = 0,078$), short-term beat-to-beat variation (RMSSD) within a 5-minute-intervall was reduced in PD patients, but not significantly ($p = 0,077$). However, there were no differences neither in Ewing-test, Valsalva manoeuvre and in measuring the oculocardial reflex (all three also parasympathetic mediated), nor in the overall time-domain parameter variation-coefficient. In echocardiography there was a significantly higher heart-rate at baseline and during suprarenine stimulation ($p = 0,022$) in PD patients whereas no differences could be seen with isoprenaline. The parameters of contractility and cardiac output (FS, VCF, VCFc, CO, SVR) did not differ in both echocardiographies. The pharmacological testing of the arterial baroreceptor could not prove any differences either ($p = 0,633$). In 24-hour ECG recording three parameters of the heart-rate variability (sNN50, SDNNi, RMSSD) which represented a parasympathetic component of the ANS, were significantly depressed in PD patients ($p < 0,01$). The heart-rate was also significantly higher with patients than in controls ($p < 0,05$).

Discussion: The four parts of our study showed heterogenic results regarding the existing theories. The thesis of an early dysfunction of the parasympathetic branch of the ANS is supported by the results of the autonomic function tests and the frequency analysis of the ECG recordings, whereas no functional sympathetic denervation could be shown in this part. In echocardiography a hypersensitivity to suprarenine for PD patients could be observed that might reflect a disturbed presynaptic re-uptake. It remains unclear why there is no accordance in corresponding parasympathetic parameters of the pharmacological baroreflex-testing and the non-invasive tests. A possible explanation is the small number of test-persons we recruited and the heterogeneity of the PD group (e.g. individual status of physical training or long-term effects of the medication) although we used Hoehn & Yahr-score to adjust the clinical differences. In the future our findings may help to choose the right test to save time and costs for studies with more participants, where the results will have to be re-evaluated. Our data suggest that the autonomic cardiovascular testings have a high sensitivity for parasympathetic malfunction even in early stages of PD.

2. Einleitung

Die Diagnose der Parkinsonerkrankung wird auch heute noch klinisch gestellt und setzt sich aus den Kardinalsymptomen Bradykinese, Rigor, posturale Instabilität und Tremor zusammen. Beim Auftreten der ersten motorischen Symptome sind neuropathologischen Studien zufolge schon sechzig bis siebzig Prozent der Dopamin-produzierenden Zellen zugrunde gegangen^(6,7).

Neben den Störungen der Motorik existieren auch Funktionsstörungen, die das Autonome Nervensystem (ANS) betreffen. Als Erster erkannte der Arzt James Parkinson im Jahr 1817 das Auftreten autonomer Störungen wie Obstipation, Hypersalivation und Inkontinenz und ordnete sie dem Komplex der Erkrankung zu⁽⁴⁵⁾. Weitere Studien aus den sechziger und siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts erhärteten die Vermutungen eines Zusammenhangs zwischen M. Parkinson und dem Auftreten von autonomen Fehlfunktionen^(4,51), diese Annahme wurden auch in jüngster Zeit wieder mehrmals bestätigt^(1,34,65). Betrachtet man aber die Vielzahl der beschriebenen autonomen Symptome, so kann man zwei große Gruppen unterscheiden:

1. Veränderungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts. Hierbei ist in allererster Linie die Obstipation zu nennen, Sialorrhoe und Dysphagie treten insgesamt seltener und im Verlauf später auf. Die gastrointestinalen Störungen lassen sich am ehesten als „Verlangsamung“ aller Körperfunktionen im Sinne einer generalisierten Akinese erklären und stehen in engem Zusammenhang mit der Entwicklung motorischer Defizite^(35,54,55).
2. Als zweite Gruppe lassen sich Veränderungen des kardiovaskulären Systems identifizieren. Das Hauptsymptom dieser Gruppe ist orthostatische Hypotension mit abnormer Blutdruckregulation bei Lageveränderungen^(21,29). Diese Störungen werden in der Frühphase der Erkrankung häufig noch nicht von den Patienten bemerkt und fallen erst in speziellen Tests auf, wie zum Beispiel Schellong-Test oder Kipptischuntersuchung. Die Veränderungen scheinen Parasympathikus und Sympathikus zu betreffen und äußern sich klinisch in einer abnormen Orthostase-Reaktion und einer verminderten Herzfrequenz-Variabilität^(24,37). Von diesen Störungen sind insgesamt weniger Patienten betroffen, das durchschnittliche Alter liegt höher^(9,23,67). Es konnte eine Betonung der Fehlfunktionen bei akinetisch-rigidem M. Parkinson gezeigt werden⁽²⁹⁾.

Über die Prävalenz und die Schwere der Ausprägung herrscht Uneinigkeit in der Literatur. In verschiedenen Studien werden sie mit Werten von 44 bis sogar 90 Prozent des Patien-

ten-Kollektivs mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) angegeben. Es zeigte sich eine positive Korrelation mit Lebensalter, Dauer und Schwere der Erkrankung (35, 56).

Eine Störgröße in der Beurteilung der autonomen Fehlfunktionen stellt die medikamentöse Therapie dar. In Studien konnte gezeigt werden, dass der MAO-Hemmer Seligilin vor allem die Reaktionen des Sympathikus vermindert und somit orthostatische Hypotension auslösen kann (66). Levodopa hat einen mildernden Einfluss auf den Blutdruckabfall bei Orthostase, Bromocriptin und Seligilin verstärken hingegen den Blutdruckabfall (23). Bei Kombination von Levodopa mit einem weiteren Parkinson-Medikament traten kardiovaskuläre Störungen des ANS signifikant häufiger auf als bei Monotherapie mit Levodopa, wobei Ropinirol im Vergleich zu Bromocriptin und Seligilin ein günstigeres Profil mit weniger unerwünschten kardiovaskulären Nebenwirkungen zu haben scheint (31). Für die Dopaminagonisten Pergolid, Pramipexol, Lisurid oder Carbergolin liegen bisher keine Studien vor, die die autonomen Fehlfunktionen gezielt untersucht haben. Ganz im Gegensatz zu den obigen Untersuchungsergebnissen fanden MARTIN *et al.* (36) in ihren Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen medikamentös behandelten und unbehandelten Parkinsonpatienten bezüglich der autonomen Störungen. Eine genauere Abschätzung der Schwere der autonomen Störungen, die durch die Erkrankung an sich ausgelöst werden, wird also durch die Therapie erschwert.

Weitere Hinweise dafür, dass die Parkinsonerkrankung nicht nur eine reine Bewegungsstörung ist, sondern auch Charakteristika der Dysautonomen mit substantiellem Verlust von vegetativen Nervenfasern zeigt, wurde in post-mortem-Studien gemacht. An den Herzen Parkinsonerkrankter wurde molekular-pathologisch eine signifikant niedrigere Dichte noradrenerger sympathischer Nerven gefunden (3,20,22). Diese Beobachtungen wurden schon vorher in Studien mit Hilfe von nuklearmedizinischen Untersuchungen gemacht. Kardiale MIBG-Szintigraphien bei Parkinsonpatienten konnten zeigen, dass schon früh vegetative sympathische Fasern am Herz signifikant weniger Aktivität zeigen als bei Gesunden (41,42), auch schon im Stadium 1 nach Hoehn & Yahr, wie die Forschungsgruppe um SPIEGEL heraus fand (58). Die MIBG-Szintigraphie erwies sich dabei besonders sensitiv in der Unterscheidung zwischen idiopathischem Parkinson-Syndrom und Multisystematrophie in einem frühen Erkrankungsstadium und bei klinisch nicht eindeutig voneinander unterscheidbaren Verläufen (11,14,17). In weiteren Studien wurde bei Parkinsonpatienten allerdings kein Zusammenhang zwischen Schweregrad der Denervierung und Auftreten von Auffälligkeiten in Funktionstests für den sympathischen Schenkel des

ANS gefunden, was auf einen durch die Untersuchung nicht erfassten Mechanismus hindeutet, der zur klinischen Manifestation führt (38,62,63). Außerdem gibt es keine Daten darüber, ob die vorliegende Denervierung vorwiegend prä- oder postsynaptische Membran betrifft.

In einer Arbeit aus dem Jahr 2002 untersuchten BRAAK *et al.*⁽¹⁰⁾ die fortschreitende Zerstörung der Neurone im Gehirn, indem sie in neuropathologischen Präparaten von Parkinsonpatienten die krankheitstypischen Lewy-Neuriten untersuchten. Die Forschungsgruppe deckte auf, dass die Parkinsonerkrankung bestimmten anatomischen „Pfadern“ zu folgen scheint, wobei sich insgesamt sechs Stadien charakterisieren lassen.

Im Stadium 1 finden sich die Lewy-Körperchen nur in Neuriten des bulbus olfactorius und des dorsalen Vagus Kerns. Für die Entstehung von autonomen Fehlfunktionen ist der dorsale Vagus Kern dabei von besonderer Bedeutung, weil von hier viszeromotorische Fasern entspringen, die in der Peripherie Verbindungen zum enterischen Nervensystem eingehen. In Stadium 2 erscheinen die Lewy-Körperchen dann in Neuriten des locus coeruleus, des Raphe-Kerns und der formatio reticularis. Erst in Stadium 3 kommt es zum Fortschreiten in mesenzephalen Strukturen wie den nucleus basalis Meynert oder in die substantia nigra, welche zum großen Teil für die motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung verantwortlich zu machen sind. Die nachfolgenden Stadien betreffen eine weitere Ausbreitung in höhere Strukturen des Gehirns, die größtenteils dem Neocortex zugehörig sind. Diese kontinuierlich fortschreitende, chronologische und topographische Abfolge der Neuronen-Zerstörung legt die Vermutung nahe, dass aus klinischer Sicht die autonomen Fehlfunktionen zeitlich vor den Bewegungsstörungen auftreten sollten, weil in der anatomischen Reihenfolge zuerst autonome Zentren, insbesondere der parasympathische dorsale Vagus Kern, geschädigt werden, und erst danach die eigentlich klinisch relevanten Zentren, hier insbesondere die substantia nigra, betroffen werden. Diese Forschungsergebnisse decken sich auch mit dem Wissen, dass die Parkinsonerkrankung schon viele Jahre vor dem Auftreten motorischer Auffälligkeiten beginnt⁽⁶⁾.

Während in den bisherigen Studien eine unstrittige Beteiligung des Autonomen Nervensystems gezeigt werden konnte, besteht jedoch auf Basis der Untersuchungen von BRAAK und der Theorie einer frühen Beteiligung des Parasympathikus noch weiterer Forschungsbedarf. Eine Differenzierung der Schädigung in prä- und postsynaptische Membran ist unseres Wissens nach bisher nicht untersucht worden.

In der folgenden Studie führten wir bei einer Patienten- und Kontrollgruppe eine non-inva-

sive autonome Testung durch, bei der durch die gezielte Auswahl der Untertests eine differenzierte Betonung auf die sympathische und parasympathische Komponente gelegt wurde. In Korrelation dazu erfolgte anschließend eine Stressechokardiographie, bei der sowohl das Ausmaß der sympathischen Denervierung als auch durch Verwendung von Suprarenin und Isoprenalin pharmakologisch die synaptische Lokalisation der Schädigung eingegrenzt werden sollte (13, 28, 69). Der vorwiegend parasympathische Schenkel des ANS wurde durch die Testung der Barorezeptor-Sensibilität mit Phenylephrin pharmakologisch untersucht. Schließlich erfolgte eine Langzeit-EKG-Aufzeichnung zur Identifikation zyklischer sympathischer und parasympathischer Einflüsse auf die kardiale Funktion.

2.1. Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, die folgenden bisher nicht eindeutig geklärten Fragen näher zu untersuchen:

- Lassen sich durch eine non-invasive autonome Testung bereits in einem frühen Erkrankungsstadium zuverlässig Störungen in der Funktion des ANS identifizieren?
- Findet sich eine Betonung der Störungen innerhalb des parasympathischen Schenkels des ANS, wie sich aus den Forschungsergebnissen von BRAAK *et al.* vermuten lässt?
- Lassen sich die Schädigungen kardialer autonomer Fasern durch eine pharmakologische Testung objektivieren und in prä- und postsynaptische Anteile differenzieren?
- Korrelieren die Ergebnisse einer invasiven mit denen einer non-invasiven, weniger kostenaufwändigen und patientenfreundlichen Diagnostik?

Mit dem Wissen, dass die Parkinsonerkrankung schon Jahre vor dem Auftreten erster motorischer Symptome zu einer Neuronen-Zerstörung führt, ist es ein zukünftiges Ziel der Parkinson-Therapie, schon vor dem Auftreten der Bewegungsstörungen Gegenmaßnahmen einzuleiten, die darauf ausgerichtet sein sollen, die Zerstörung dopaminergere Neurone zu verlangsamen oder ganz aufzuhalten (6,7,10).

Die Auswahl eines Tests mit einem Schwerpunkt auf den am stärksten betroffenen Schenkel des ANS könnte dabei helfen, Spezifität und Sensitivität der non-invasiven Diagnostik zu erhöhen und dadurch dem behandelnden Arzt ein Hilfsmittel an die Hand geben, frühzeitig eine Verdachtsdiagnose zu stellen und weitere kostenintensive und belastende Untersuchungen selektiver durchzuführen.

3. Methoden und Material

3.1. Patienten- und Kontrollkollektiv

In einem Zeitraum von eineinhalb Jahren untersuchten wir sieben Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und sieben alterskorrelierte Probanden ohne Zeichen einer neurologischen Erkrankung. Alle Probanden wurden über Testablauf und -zweck aufgeklärt und gaben ihr freiwilliges Einverständnis für die Untersuchungen.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Universitätsklinik des Saarlandes zur Prüfung vorgelegt und bewilligt.

3.1.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus drei Frauen und vier Männern (siehe auch Tabellenanhang, 9.1.1.). Die Parkinsonpatienten und -patientinnen, zwischen 43 und 57 Jahren alt (Median $49,6 \pm 5,5$), wurden ambulant zu den Untersuchungen in das Universitätsklinikum Homburg eingeladen. Als Untersuchungsteilnehmer wurden junge Patienten (< 60 Jahre) ausgewählt, um physiologische Veränderungen des ANS (im Sinne einer allgemein verminderten Reaktion im Alter) gering zu halten. Alle Patienten befanden sich in einem frühen Stadium der Erkrankung mit einem Hoehn & Yahr-Score von 1 bis 1,5 ⁽²⁶⁾, die Dauer der Erkrankung betrug 2-8 Jahre (Median $4,3 \pm 2,4$).

Um Einflüsse der parkinsonspezifischen Medikation auszuschließen, wurden alle Medikamente unter Berücksichtigung der Halbwertszeit vor Beginn der Diagnostik abgesetzt. Dies waren im Einzelfall bis zu fünf Tage. Da diese Maßnahme teilweise eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität für die meist noch berufstätigen Parkinsonpatienten mit sich brachte, orientierten wir uns mit den Empfehlungen an den Halbwertszeiten der Wirkstoffe, um das medikamentenfreie Intervall möglichst kurz zu halten. Der angestrebte Zeitraum errechnete sich aus der fünffachen Halbwertszeit jedes einzelnen Wirkstoffs ⁽⁵⁾, so dass rechnerisch nur noch etwa drei Prozent der zuletzt eingenommenen Dosis im Organismus vorhanden war.

Ausschlusskriterien der Studie waren:

- Anamnestische und klinische Hinweise auf manifeste autonome Störungen
- Diabetes mellitus
- M. Parkinson vom Tremordominanztyp
- Schwangerschaft

- Koronare Herzkrankheit und andere relevante Herz-Kreislaferkrankungen, z.B. Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien
- Einnahme von kreislaufwirksamen Medikamenten wie z.B. Alpha- oder Beta-Blocker und Calciumantagonisten
- Einnahme von Medikamenten mit Wirkung auf den Neurotransmitterstoffwechsel, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Re-Uptake-Hemmer (SSRI) oder Lithium.
- Pathologisches Echokardiogramm vor pharmakologischer Stimulation

3.1.2. Kontrollgruppe

Das Kontrollkollektiv setzte sich aus vier Frauen und drei Männern zusammen (siehe auch Tabellenanhang 9.1.2.). Die Probanden waren zwischen 43 und 57 Jahre alt (Median 50,7±5). Die Gruppe setzte sich aus freiwillig teilnehmenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Universitätsklinikums Homburg/Saar zusammen, bei denen keine neurologischen, kardiologischen oder metabolischen Erkrankungen bekannt waren. Für die Kontrollgruppe galten dieselben Ausschlusskriterien wie für die Patientengruppe.

3.2. Untersuchung

3.2.1. Untersuchungsmaterialien

3.2.1.1. Autonome Testung

Zur nicht-invasiven Untersuchung des autonomen Nervensystems verwendeten wir den *Messplatz zur Funktionsdiagnostik des ANS* der Firma Schwarzer (*Typ Fan 3.2. pro*) mit kontinuierlicher EKG-Aufzeichnung und automatischer Blutdruckmessung (*Typ Bosotron 2*). Die Daten wurden mittels eines Laptop-PCs erfasst und aufgezeichnet, die Auswertung der Messergebnisse erfolgte automatisch und auf Grundlage von Normwerten der *Federation Of Clinical Neurophysiology, Electroencephalography and Clinical Neurology, 1999* ⁽¹⁶⁾. Insgesamt wurden sechs Einzeltests durchgeführt.

3.2.1.2. Stressechokardiographie

In vorausgegangenen Studien gab es eindeutige Hinweise auf eine frühe neuronale Schädigung des Herzens mit konsekutiver Störung autonomer Funktionen ⁽³⁹⁾. In Anlehnung an

diese Ergebnisse und zur weiteren Evaluation der Schwere der Störungen wurden von uns bei jedem Probanden zwei Stressechokardiographien durchgeführt. Zur topographischen Differenzierung wurden die Medikamente so ausgewählt, dass eine Unterscheidung der Schädigung in prä- und postsynaptische Komponente vorgenommen werden konnte. Die Auswahl der Medikamente Isoprenalin und Suprarenin lehnte sich dabei an die Erfahrungen mit herztransplantierten Patienten an.

Suprarenin unterliegt als körpereigenes Katecholamin dem präsynaptischen Re-Uptake, seine Konzentration wird also beim Gesunden durch Endozytose ständig niedrig gehalten. Bei Schädigung der präsynaptischen Membran fehlt dieser Effekt jedoch und Suprarenin kumuliert im synaptischen Spalt ⁽²⁸⁾. Bei Herztransplantierten, die durch die Operation eine „mechanische“ präsynaptische Schädigung erfahren, kommt es in einer Stressechokardiographie durch den beschriebenen Mechanismus zu einer Hypersensitivität gegenüber Suprarenin. Bei der Verwendung von Isoprenalin, welches von vorne herein keinem präsynaptischen Re-Uptake unterliegt ⁽¹³⁾, verhalten sich Herztransplantierte hingegen nicht anders als eine gesunde Kontrollgruppe. Daher kann ausgeschlossen werden, dass die Schädigung der Herztransplantierten-Gruppe auf Seiten der postsynaptischen Membran liegt, da sich sonst unter Suprarenin und Isoprenalin eine gleichermaßen veränderte Reaktion zeigen würde ⁽⁶⁹⁾.

Nach einer Ruheperiode im Liegen wurde den Probanden eine oszillometrische Blutdruckmessung angelegt (*Millenia, In Vivo Research, Inc.*) und systolischer sowie diastolischer Blutdruck gemessen. Für die echokardiographischen Messungen wurde ein *Vingmed System Five* Ultraschallgerät mit 2,5-MHz Schallkopf (*GE Medical Systems*) verwendet, die Aufzeichnung des EKGs erfolgte simultan im Gerät.

3.2.1.3. Barorezeptor-Sensibilität

Durch eine pharmakologische Testung wurde die Sensibilität des Barorezeptors überprüft. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass Parkinsonpatienten eine signifikant niedrigere Sensibilität des Barorezeptors aufweisen als gesunde gleichaltrige Probanden ^(60, 61). Die Barorezeptorfunktion gilt als sensitiver Parameter für die Funktion des ANS mit Betonung der parasympathischen Komponente ^(30, 44).

Zur Testung wurde die von SMYTH *et al.* ⁽⁵⁷⁾ etablierte Methode in modifizierter Form unter Verwendung des Alpha-Agonist Phenylephrin angewandt, der selektiv den Blutdruck steigert, aber keine Wirkung auf kardiale Beta-Rezeptoren hat. Durch die Erhöhung des

Blutdrucks kommt es zu einer Stimulation der arteriellen Barorezeptoren in Karotissinus und Aortenbogen. Dies führt zu vermehrtem parasympathischem und vermindertem sympathischem Einfluss auf das Herz, was bei konstantem Herzzeitvolumen zu einer Verminderung der Herzfrequenz führt. Die resultierenden Veränderungen der Frequenz (RR-Intervalle) und des systolischen Blutdrucks wurden auf Basis einer halbminütigen Registrierung miteinander in Beziehung gesetzt, danach die gesammelten Daten einer Regressionsanalyse zugeführt. Die ermittelte Steigung der Regressionsgeraden wurde anschließend für die Quantifizierung der Sensibilität der Barorezeptor-Funktion verwendet (27, 43).

3.2.1.4. Langzeit-EKG

Durch die autonome Testung wurden Frequenzanalysen von jeweils fünf Minuten Länge durchgeführt. Um die zyklischen Einflüsse des ANS auf die Herzfrequenz über längere Zeiträume erfassen zu können, wurde den Probanden ein portables 24-Stunden-EKG angelegt (*Lifecard CF-Recorder, Reynolds Medical*), das sie während des Alltags trugen.

3.2.3. Untersuchungsvorbereitung

3.2.3.1. Autonome Testung

Den Probanden wurde ein Vier-Kanal-EKG, eine automatische Blutdruckmanschette und ein Brustgurt zu Messung der Atemexkursion angelegt. Anschließend wurden die Teilnehmer gebeten, sich für mindestens 15 Minuten ruhig hinzulegen und dabei möglichst wenig zu sprechen. Vor Beginn der Messungen wurde der Ablauf der Tests besprochen und eventuelle Besonderheiten näher erklärt. Um möglichst gleiche Ausgangsbedingungen zu erreichen, wurde mit der Testung nachmittags in der Zeit zwischen zwei und vier Uhr begonnen. Der Ablauf erfolgte nach folgendem Schema:

Orthostase-Test & Ewing-Test & Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität

anschließend

Respiratorische-Sinusarrhythmie-Test

anschließend

Valsalva- Manöver

anschließend

Bulbusdruck-Versuch

3.2.3.2. Stressechokardiographie

Nach einem Aufklärungsgespräch über die Risiken der Stressechokardiographie durch die ärztlichen Kollegen aus der Abteilung Kardiologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar wurde den Teilnehmern ein periphervenöser Zugang, ein 4-Kanal-EKG sowie eine oszillometrische Blutdruckmessung angelegt. Nach einer kurzen Pause wurden zuerst alle Parameter in Ruhe erfasst, bevor mit der Infusion der Medikamente begonnen wurde.

Bezüglich einer vorbestehenden Dauermedikation galten die in 3.1.1. genannten Punkte.

In dieser Studie wurde die Bezeichnung „invasive Untersuchung“ als Synonym für die Stressechokardiographie gewählt, obwohl der Terminus „invasiv“ im Zusammenhang mit Stressechokardiographien im klinischen Alltag nicht einheitlich gebraucht wird. Für die Bezeichnung entschieden wir uns in diesem Fall sowohl aufgrund der Gabe der Medikamente als auch aus Gründen der besseren Unterscheidbarkeit der Untersuchungsarme.

3.2.3.3. Barorezeptor-Sensibilität

Die pharmakologische Testung des Barorezeptor-Reflexes wurde am gleichen Tag wie die Stressechokardiographie durchgeführt, um das medikamentenfreie Intervall der Patienten auszunutzen und so unerwünschte Einflüsse zu minimieren. Zwischen Echokardiographie und Baroreflex-Testung wurde eine Pause von einer halben Stunde eingehalten, um eine Restwirkung der verwendeten Sympathomimetika, deren Halbwertszeit weniger als vier Minuten beträgt, ausschließen zu können. Den Patienten wurde ein 4-Kanal-EKG mit Drucker und eine oszillometrische Blutdruckmessung angelegt und über einen venösen Zugang das Medikament verabreicht.

3.2.4. Ablauf der Untersuchung

3.2.4.1. Autonome Testung

Insgesamt wurden sechs Einzeltests hintereinander durchlaufen, die Parameter des Orthostase-Tests, der Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität und des Ewing-Tests konnten dabei zusammen in einer Messung erfasst werden (siehe auch 3.2.3.1.).

· *Orthostase-Test*

Beim Übergang von waagerechter zu senkrechter Haltung wird durch den Einfluss der Schwerkraft etwa ein Drittel des thorakalen Blutvolumens in die untere Körperhälfte beför-

dert. Dadurch reduziert sich die kardiale Vorlast, der Füllungsdruck und damit das Herzzeitvolumen. Parallel dazu kommt es zu einem Abfall des hydrostatischen Drucks im Gebiet des Karotissinus und des Aortenbogens. Bei intaktem Regelkreis bewirkt diese Umverteilung des Blutvolumens eine Hemmung der parasymphatisch-vagalen Einflüsse auf das Herz und steigert den sympathischen Einfluss auf die Widerstandsgefäße (30, 62). Durch den steigenden systemischen Widerstand kommt es nur zu einem geringen Abfall des systolischen Blutdrucks, der diastolische Wert steigt leicht an.

Nach einer Ruheperiode im Liegen wird mittels einer Oberarm-Manschette der Blutdruck in 1-minütigen Abständen gemessen. Hierbei werden jeweils fünf Werte im Liegen und anschließend im Stehen gemessen. Zielparameter sind die durch das Stehen ausgelösten systolischen und diastolischen Blutdruckveränderungen.

· *Ewing-Test*

Nach dem Aufstehen kommt es initial zu einer Aktivierung des Sympathikus, die aber schon nach wenigen Sekunden durch einen vagalen Reflex gebremst wird (19). Dadurch kommt es zwischen der 12. und 20. Sekunde (15. bzw. 30. Herzschlag) nach Aufstehen zu einem Abfall der Herzfrequenz, welche sich als Zahlenwert am besten mit der Ewing-Ratio ausdrücken lässt ($RR_{\max 30} : RR_{\min 15}$).

Nach einer längeren Ruheperiode im Liegen wird der Proband aufgefordert, so schnell wie möglich aufzustehen und mindestens eine Minute in stehender Position zu verbleiben. Gemessen wird die Änderung der Herzfrequenz in den ersten Sekunden nach dem Aufstehen.

· *Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität (HRV)*

Unter Normalbedingungen kommt es zu Schwankungen der Herzfrequenz zwischen den einzelnen Schlägen, die sich in einer variablen Länge der RR-Intervalle ausdrückt. Innerhalb eines festgelegten Zeitraums wird die Länge jedes einzelnen RR-Intervalls bestimmt und neben Mittelwert und Standardabweichung die Parameter RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences) und Variationskoeffizient als Maß für die Streuung berechnet (Time-Domain-Methode). Neben dieser Variabilität von Schlag zu Schlag kommt es weiterhin zu phasischen Veränderungen der Länge der RR-Intervalle innerhalb von bestimmten Frequenzbändern. Zur Bestimmung dieser zyklischen Variabilität werden die RR-Intervalle innerhalb des Messzeitraums mit 10 Hz interpoliert und eine Fast-

Fourier-Transform-Analyse (FFT) durchgeführt, so dass die Herzfrequenzvariabilität als Funktion der Frequenz dargestellt wird (Frequency-Domain-Methode). Man unterscheidet das Low-Frequency-Band (LF 0,04 - 0,15 Hz) und das High-Frequency-Band (HF 0,15-0,5 Hz) ⁽⁶⁴⁾.

Fluktuationen im Bereich des High-Frequency-Bandes entstehen hauptsächlich durch die Ein- und Ausatmung und werden vagal vermittelt, sie spiegeln deshalb die parasympathische Aktivität wieder. Der Frequenzbereich des Low-Frequency-Bandes lässt sich dagegen nicht mehr scharf auftrennen, er ist gemischt sympathisch-parasympathischen Ursprungs und entsteht durch zyklische Einflüsse der Vasomotorik oder des Barorezeptors ^(2,48). Der RMSSD als Time-Domain-Parameter spiegelt die High-Frequency-Komponente des Herzfrequenzspektrums wieder ⁽⁶⁴⁾ und ist somit Maß für die parasympathische Aktivität, der Variationskoeffizient ist Streumaß für das gesamte Spektrum und lässt sich nicht eindeutig einem Schenkel des ANS zuordnen.

Die Messung der Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität erfolgt nach einer längeren Periode im Liegen über einen Zeitraum von fünf Minuten durch Aufzeichnung des EKGs.

· *Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)*

Den Probanden wird ein Brustgurt angelegt, der die Atemexkursion registriert und an den Messplatz überträgt. Über eine Feedback-Box wird mittels LED-Lampen ein sinusförmiger Atemrhythmus mit sechs Atemzügen pro Minute vorgegeben, die Probanden werden aufgefordert, entsprechend diesem Rhythmus zu atmen. Durch die langsame und tiefe Atmung kommt es zu einer sinusförmigen Schwankung der Herzfrequenz, die vor allem über parasympathische kardiale Nerven vermittelt wird ⁽³⁰⁾. Vor Beginn der Aufzeichnung wird der Atemrhythmus eingeübt, um Messfehler zu vermeiden, die durch hohe Konzentration und Anspannung entstehen können.

· *Valsalva-Manöver*

Bei dem Valsalva-Manöver wird der Proband aufgefordert, über ein Mundstück gegen einen definierten Widerstand zu blasen. Dabei sollte ein Druck von etwa 40 mmHg für 15 Sekunden aufrecht erhalten werden. Der erforderliche Druck wird dabei vom Messplatz mit einer Feedback-Box durch LED-Lampen vorgegeben, der tatsächlich erzeugte Druck ist für die Probanden daneben ablesbar. Vor Beginn der Aufzeichnung wird der Versuch mit den Probanden eingeübt. Die Reaktionen von Blutdruck und Herzfrequenz während des

Versuchs werden in vier charakteristische Phasen eingeteilt.

Phase 1: Zu Beginn der forcierten Expiration kommt es zu einer Erhöhung des intraabdominellen und intrathorakalen Drucks. Dadurch steigt der systemische Blutdruck an, zur Normalisierung des Herzzeitvolumens (HZV) fällt die Herzfrequenz für einige Millisekunden ab.

Phase 2: Durch die Druckerhöhung im Thorax werden die großen Körpervenien komprimiert, der venöse Rückstrom zum Herzen sinkt. Reaktiv wird die Herzfrequenz erhöht und die arteriellen Widerstandsgefäße verengt, damit das HZV aufrecht erhalten werden kann.

Phase 3: Mit Beendigung der Expiration füllen sich die Körpervenien wieder auf, der Rückstrom zum Herz sinkt durch diesen Pooling-Effekt kurzzeitig weiter ab. Die Herzfrequenz steigt weiter an.

Phase 4: Die Körpervenien sind wieder gefüllt, der venöse Rückstrom zum Herz normalisiert sich wieder. Durch die Vasokonstriktion im Gefäßbett steigt der Blutdruck an, die Herzfrequenz sinkt konsekutiv wieder ab.

Das Valsalva-Manöver ist geeignet, beide Schenkel des ANS zu testen. Während die reaktiven Bradykardien in Phase 1 und 4 Ausdruck der vagalen (parasymphatischen) Aktivität sind, geben die Tachykardien in Phase 2 und 3 die Reaktionen des Sympathikus wieder (30).

· *Bulbusdruck-Versuch*

Ein Druck auf die Augenbulbi führt über einen Vagusreiz zu einer Verminderung der Herzfrequenz und ist somit auch ein Parameter für die parasymphatische Funktion (40).

Die Quantifizierung der Druckintensität ist in der Praxis allerdings sehr schwierig, da jeder Proband eine unterschiedliche Schwelle für den Übergang von unangenehmem Empfinden zu Schmerz hat, der wiederum zu einer Aktivierung des Sympathikus führen kann. Wir führten deshalb einen stumpfen Druck von 20 Sekunden auf beide Bulbi aus, der von den Probanden als beginnend schmerzhaft, aber noch erträglich empfunden wurde.

3.2.4.2. Stressechokardiographie

Vor Beginn der Medikamentengabe und jeweils drei Minuten nach jeder Dosissteigerung wurden folgende transthorakale Messungen durchgeführt:

- 2D M-Mode-View der parasternal langen Achse des linken Ventrikels (LV) mit Messung des endsystolischen (ESD) und enddiastolischen Durchmessers (EDD)

- Pulsed-wave Doppler-Messung der Ejection Time (ET) und der Stroke Distance (STD = Äquivalent zum velocity time integral = VTI) im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT), . Die STD und VTI sind Surrogatparameter des linksventrikulären Schlagvolumens.

Nach jeweils dreimaliger Messung lassen sich folgende Parameter berechnen:

- Fractional Shortening (FS) = $(LV-EDD - LV-ESD) / LV-EDD$
- Mean Velocity of Circumferential Fiber Shortening (VCF) = FS / ET
- Herzfrequenzkorrigierte VCF (VCF_c) = $VCF \times (60 / HR)$
- Cardiac output-Äquivalent (CO) = $HF \times VTI$
- Systemic Vascular Resistance-Äquivalent (SVR) = $\text{mittlerer art. Blutdruck} / CO$

Über einen peripheren venösen Zugang wurde den Probanden über einen Zeitraum von jeweils zehn Minuten Suprenin in Dosierungen von 20, 40, 60, 80 und 100 ng/kgKG/min infundiert. In Ruhe und drei Minuten nach jeder Dosissteigerung wurden oben genannte Parameter in dreifacher Redundanz aufgezeichnet, am Ende jeder Messung Puls und Blutdruck registriert. Nach der Suprenin-Stressechokardiographie wurde eine einstündige Pause eingehalten, bevor mit der zweiten Stressechokardiographie begonnen wurde. Im gleichen Algorithmus wurde Isoprenalin in den Dosierungen 0, 10, 20, 30 und 40 ng/kgKG/min infundiert und die Messungen durchgeführt.

3.2.4.3. Barorezeptor-Sensibilität

Die Messung wurde im Liegen durchgeführt. Alle Probanden wurden gebeten, normal zu atmen und langsame oder verstärkte Atmung zu vermeiden. Über einen peripheren venösen Zugang wurde dann kontinuierlich das Alpha-Sympathomimetikum Phenylephrin in der Dosierung 5 µg/kgKG/min über einen Perfusor verabreicht. Alle 30 Sekunden wurden der Blutdruck gemessen und ein Ausdruck des aktuellen EKGs mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 50 Millimeter pro Sekunde angefertigt. Als Zielpunkt der Messung wurde ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 20 bis 30 mmHg angestrebt. Wenn nach 3 Minuten kontinuierlicher Phenylephrin-Infusion dieser Wert nicht erreicht war, wurde die Dosierung des Medikaments auf 10 µg/kgKG/min gesteigert.

3.2.4.4. Langzeit-EKG

Nach der Testung des Barorezeptors wurde den Probanden abschließend ein 2-Kanal-Langzeit-EKG angelegt. Die Probanden wurden gebeten, das EKG für einen Tag während ihrer normalen Alltagstätigkeit zu tragen, anschließend in der Universitätsklinik abzu-

geben.

3.3. Kontrolle der Aufzeichnungsqualität, Datenbearbeitung und Datenauswertung

3.3.1. Kontrolle der Aufzeichnungsqualität, Datenbearbeitung

3.3.1.1. Autonome Testung

Alle in der autonomen Testung durchgeführten Messungen wurden vom *Messplatz zur Funktionsdiagnostik des ANS (Typ Fan 3.2. pro)* automatisch aufgezeichnet und nach Beendigung der Messung graphisch dargestellt, Abweichungen von den im Gerät gespeicherten alterskorrelierten Normwerten wurden als pathologisch gekennzeichnet. Die Daten wurden vom Untersucher gesichtet, bei nicht ausreichender Qualität (z.B. zu viele Artefakte im EKG) wurden die Messungen wiederholt. Eindeutig falsch registrierte Einzelrohwerter konnten so markiert werden, dass sie in der späteren Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

3.3.1.2. Stressechokardiographie

Die Messungen wurden jeweils vom gleichen Untersucher (Facharzt für Kardiologie) durchgeführt, um für jeden Probanden einen einheitlichen technischen Ablauf der Untersuchung sicherzustellen. Alle Parameter wurden in dreifacher Redundanz gemessen. Die Auswertung der Daten erfolgte nach Abschluss aller praktischen Messungen durch zwei erfahrene ärztliche Kollegen der Kardiologie in Homburg.

3.3.1.3. Barorezeptor-Sensibilität

Die während der Testung des Barorezeptors angefertigten EKG-Ausdrucke wurden nach der Untersuchung ausgewertet und der dazugehörigen Phenylephrin-Dosis zugeordnet. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte wie unter 3.2.1.3. beschrieben.

3.3.1.4. Langzeit-EKG

Nach Abnahme der EKG-Geräte wurden die Aufzeichnungen auf den PC übertragen und mittels *Pathfinder 700 Software (Reynolds Medical)* bearbeitet und ausgewertet.

3.3.2. Datenauswertung

3.3.2.1. Autonome Testung

- *Orthostase-Test*

Beim Orthostase-Test wird die Differenz zwischen dem zuletzt gemessenen Blutdruck vor dem Aufstehen und dem insgesamt niedrigsten gemessenen Blutdruck während der Phase des Stehens gebildet. Als Parameter werden systolischer und diastolischer Blutdruckabfall nach Aufstehen in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben.

- *Ewing-Test*

Als Maß für die schnelle Veränderbarkeit der Herzfrequenz bei Belastung wird bei dem Ewing-Test das längste RR-Intervall zwischen dem 20. und 40. Herzschlag durch das kürzeste RR-Intervall zwischen dem 5. und 25. Herzschlag nach dem Aufstehen dividiert und als dimensionsloser Ewing-30:15-Quotient ausgedrückt ⁽⁷¹⁾.

- *Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität (HRV)*

Als Parameter werden RMSSD und Variationskoeffizient angegeben. Der RMSSD repräsentiert die kurzfristigen Veränderungen der Herzfrequenz auf Basis von Schlag-zu-Schlag-Differenzen und wird in Millisekunden (ms) angegeben. Der Variationskoeffizient berechnet sich aus der Standardabweichung aller RR-Intervalle dividiert durch ihren Mittelwert und ist dimensionslos.

- *Respiratorische Sinusarrhythmie*

Zur Quantifizierung der Schwankungen der Herzfrequenz bei Ein- und Ausatmung wird die Differenz aus dem längsten und dem kürzesten RR-Intervall innerhalb eines Atemzyklus gebildet. Aus allen gemessenen Differenzen wird der Mittelwert gebildet und in Millisekunden (ms) angegeben.

- *Valsalva-Manöver*

Als Parameter zur Quantifizierung wurde der Valsalva-Quotient ausgewählt ⁽³²⁾. Er wird aus dem längsten RR-Intervall nach Ende der Expiration (Phase IV) durch das kürzeste RR-Intervall unmittelbar nach Beginn der Expiration (Phase II) berechnet und ist dimensionslos.

- *Bulbusdruck-Versuch*

Zur Quantifizierung der Auswirkungen des Bulbusdrucks auf die Herzfrequenz wurde der Bulbusdruck-Quotient verwendet. Er berechnet sich aus dem Durchschnitt der RR-Intervalle während des Bulbusdrucks dividiert mit dem Durchschnitt der RR-Intervalle im Zeitraum vor dem Bulbusdruck und ist dimensionslos.

3.3.2.2. Stressechokardiographie

Alle Aufnahmen wurden nach der Messung mit der *EchoPac-Software (GE Medical Systems)* auf PC übertragen und von zwei Kardiologen nach den Richtlinien der *American Heart Association* am Monitor ausgewertet ⁽¹⁵⁾.

Die Berechnung der Parameter erfolgte auf Basis der in Punkt 3.2.4. beschriebenen Formeln.

3.3.2.3. Barorezeptor-Sensibilität

Für jeden Probanden wurden zwischen acht und vierzehn EKG-Streifen ausgedruckt und aus jedem Streifen der Mittelwert von zehn RR-Intervallen zum Messzeitpunkt gebildet. Die RR-Intervalle wurden nach folgender Formel mit dem Blutdruck in Beziehung gesetzt:
Barorezeptorsensibilität = (Mittelwert der RR-Intervalle) : (syst. Blutdruckwerte) (25)

In einem Koordinatensystem wurden für jeden Messzeitpunkt das mittlere RR-Intervall auf der y-Achse und der systolische Blutdruckwert auf der x-Achse aufgetragen und die Regressionsgeraden ermittelt, deren Steigung Maß für die Barorezeptorsensibilität ist. Die Maßeinheit beträgt Millisekunden (Zunahme des RR-Intervalls) pro mmHg (Anstieg des systolischen Blutdrucks).

3.3.2.4. Langzeit-EKG

Aus den Aufzeichnungen wurden von der *Pathfinder 700 Software (Reynolds Medical)* folgende Parameter berechnet:

Mean-RR: Mittelwert der RR-Intervalle (in ms)

SDNN: Standardabweichung aller NN-Intervalle (in ms)

sNN50: Anzahl der NN-Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung zum vorangehenden Intervall

SDNNi: Mittelwert der Standardabweichungen aller NN-Intervalle für alle 5-Minuten-Abschnitte (in ms)

SDANN: Standardabweichung des Mittelwertes aller NN-Intervalle in allen 5-Minuten-Abschnitten (in ms)

RMSSD: Quadratwurzel des Mittelwertes aus den quadrierten Differenzen sukzessiver NN-Intervalle (in ms)

TI: Triangular Index, Flächenintegration der Verteilungskurve der NN-Intervalle, dividiert durch die Anzahl des am häufigsten vorkommenden NN-Intervalls

3.4. Statistische Analyse

Das Signifikanzniveau der Tests wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

3.4.1. Autonome Testung

Die Funktionen des autonomen Nervensystems sind im Wesentlichen abhängig vom Lebensalter. Deshalb wurden bei den Untersuchungen jeweils ein Patient und einen gesunder Proband miteinander verglichen (Matched-Pairs). Der Altersunterschied wurde auf maximal +/- 3 Jahre festgelegt. In den Grafiken lautete die Bezeichnung der fest zugeordneten Paare M1 bis M7. Für die statistische Auswertung der Messergebnisse wurde in Annahme einer Normalverteilung der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Als Nullhypothese wurde eine Gleichheit der beiden Gruppen angenommen ($H_0: \mu_P = \mu_K$).

3.4.2. Stressechokardiographie

Zum Vergleich der beiden Gruppen bei der Suprarenin-/ Isoprenalin-Stressechokardiographie wurde der ANOVA-Test in Verbindung mit einem post-hoc-Student-Newman-Keuls-Test verwendet.

3.4.3. Barorezeptor-Sensibilität

Die Steigung der Regressionsgeraden der Baroreflexsensitivität wurde ausgerechnet und die Matched-Pairs mit dem t-Test für unverbundene Stichproben statistisch verglichen.

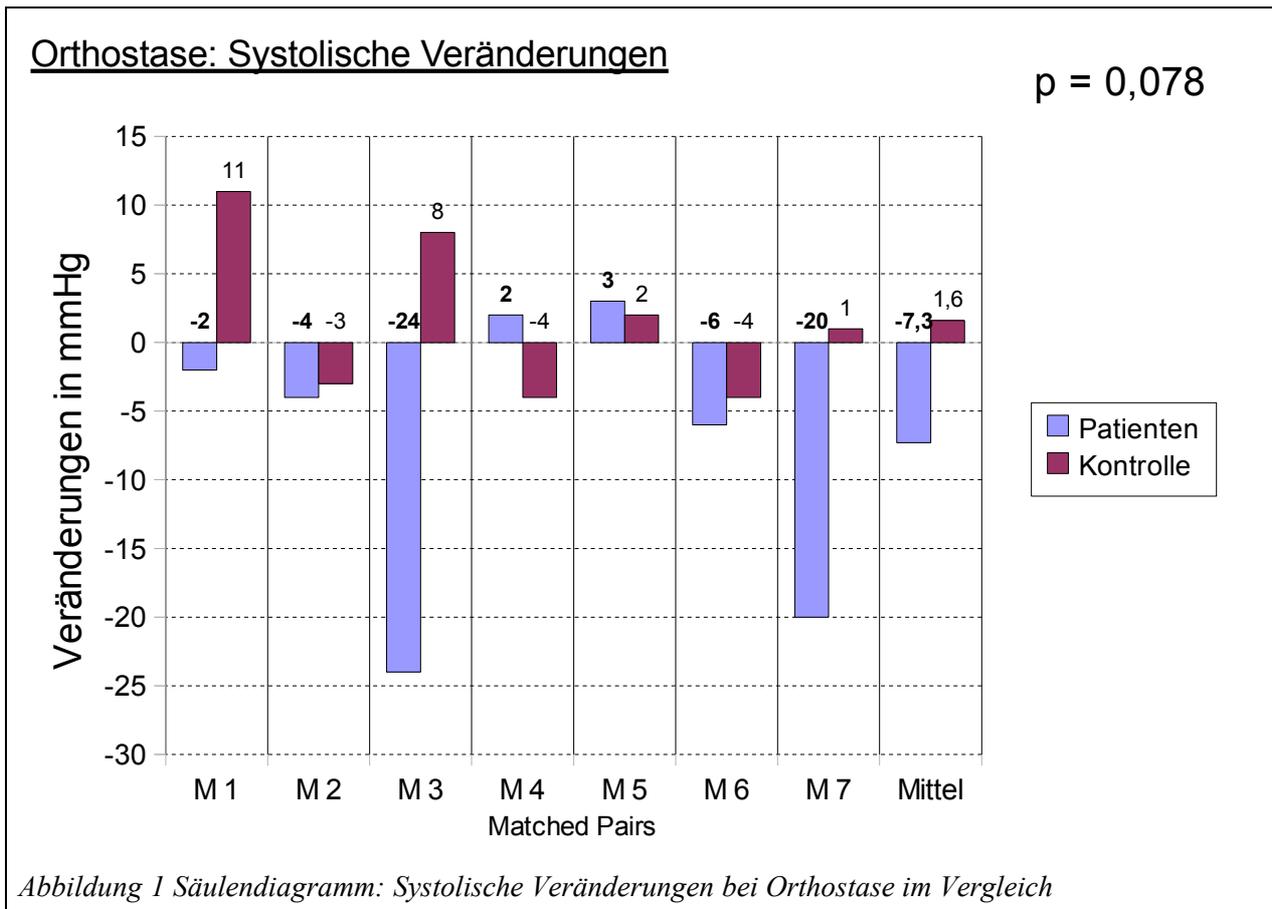
3.4.4. Langzeit-EKG

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität erfolgte mit dem t-Test für unverbundene Stich-

proben.

4. Ergebnisse

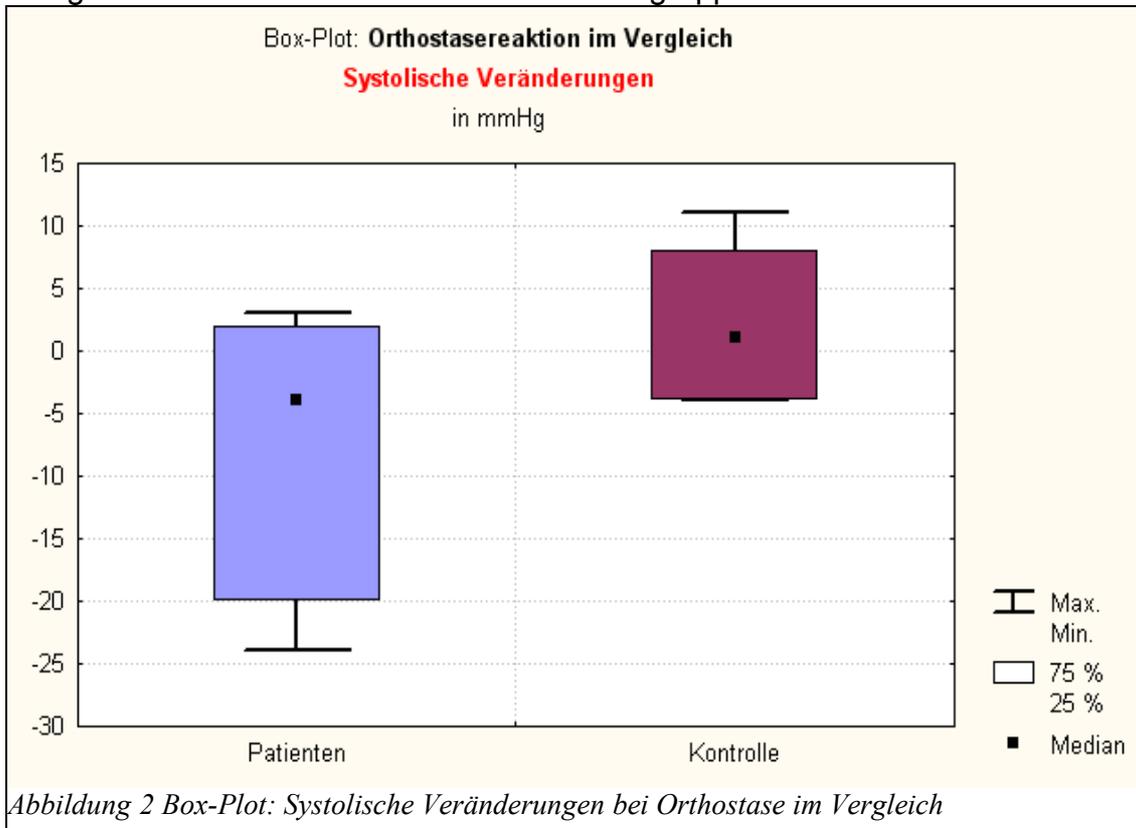
4.1. Autonome Testung



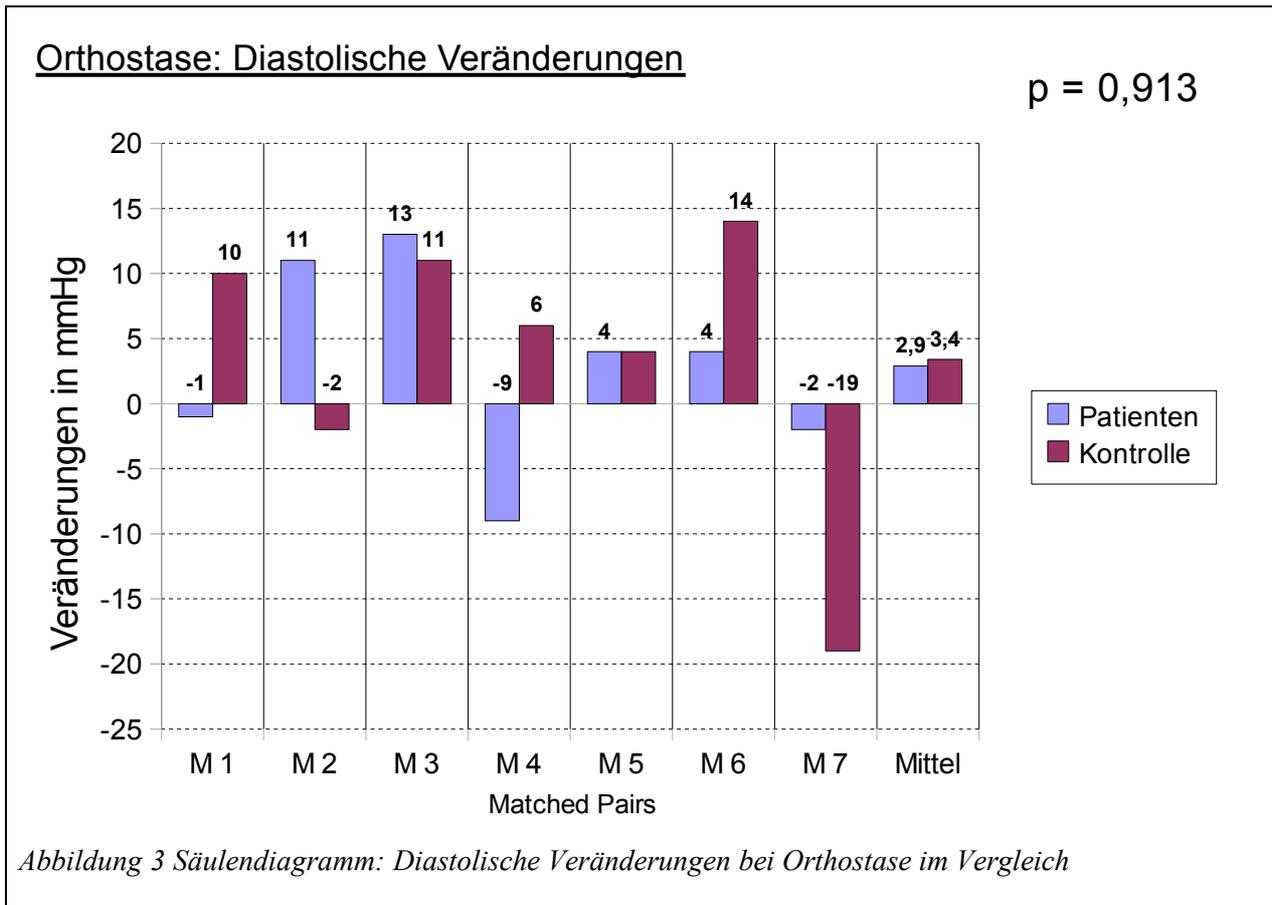
In der Patientengruppe kam es beim Orthostasetest zu einem systolischen Blutdruckabfall von 7,3 mmHg im Mittel, die Standardabweichung betrug 10,6 mmHg. In der Kontrollgruppe hingegen stieg der systolische Blutdruck im Mittel um 1,6 mmHg mit einer Standardabweichung von 6 mmHg. Bei den Paaren M3 und M7 kam es im Patientenarm zu einem massiven Blutdruckabfall. Mit 57 bzw. 55 Jahren handelte es sich um die ältesten Teilnehmer der Gruppe, die mit einer Erkrankungsdauer von 3 und 2 Jahren jedoch erst vergleichsweise kurz erkrankt waren.

Beim Vergleich der systolischen Blutdruckveränderungen zwischen den einzelnen Grup-

pen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,078$), allerdings einen Trend zu einem größeren Blutdruckabfall in der Patientengruppe.



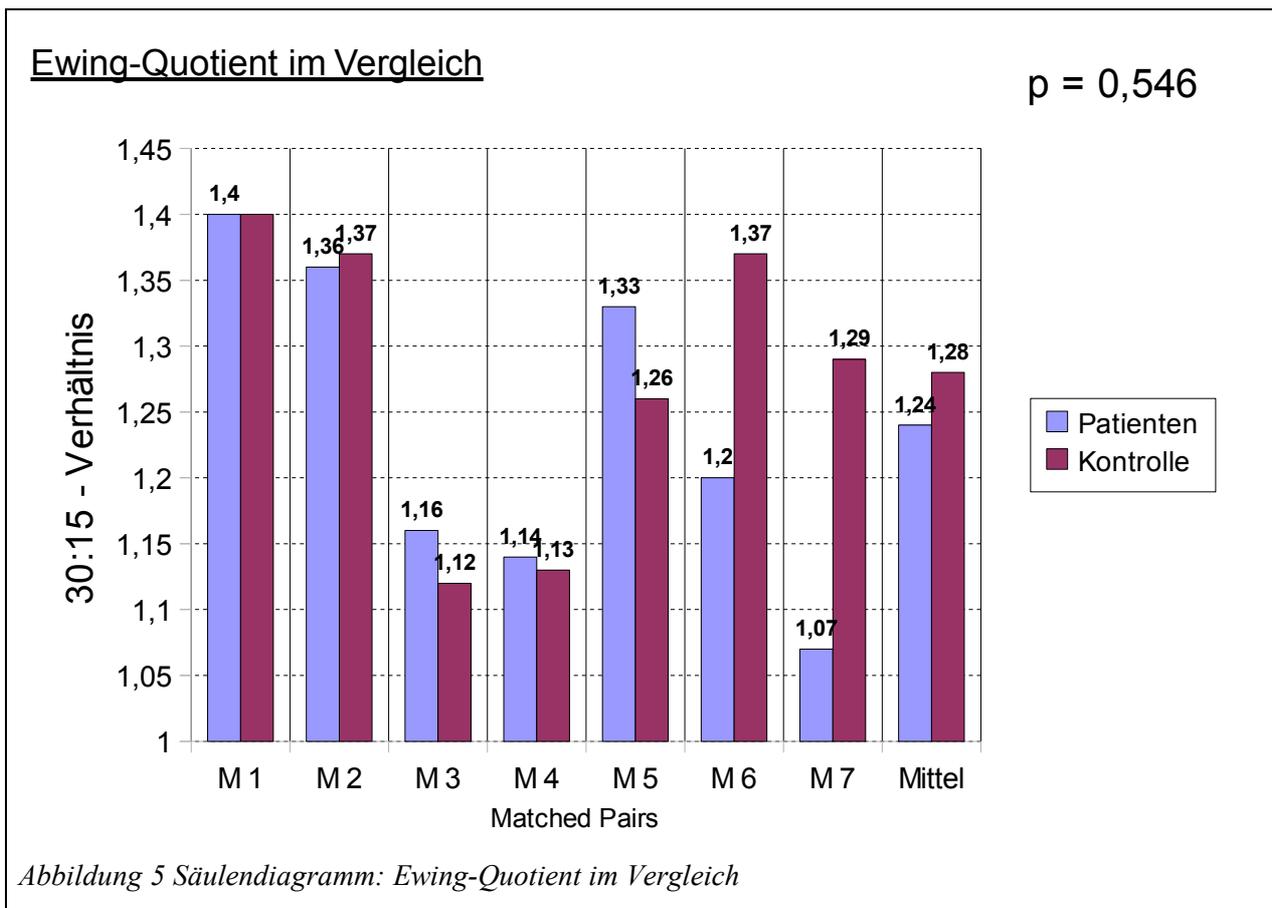
Die Patientengruppe weist eine größere Streubreite der systolischen Blutdruckveränderungen auf, d.h. die Werte zeigen größere interindividuelle Unterschiede.



Der diastolische Blutdruck in der Patientengruppe stieg im Mittel um 2,9 mmHg mit einer Standardabweichung von 7,7 mmHg, in der Kontrollgruppe stieg der diastolische Blutdruck gemittelt um 3,4 mmHg mit einer Standardabweichung von 11,2 mmHg.

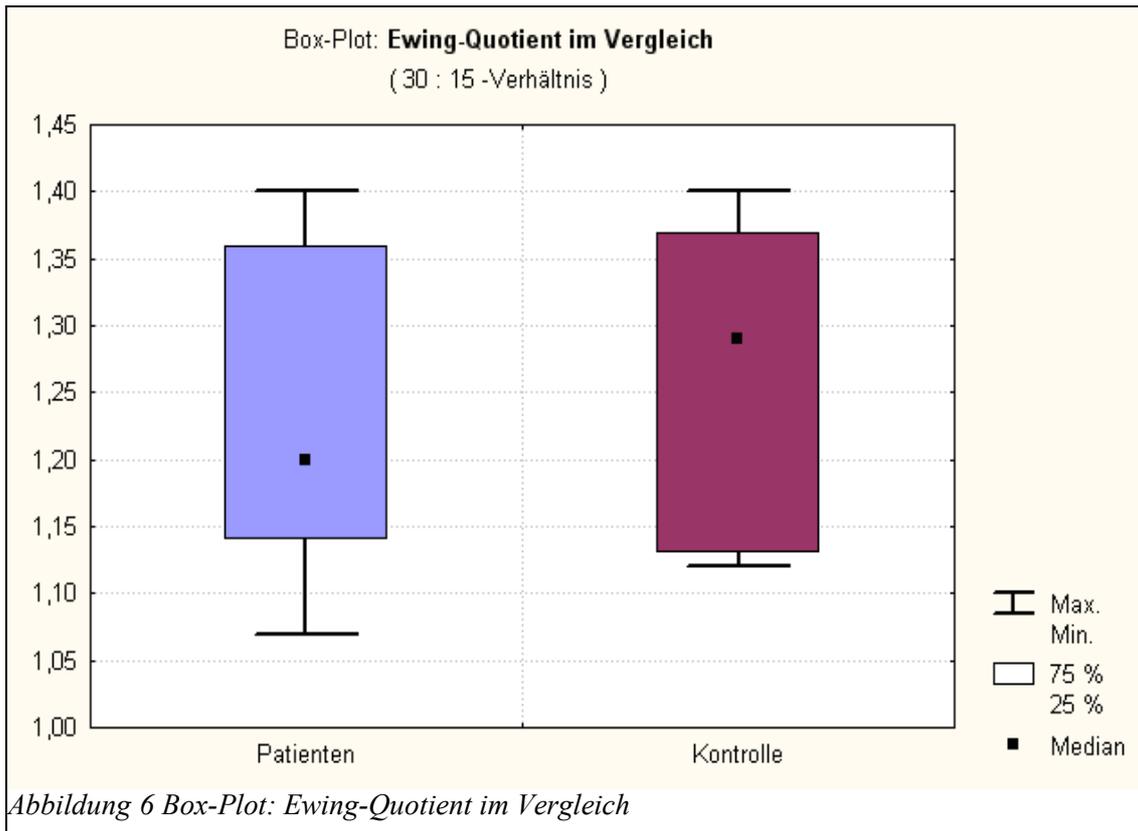
Der diastolische Blutdruckabfall der Kontrollperson im Paar M7 wurde als pathologisch gesteigert identifiziert, klinisch fanden sich während des Tests bei der Kontrollperson keine korrelierenden Orthostasebeschwerden.

Der Vergleich der diastolischen Blutdruckveränderungen zeigt mit $p = 0,913$ keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

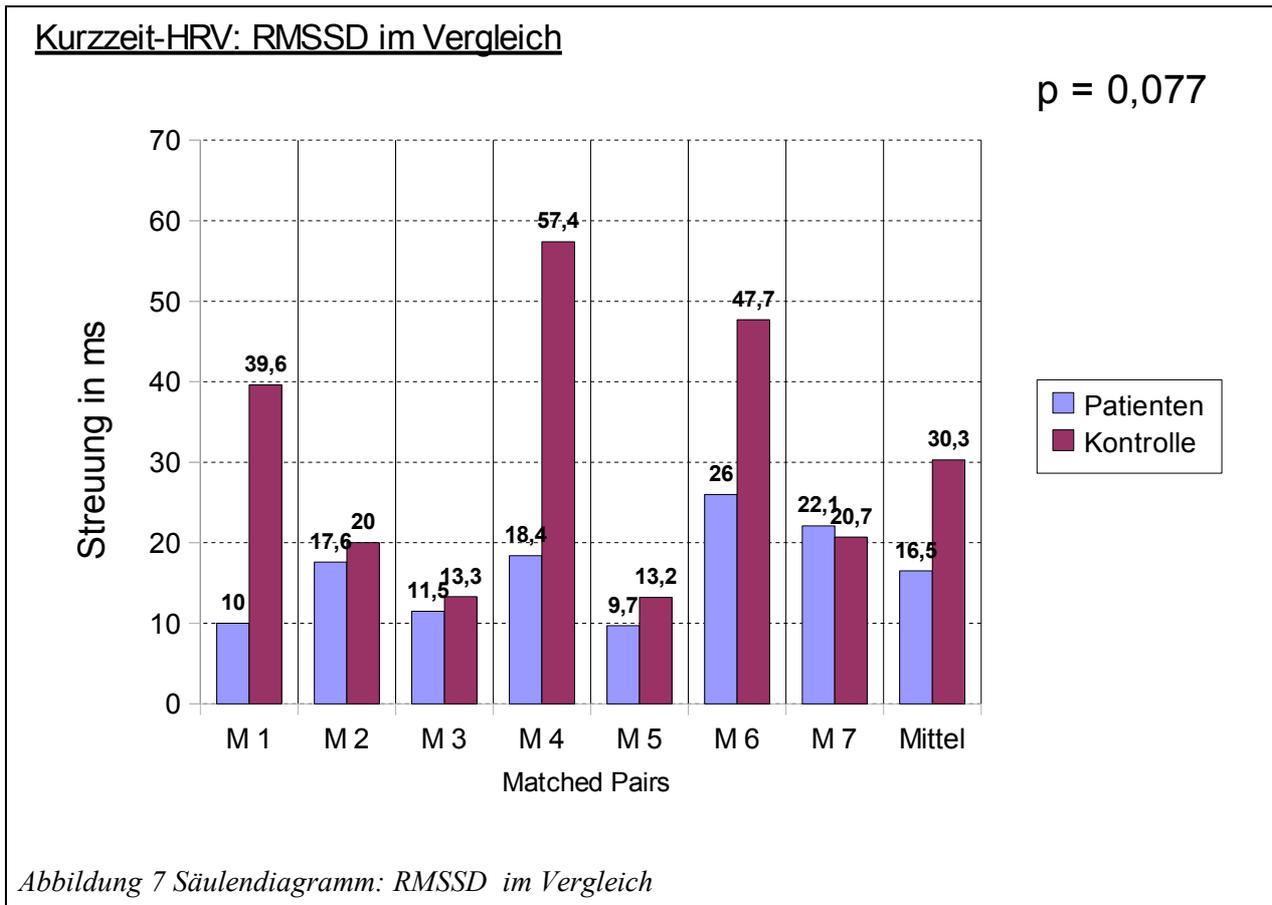


Der Ewing 30:15-Quotient betrug bei dem Patientenkollektiv im Mittel 1,24 mit einer Standardabweichung von 0,13, in der Kontrollgruppe ergab sich ein Quotient von 1,28 im Mittel, die Standardabweichung war 0,11. Es zeigten sich keine wesentlichen Ausreißer.

Der Ewing-Quotienten ergab mit $p = 0,546$ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

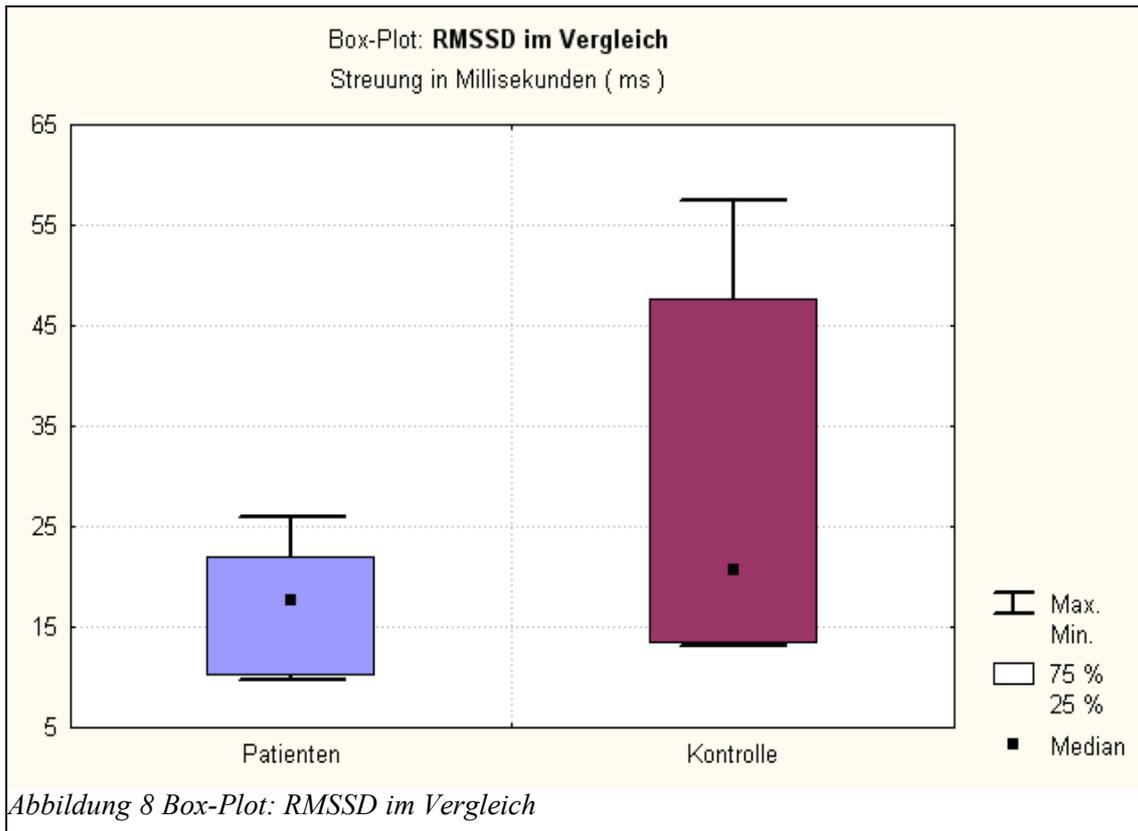


Die Streubreite der Rohwerte von Patienten- und Probandenkollektiv ist im Ewing-Test annähernd gleich groß.

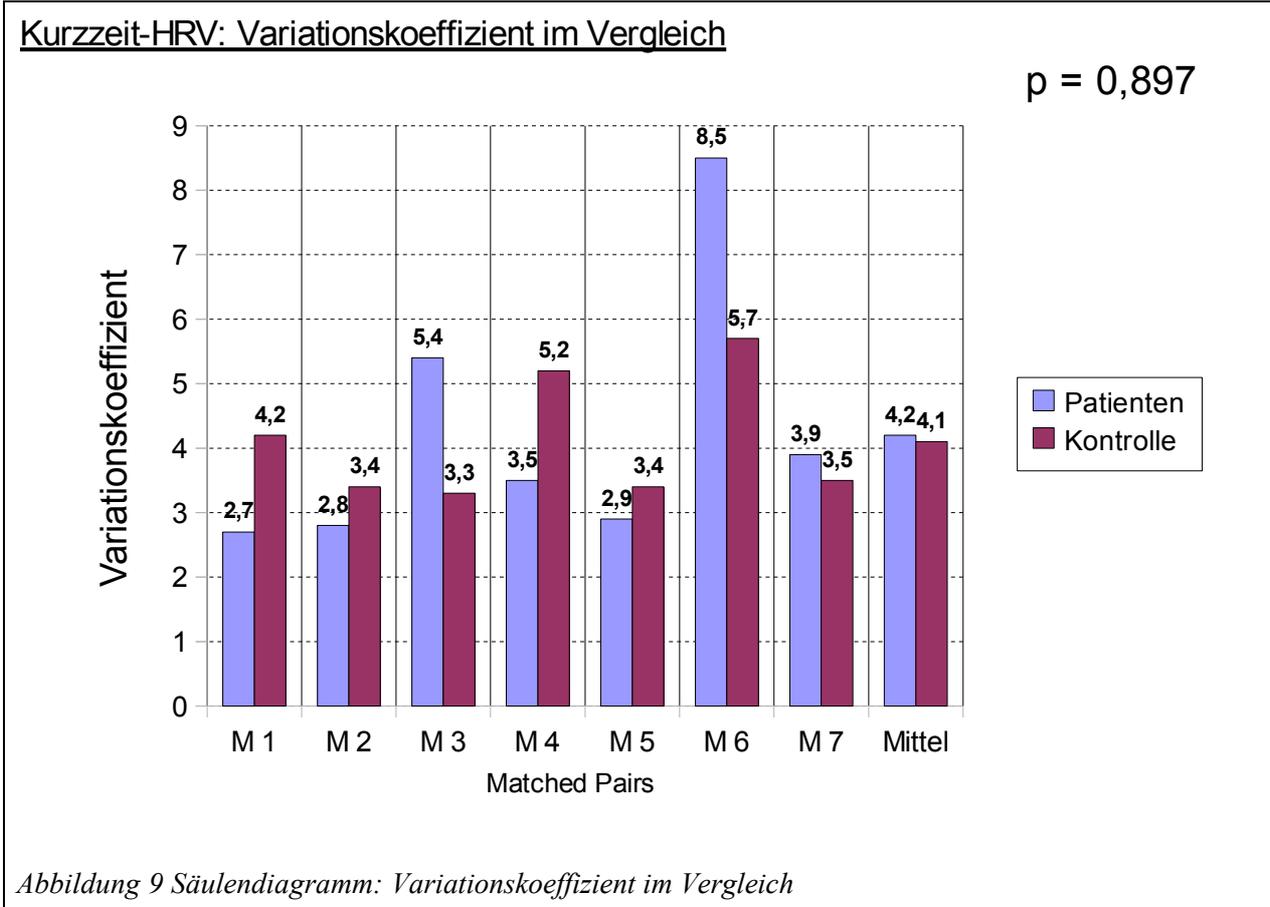


Der Mittelwert des RMSSD lag in der Patientengruppe bei 16,47 ms mit einer Standardabweichung von 6,3 ms. Bei der Kontrollgruppe zeigte sich ein Mittelwert des RMSSD von 30,28 ms mit einer Standardabweichung von 17,81 ms.

Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen zeigt sich, dass der RMSSD in der Patientengruppe tendenziell niedriger ist, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p = 0,077$).

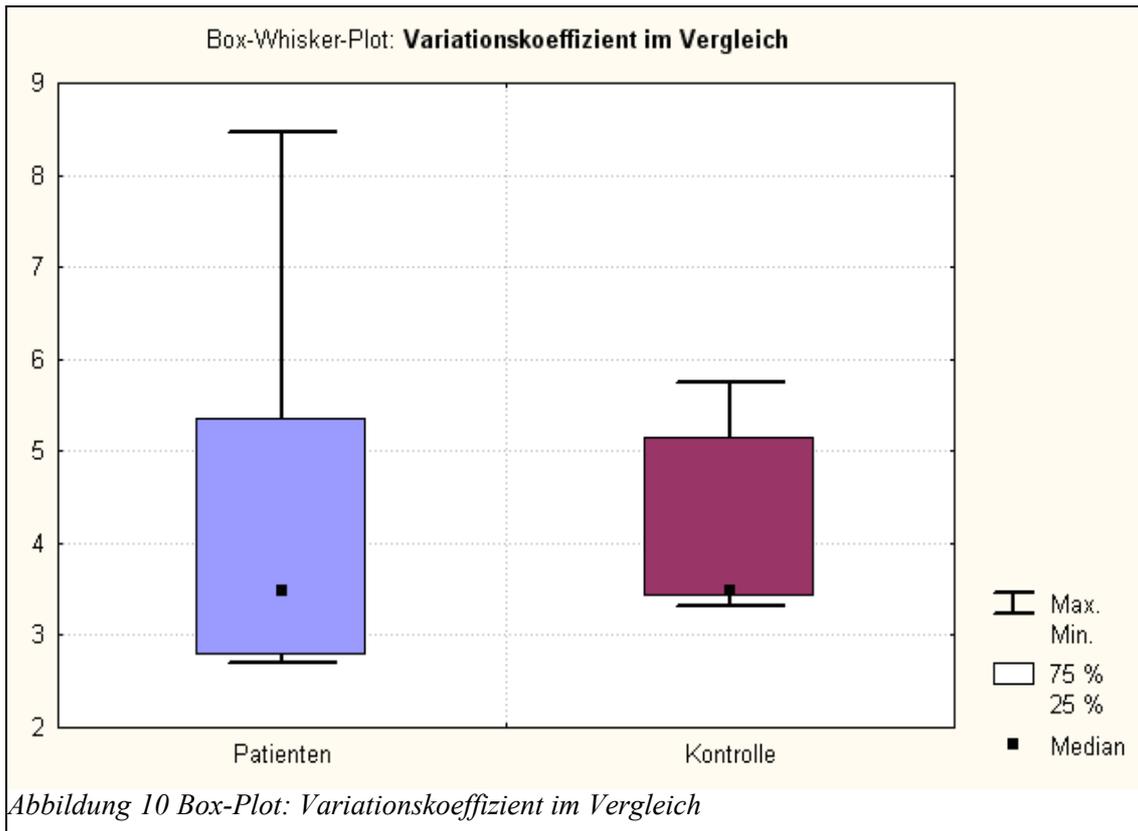


Die Streubreite der Werte sowie deren Maxima sind bei dem Kontrollkollektiv erheblich größer.

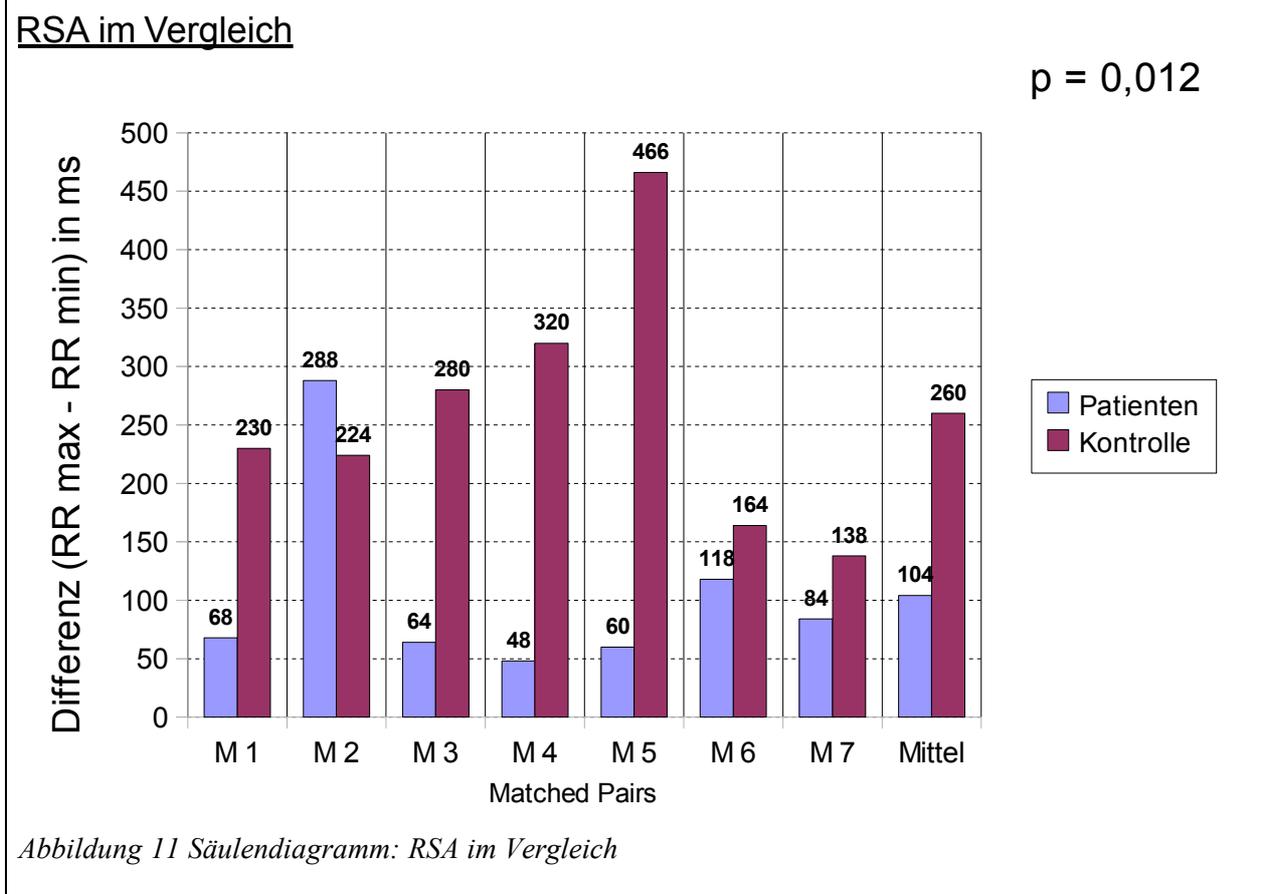


Der Variationskoeffizient bei Messung der Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität betrug bei dem Patientenkollektiv im Mittel 4,22 mit einer Standardabweichung von 2,09, im Kontrollkollektiv im Mittel 4,11 mit einer Standardabweichung von 0,98.

Im t-Test für unverbundene Stichproben fand sich mit $p = 0,897$ keine statistische Signifikanz.



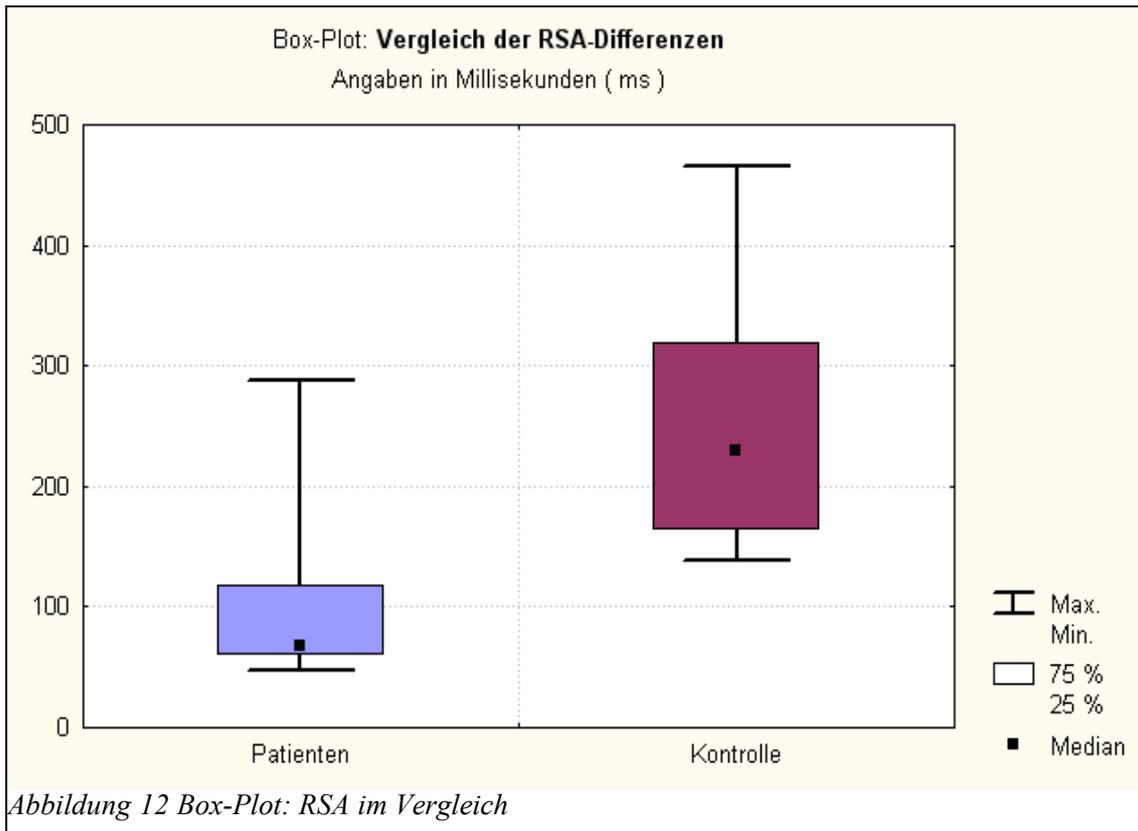
Die Streubreite der Rohwerte ist im Box-Plot in beiden Gruppen ähnlich, allerdings mit einer etwas größeren Spreizung innerhalb der Patientengruppe.



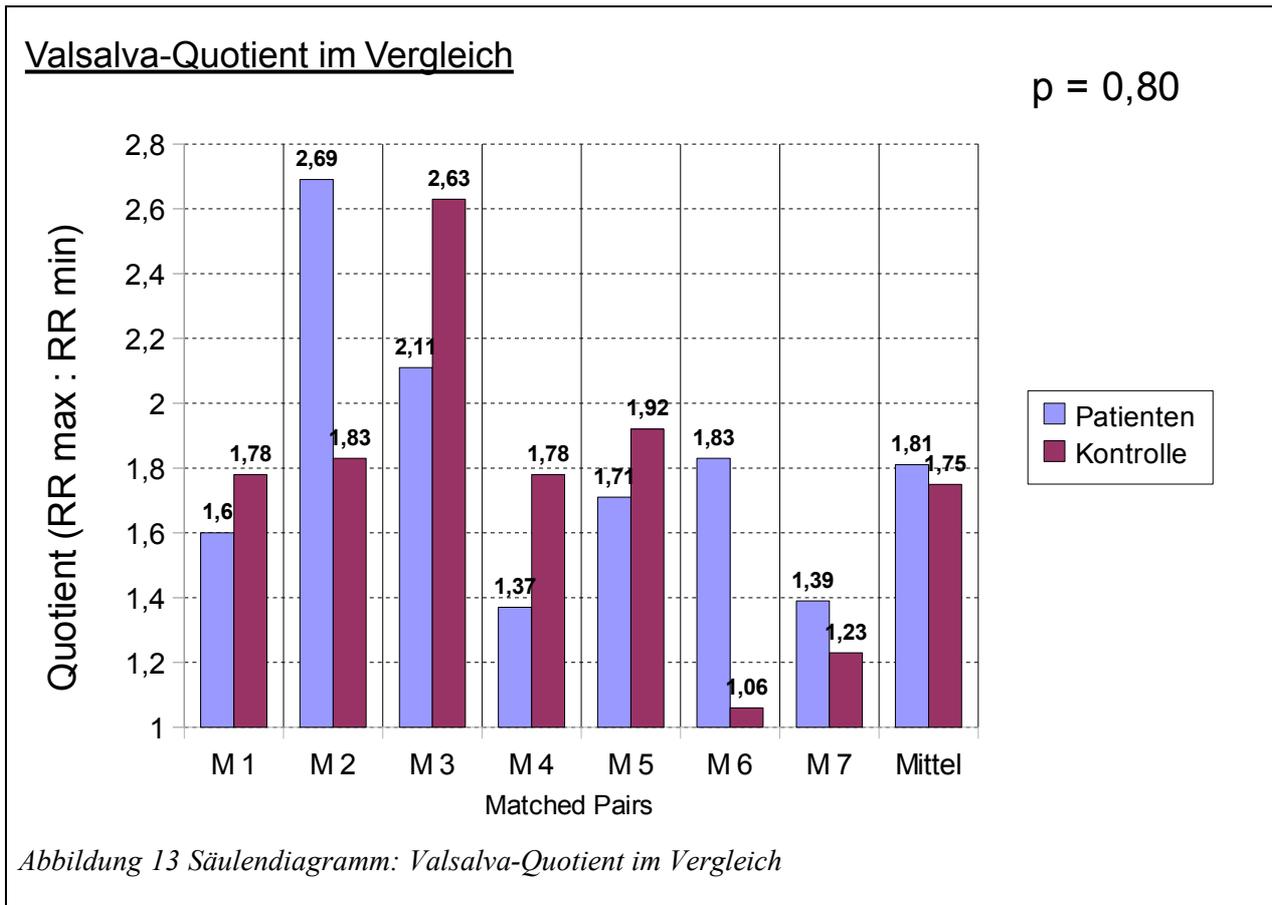
Die Schwankung der Herzfrequenz innerhalb der Patientengruppe war im Mittel 104,3 ms groß, die Standardabweichung betrug 84,1 ms. Bei der Kontrollgruppe zeigte sich eine Schwankung von im Mittel 260,3 ms, die Standardabweichung betrug 110,1 ms.

Bei dem Patienten aus Paar M2 fand sich ein Ausreißerwert von 288 ms, der mehr als dem doppelten der nächsthöheren Schwankung aus dem Patientenkollektiv entsprach.

Im Vergleich zwischen den Gruppen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu niedrigeren RSA-Werten bei der Patientengruppe ($p = 0,012$). Wenn das Paar M2 nicht in die Berechnung einbezogen wurde, zeigte sich sogar ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,003$).

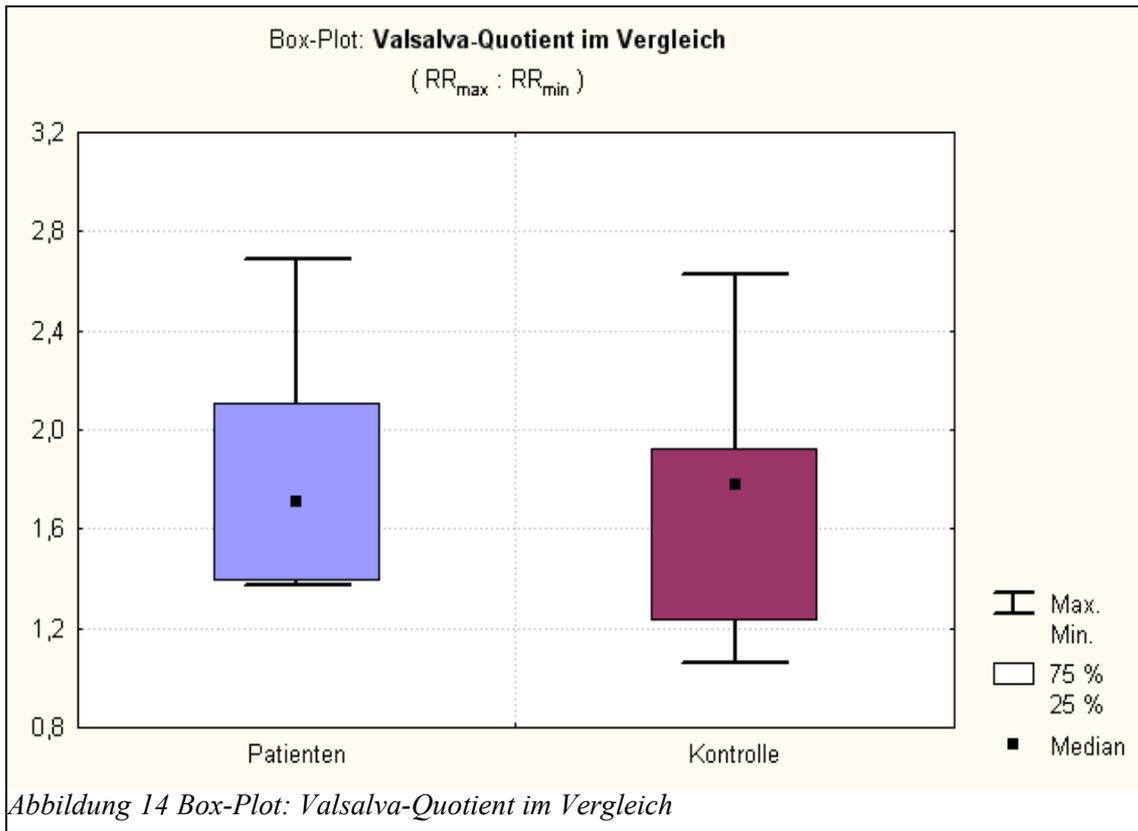


Wie im Box-Plot deutlich zu sehen, ist die Streubreite der Werte bei der Patientengruppe erheblich kleiner als im Kontrollkollektiv.

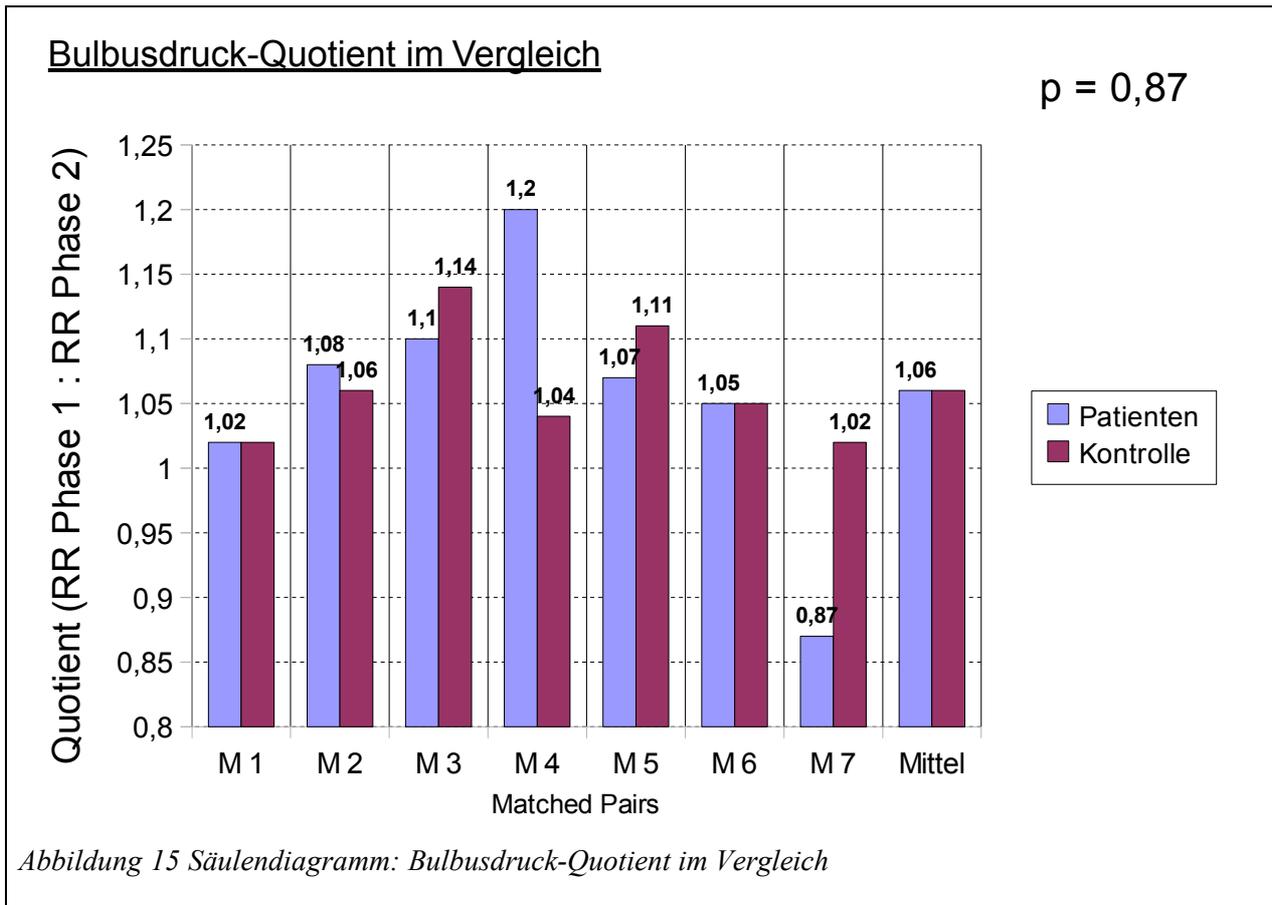


Der Valsalva-Quotient betrug beim Patientenkollektiv im Mittel 1,81 mit einer Standardabweichung von 0,46, beim Kontrollkollektiv im Mittel 1,75 mit einer Standardabweichung von 0,51.

Die Valsalva-Quotienten zeigen zwischen beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,80$).

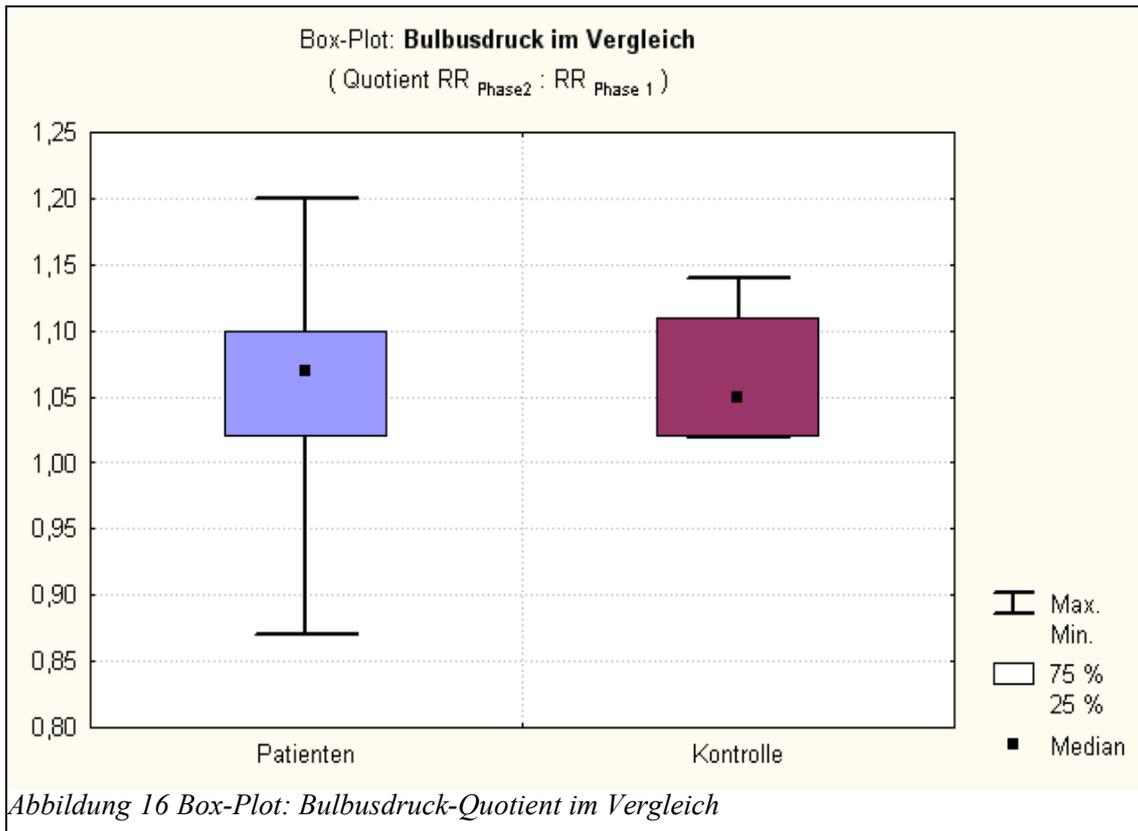


Die Streubreite der Werte in Patientengruppe und Kontrollkollektiv sind ähnlich.



Der Bulbusdruck-Quotient hatte in der Patientengruppe einen Mittelwert von 1,06, die Standardabweichung betrug 0,1. Im Kontrollkollektiv zeigte sich ein Bulbusdruck-Quotient von 1,06 im Mittel, die Standardabweichung war 0,05.

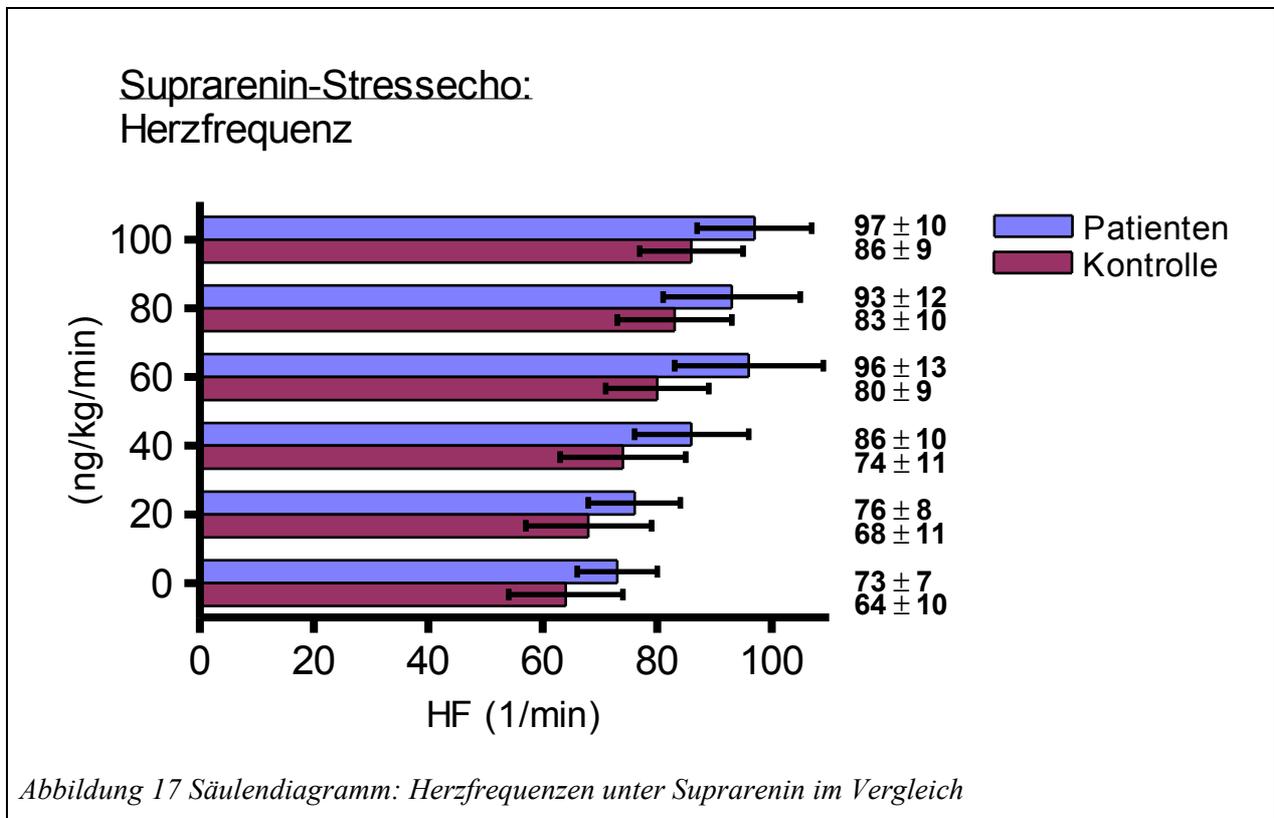
Der Bulbusdruckversuch zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,87$).



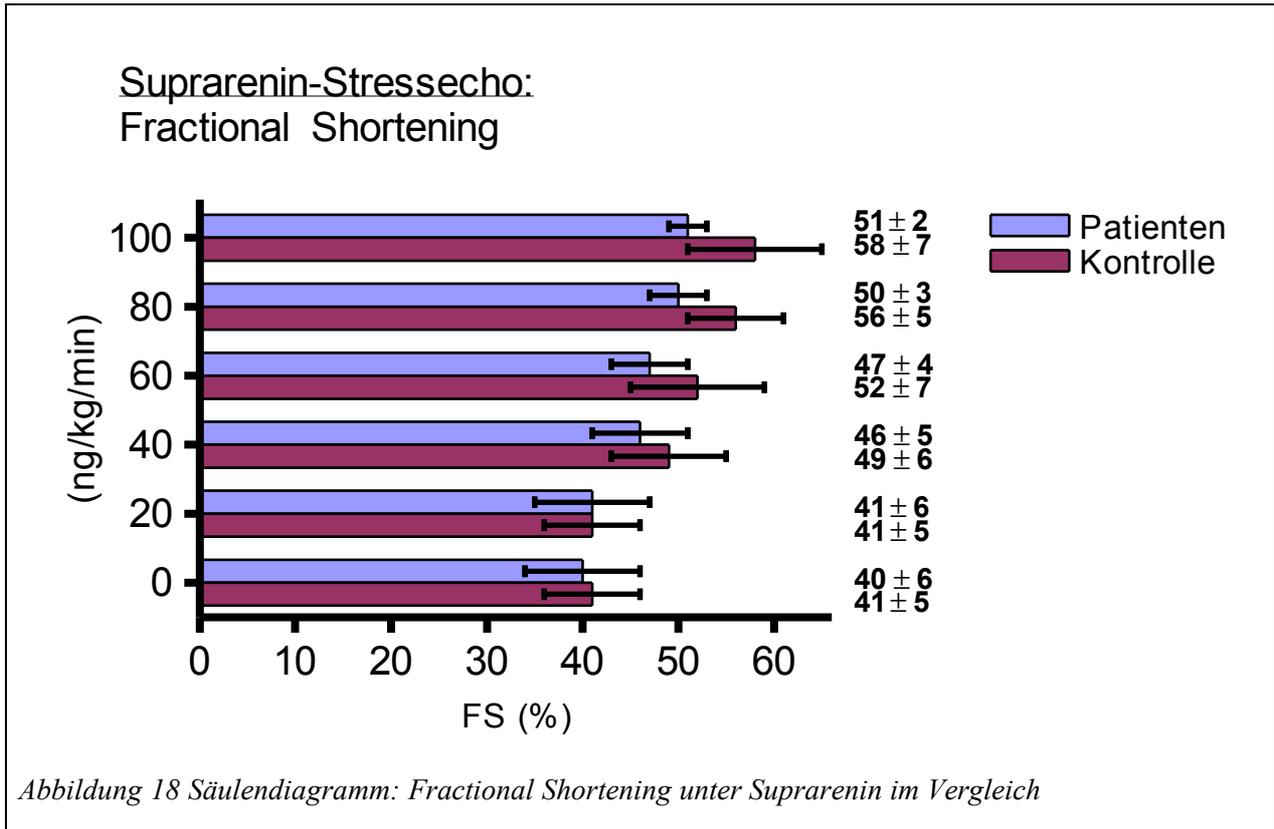
Beide Gruppen zeigen eine ähnliche Streuung der Rohwerte mit einer größeren Spreizung in der Patientengruppe.

4.2. Stressechokardiographie

4.2.2. Suprarenin-Stressechokardiographie



Im Suprarenin-Stressecho zeigten sich beim Patientenkollektiv signifikant höhere Herzfrequenzen in Ruhe und in allen weiteren Dosisstufen ($p = 0,022$).

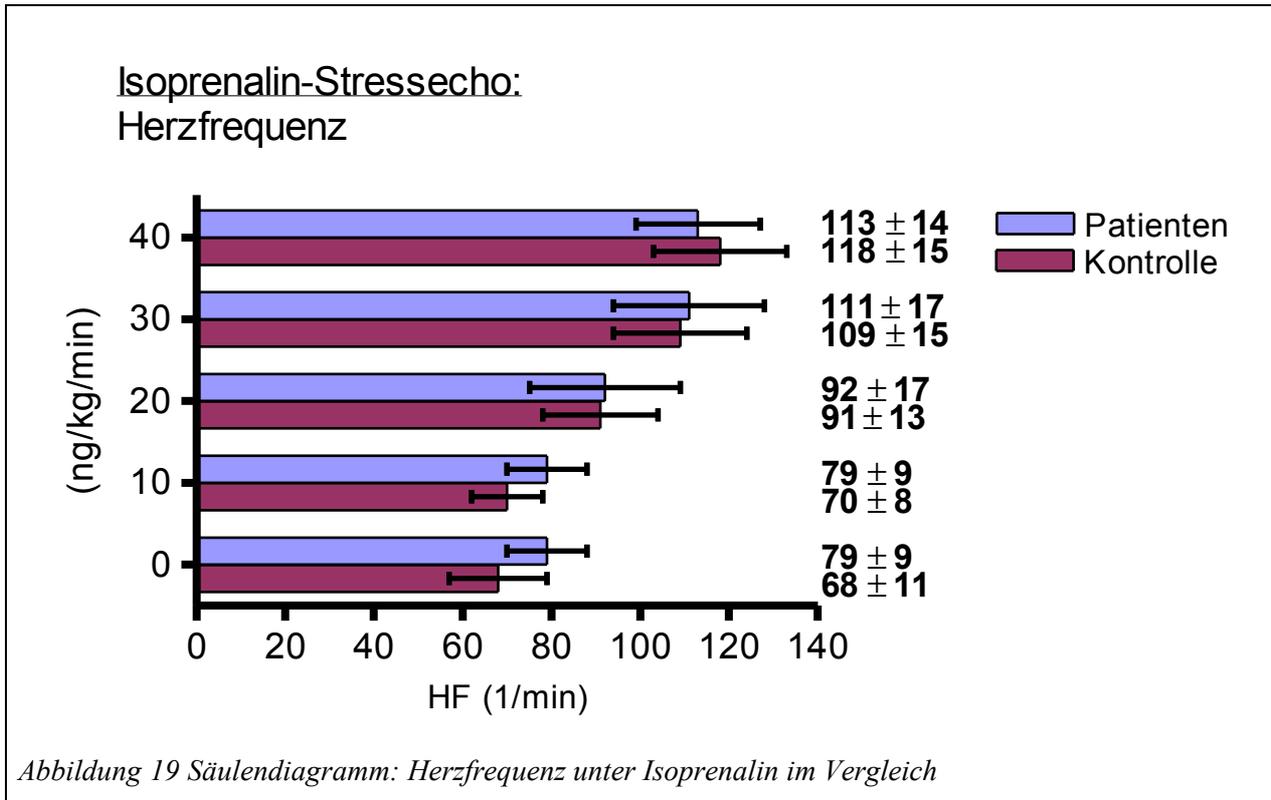


Im Fractional Shortening des Ventrikels zeigte sich eine etwas stärkere Reaktion des Kontrollkollektivs auf Suprarenin ($p = 0,086$). Die weiteren berechneten Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle).

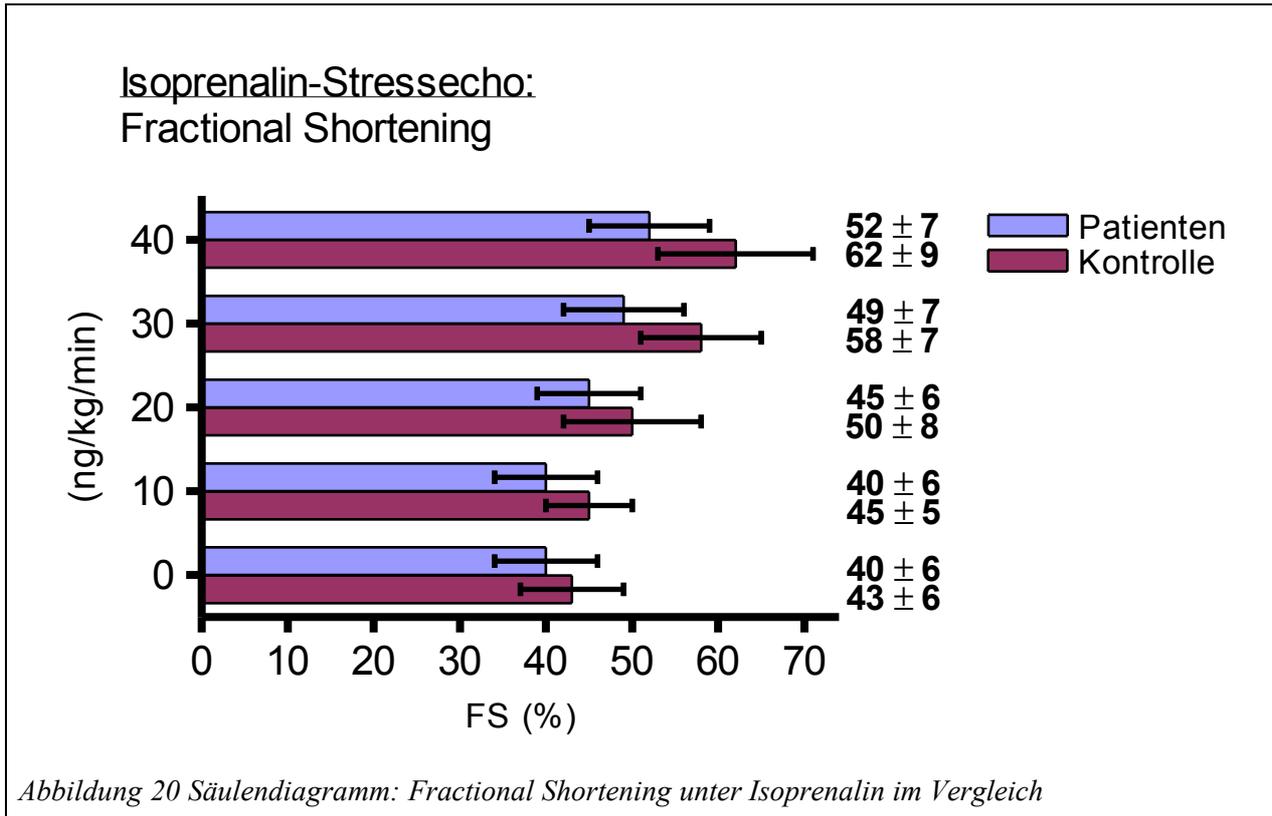
Dosisstufe (ng/kg/min)	VCF (1/s)		VCFc (1/s)		CO (m/min)		SVR(mmHgmin/m)	
	Parkinson	Kontrolle	Parkinson	Kontrolle	Parkinson	Kontrolle	Parkinson	Kontrolle
0	1,35±0,22	1,32±0,16	1,22±0,16	1,28±0,15	18,52±3,4	15,79±3,3	4,42±0,85	5,09±1,34
20	1,41±0,24	1,31±0,16	1,25±0,18	1,23±0,12	19,01±3,2	17,81±3,0	4,47±0,97	4,13±0,51
40	1,67±0,32	1,58±0,28	1,40±0,27	1,42±0,16	24,25±4,5	22,09±2,9	3,61±0,34	3,49±0,45
60	1,77±0,22	1,74±0,34	1,40±0,13	1,51±0,21	27,63±3,0	24,38±4,9	2,96±0,41	3,22±0,56
80	1,89±0,14	1,92±0,33	1,52±0,05	1,63±0,19	27,81±1,8	26,91±4,4	2,86±0,33	2,94±0,46
100	1,95±0,16	2,05±0,38	1,53±0,08	1,71±0,24	29,14±3,1	27,80±4,1	2,84±0,29	2,71±0,49
p-Wert	0,908		0,145		0,244		0,903	

Tabelle 1: Stressechokardiographie: Veränderung der Parameter unter Suprarenin-Stimulation

4.2.3. Isoprenalin-Stressechokardiographie



Im Gegensatz zu Suprarenin zeigte sich kein eindeutiger Trend ($p = 0,493$). Das Patientenkollektiv neigte zu höheren Ruhe-Herzfrequenzen und zu einer geringeren Reaktion auf die Gabe von Isoprenalin.

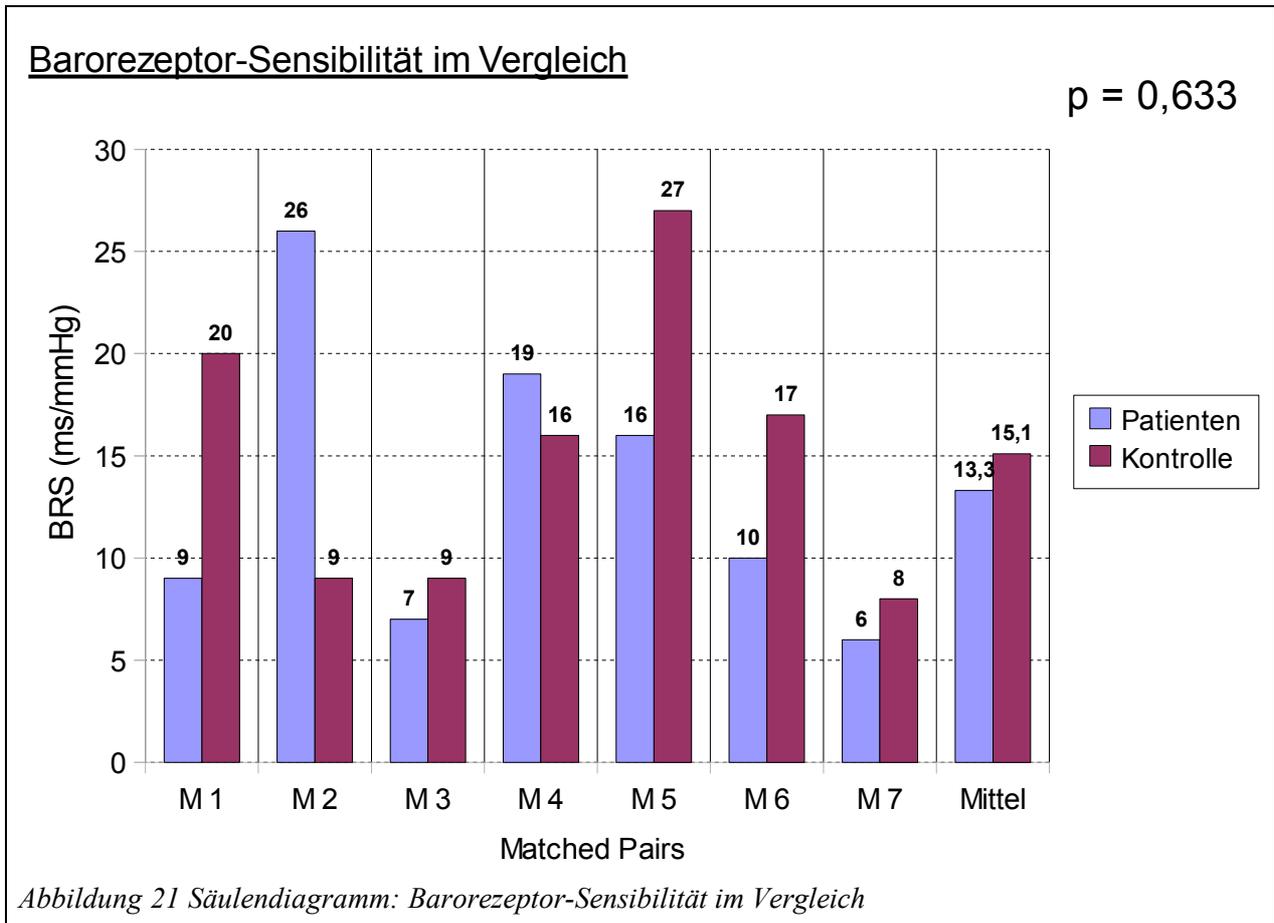


In der Kontrollgruppe zeigte sich eine Steigerung des Fractional Shortening auf Isoprenalin ohne statistische Signifikanz ($p = 0,053$). Die weiteren berechneten Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle).

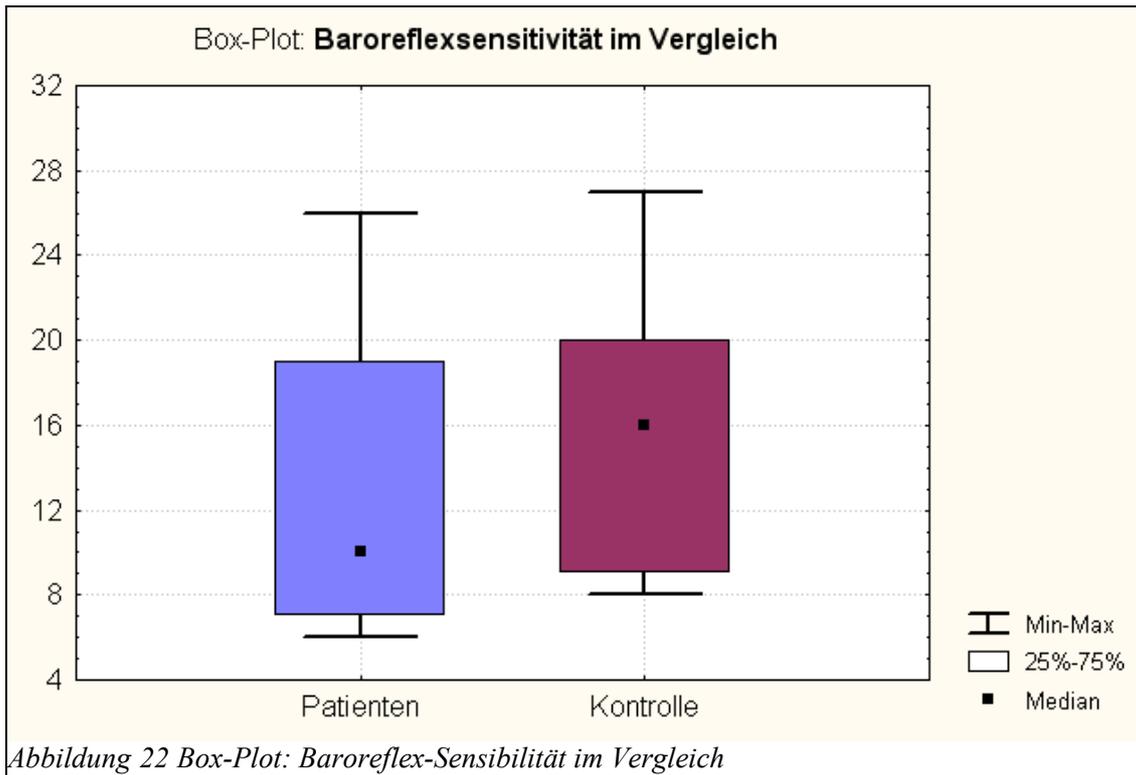
Dosisstufe (ng/kg/min)	VCF (1/s)		VCFc (1/s)		CO (m/min)		SVR(mmHgmin/m)	
	Parkinson	Kontrolle	Parkinson	Kontrolle	Parkinson	Kontrolle	Parkinson	Kontrolle
0	1,48±0,27	1,45±0,24	1,29±0,21	1,35±0,16	19,16±3,6	16,65±4,1	4,27±0,81	4,90±1,15
10	1,53±0,32	1,49±0,21	1,32±0,24	1,38±0,12	18,38±4,6	17,73±3,5	4,45±1,16	4,39±1,0
20	1,74±0,35	1,83±0,36	1,40±0,24	1,49±1,0	24,20±5,2	27,31±5,6	3,11±1,02	2,85±0,85
30	2,16±0,46	2,39±0,41	1,59±0,29	1,77±0,25	32,16±5,4	36,32±8,2	2,27±0,51	2,12±0,70
40	2,30±0,41	2,66±0,52	1,68±0,29	1,89±0,27	32,27±3,2	43,34±9,6	2,15±0,18	1,76±0,51
P-Wert	0,486		0,303		0,183		0,817	

Tabelle 2: Stressechokardiographie: Veränderung der Parameter unter Isoprenalin-Stimulation

4.3. Barorezeptor-Sensibilität

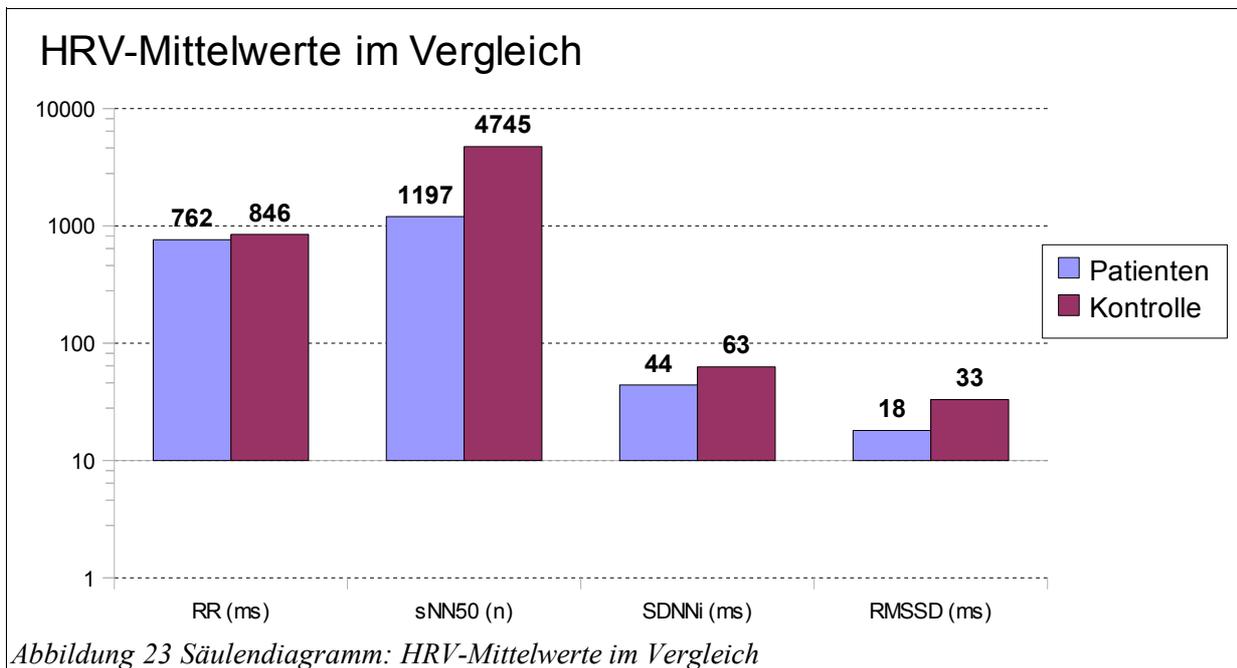


Bei der Patientengruppe zeigte sich ein Mittelwert der Barorezeptor-Sensibilität von 13,3 ms/mmHg, die Standardabweichung betrug 7,3. Bei der Patientengruppe war der Mittelwert der Barorezeptor-Sensibilität 15,1ms/mmHg, die Standardabweichung betrug 7,0.



Der Vergleich der Barorezeptor-Sensibilität konnte keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen zeigen ($p = 0,633$).

4.4. Langzeit-EKG



Von den untersuchten HRV-Parametern zeigen Mean-RR, sNN50, SDNNi und RMSSD eine deutliche statistische Signifikanz (siehe Tabelle). Die übrigen Werte waren nicht signifikant verändert.

	Mean-RR (ms)	sNN50 (n)	SDNNi (ms)	RMSSD (ms)	SDANN (ms)	SDNN (ms)	TI
Patienten	762±49	1197±1000	44±8	18±6	121±26	129±24	35±5
Kontrolle	846±59	4745±2738	63±10	33±11	116±19	135±18	38±7
p-Wert	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 3: Langzeit-EKG: HRV-Parameter in der Übersicht

4.5. Zusammenfassung aller Ergebnisse

Als statistisch signifikante Unterschiede der Gruppen ergaben sich

- in der autonomen Testung eine verminderte Modulation der respiratorischen Sinusarrhythmie in der Patientengruppe ($p = 0,012$)
- in der Stressechokardiographie höhere Herzfrequenzen in Ruhe und unter Suprarenin-Stimulation bei der Patientengruppe ($p = 0,022$)
- im Langzeit-EKG höhere Herzfrequenzen im Messzeitraum ($p < 0,05$) sowie eine hochsignifikant geringere Modulation der Schlag-zu-Schlag-Varianzen (sNN50, SDNNi, RMSSD, jeweils $p < 0,01$) in der Patientengruppe

Weitere Ergebnisse der Untersuchungen waren

in der autonomen Testung

- trendmäßig stärkerer systolischer Blutdruckabfall bei Orthostase ($p = 0,078$) sowie trendmäßig verminderte Schlag-zu-Schlag-Varianz der Herzfrequenz (RMSSD, $p = 0,077$) jeweils in der Patientengruppe
- keine Unterschiede der Gruppen bei Ewing-, Valsalva- und Bulbusdruck-Quotient sowie beim Variationskoeffizient

in der Stressechokardiographie

- keine Unterschiede der Herzfrequenzen bei Stimulation mit Isoprenalin
- keine Unterschiede der Gruppen bezüglich Inotropie und Herzleistung (FS, VCF, VCFc, CO, SVR) unter Suprarenin und Isoprenalin

in der Messung der Barorezeptor-Sensibilität

- keine Unterschiede im Ansprechen des Barorezeptors auf Stimulation mit Phenylephrin im Vergleich der Gruppen

im Langzeit-EKG

- keine Unterschiede der Gruppen bei den Parametern SDANN, SDNN, TI

5. Diskussion

Der Anlass dieser Studie war, die auf den Untersuchungen von BRAAK basierende Vermutung einer frühen funktionellen Schädigung des ANS zu überprüfen und das Ausmaß der parasympathischen Beteiligung zu evaluieren.

Bevor im Kapitel 5.2 die Ergebnisse der Studie unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur diskutiert werden, soll im folgenden Abschnitt auf den Einfluss der Methodik eingegangen werden.

5.1. Diskussion der Methodik

5.1.1. Die autonome Testung als Messinstrument

Das in unserer Studie verwendete Testprotokoll von sechs Untertests im non-invasiven Teil der Untersuchungen stellt eine Spezialuntersuchung dar, die sich in dieser Form nur mit Hilfe eines entsprechenden Messplatzes durchführen lässt. Sie bleibt damit Spezialabteilungen oder -ambulanzen in Kliniken der Maximalversorgung vorenthalten. Einige Teile der Tests lassen sich in modifizierter Form allerdings auch ohne größeren technischen Aufwand durchführen.

Die grundsätzlich einfachste Form einer autonomen Testung stellt der Schellong-Test dar, der als Bedside-Untersuchung häufig Verwendung findet. Der Schellong-Test als Screening-Untersuchung auf autonome Störungen, z.B. bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen, kann bei pathologischem Ergebnis weitere Untersuchungen nach sich ziehen, z.B. mit dem Kipptisch. In Anlehnung an unsere Untersuchungen entspricht der Schellong-Test am ehesten dem Orthostase-Test.

Die Messung der Herzfrequenzvariabilität als Teiluntersuchung unserer Tests ist ebenfalls eine in der Inneren Medizin bekannte diagnostische Methode, da viele Programme zur Auswertung eines 24-Stunden-EKGs die Möglichkeit der Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse bieten. Spezielle internistische Indikationen zur Herzfrequenzanalyse sind zum Beispiel die Evaluierung von autonomen Schädigungen bei Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz sowie im Rahmen der Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod bei Post-Infarkt-Patienten. Eine Verfügbarkeit besteht oft auch in kleineren Kliniken und Arztpraxen, auch wenn diese Unterfunktionen der EKG-Programme nicht routinemäßig genutzt werden.

Als non-invasive Untersuchungsmethode birgt die autonome Testung grundsätzlich keine

Gefahren für die Probanden und ist bei Bedarf beliebig oft wiederholbar. Der Zeitaufwand für das in unserer Studie verwendete Testprotokoll beträgt ca. 90 Minuten unter Berücksichtigung einer ausreichend langen Ruheperiode vor den Untersuchungen. Die Tests können unter dem Aspekt der Einsparung ärztlicher Arbeitskraft im Prinzip auch durch geschultes, nicht-ärztliches Personal durchgeführt werden. Bei dem von uns verwendeten *Messplatz zur Funktionsdiagnostik des ANS* der Fa. Schwarzer kann die Datenauswertung und Ergebnisinterpretation automatisch erfolgen, ebenso werden gegebenenfalls normierte Standardwerte eines Vergleichskollektivs angegeben. Die Ergebnisse werden anhand einer Patienten-Identifikationsnummer gespeichert und sind somit bei Verlaufsuntersuchungen schnell verfügbar. Die Kosten der Untersuchung belaufen sich auf die anfallenden Anschaffungs- und Unterhaltungskosten des Messplatzes sowie auf die Personalkosten des Untersuchers, die Kosten der Verbrauchsmaterialien wie z.B. EKG-Elektroden oder Mundstücke für die respiratorischen Tests betragen nur wenige Cents. Die autonome Testung erfüllt damit viele Voraussetzungen, die sie als Untersuchungsmethode interessant für Querschnittsuntersuchungen eines größeren Patientenkollektivs machen.

Als weiterer Vorteil der autonomen Testung ist festzuhalten, dass - im Gegensatz zu den ebenfalls angewendeten nuklearmedizinischen Verfahren - nicht der Umweg über eine Bildgebung in Form von Markierung und Darstellung einzelner Strukturen gewählt wird, sondern eine direkte Funktionsprüfung des biologischen Regelkreises mit den Komponenten Rezeptor - Prozessor - Effektor in einem sehr engen klinischen Bezug stattfindet. Entgegen dieser vielen Vorteile gilt jedoch insbesondere die Retest-Reliabilität der Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse als gering und anfällig für intra- und interindividuelle Varianzen; sie lässt sich jedoch durch strikt gleichförmige Untersuchungsabläufe verbessern (47,52). Im direkten Vergleich zeigte sich in unserer Untersuchung allerdings eine hohe Korrelation des RMSSD zwischen der fünfminütigen Aufzeichnung in der autonomen Testung und der 24-stündigen Holter-EKG-Aufzeichnung (Patienten 16,5 vs. 18 ms, Kontrollen 30,3 vs. 33 ms).

5.1.2. Auswahl der Probanden

In dieser Studie wurden sieben Parkinsonpatienten und sieben gesunde Kontrollpersonen bezüglich des Auftretens von autonomen Fehlfunktionen untersucht. Neben den tatsächlich bestehenden Unterschieden zwischen den beiden Gruppen kommen vor allem innerhalb der Patientengruppe strukturelle Inhomogenitäten zum Tragen, die im Folgenden diskutiert werden sollen. Zwar wurde versucht, die individuellen Abweichungen durch Auswahl der Patienten nach klinischen Gesichtspunkten (Hoehn & Yahr-Score 1–1,5) und bei der Auswertung durch die Bildung von Matched-Pairs gering zu halten, dennoch lassen sich Unterschiede mit einer mögliche Auswirkung auf die Messergebnisse identifizieren:

- In unserer Studie wurde mit einer relativ geringen Fallzahl von nur sieben Matched-Pairs gearbeitet. Die statistische Auswertung ist bei einer geringen Fallzahl naturgemäß anfälliger für inter- und intraindividuelle Varianzen.
- Es fanden sich erhebliche Unterschiede bei der medikamentösen Dauertherapie, deren Langzeitwirkungen trotz eines an den Halbwertszeiten orientierten Absetzens nicht genauer quantifizierbar waren. Während drei Patienten wegen körperlicher Beeinträchtigungen im Arbeitsleben bereits eine Dreifach-Kombination erhielten, benötigte ein Patient noch überhaupt keine medikamentöse Therapie.
- Die individuelle Erkrankungsdauer der Patienten variierte von zwei bis acht Jahren und damit um 400%.
- Das Pausieren der Parkinson-Medikation (für einen Teil der Patienten erstmals nach Jahren der Pharmakotherapie) mag einen erheblichen psychischen und physischen Stress dargestellt haben, der eine sympathikotone Reaktion zur Folge gehabt haben kann. Die Folgen einer solchen Reaktion sind mit vertretbarem Aufwand nicht objektiv zu erfassen.
- Zwei der teilnehmenden Parkinsonpatienten waren mit einer Dauer von zwei Jahren erst vergleichsweise kurz erkrankt. Es fanden bei diesen Patienten keine Nachuntersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt statt, um ein eventuelles Parkinson-Plus-Syndrom (z.B. Multisystematrophie) zu identifizieren, was einen nachträglichen Studienausschluss zur Folge gehabt hätte.
- Eine zerebrale Bildgebung war bis zum Untersuchungszeitpunkt erst bei sechs von sieben Patienten erfolgt. Der Ausschluss eines symptomatischen Parkinson-Syndroms fehlte somit bei einem Probanden.

- Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus der Datenbank der Neurologischen Universitätsklinik des Saarlandes. Es ist anzunehmen, dass therapeutisch komplexere Fälle an einer Klinik der Maximalversorgung mit Parkinson-Spezialambulanz statistisch überrepräsentiert sind und die Patientengruppe somit eine Vor-Selektionierung aufwies.

Eine weitere, nicht systematisch miterfasste Variable ist der individuelle körperliche Trainingszustand aller Probanden. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass bereits leichtes regelmäßiges Training einen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität im Sinne einer Verstärkung des parasympathischen Einflusses hat, wobei die Parameter SDNN, sNN50 und das Low-Frequency-Band eine deutliche Steigerung der Schlag-zu-Schlag-Variabilität erfuhren ^(46,49,50). In dem Anamnesegespräch vor den Untersuchungen wurden die Parkinsonpatienten zwar bezüglich ihrer körperlichen Aktivitäten befragt, diese Angaben wurden jedoch nicht quantifiziert und fanden daher keinen Eingang in die Studienergebnisse. Drei der sieben Patienten erklärten, regelmäßig körperlich aktiv zu sein (Walking, Schwimmen, Physio-/Ergotherapie), zum Teil schon seit der Jugendzeit, zum Teil auch erst seit Diagnosestellung der Parkinsonerkrankung. Ein anderer Proband gab hingegen an, sich wegen degenerativer Veränderungen der Kniegelenke seit Jahren nur noch eingeschränkt belasten zu können und keinen Sport zu treiben. Denkbar wäre daher, dass ein Teil der Veränderungen innerhalb der Parkinsongruppe auf diesen von der Grunderkrankung teilweise oder gänzlich unabhängigen Faktor zurückzuführen ist. Bei den Vorbereitungen unserer Studie war interessanterweise festzustellen, dass in keiner der durchgesehenen Untersuchungen und Studien, die das Thema „Fehlfunktionen des ANS bei M. Parkinson“ behandelten, auf diesen unter Umständen maßgeblich ausschlaggebenden Punkt eingegangen wurde.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Autonome Testung

In der Messung der respiratorischen Arrhythmie waren die Schwankungen der Herzfrequenzen, respektive der RR-Intervalle, in der Patientengruppe mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,012$ deutlich kleiner als in der Kontrollgruppe. Anders ausgedrückt war die Herzfrequenz in der Patientengruppe „starrer“ und wurde weniger durch die Atmung beeinflusst.

Bereits 1847 beschrieb LUDWIG ⁽³³⁾ das Phänomen der durch die Respiration ausgelösten Herzfrequenzänderungen. Als Ursache der physiologischen respiratorischen Sinusarrhythmie werden heutzutage zwei Hauptmechanismen diskutiert: Zum einen haben respiratorische Zentren im Hirnstamm einen direkten Einfluss auf die Entladungsfrequenz des Sinusknotens. Zu Beginn der Ausatmung kommt es dabei zu einer Steigerung der neuronalen Aktivität im Bereich des Vagusnervs, was zu einer Verlangsamung der Sinusknotenfrequenz führt. Zum anderen existiert eine direkte Rückkopplung zwischen pulmonalen Dehnungsrezeptoren und dem Sinusknoten, die über marklose C-Fasern bei Einatmung eine Vagolyse vermitteln und so zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz führen. Neben diesen beiden Hauptmechanismen existieren vermutlich noch weitere Regelkreise über Chemorezeptoren, deren Einfluss aber deutlich kleiner zu sein scheint und die mit größerer Trägheit reagieren ⁽⁷⁰⁾. Die Variabilität der respiratorischen Arrhythmie wird im Allgemeinen als Maß für den parasympathischen Einfluss auf das kardiovaskuläre System gesehen ⁽⁶⁴⁾.

In der verminderten Modulation der respiratorischen Sinusarrhythmie findet sich somit ein Hinweis für eine funktionell relevante, parasympathisch vermittelte Fehlfunktion des ANS. Dieses Ergebnis wird gestützt durch die Resultate aus dem Orthostase-Test mit einem trendmäßig verstärkten Abfall des systolischen Blutdrucks sowie in der verminderten Schlag-zu-Schlag-Varianz (RMSSD) der Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität, die ebenfalls einer Dysfunktion des Parasympathikus zuzuordnen sind. In diesem Punkt lassen sich unsere Forschungsergebnisse gut mit denen der neuropathologischen Untersuchungen von BRAAK ⁽¹⁰⁾ in Einklang bringen.

Im Gegensatz dazu zeigten sich bei den anderen von uns gemessenen Parametern (Valsalva-, Ewing- und Bulbusdruck-Quotient), die ebenfalls den parasympathischen Anteil des ANS vertreten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Hier

decken sich unsere Resultate zum Teil mit den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahr 2000 von HAAPANIEMI *et al.* ⁽²³⁾, in der RMSSD und RSA, nicht aber der Valsalva-Quotient in einer Gruppe von Parkinsonpatienten signifikant erniedrigt war.

Eine pathophysiologische Erklärung zu den Differenzen zwischen den Tests gibt es unseres Wissens nach bisher nicht. Denkbar wäre, dass die parasympathischen Funktionen nicht in einem großen, zusammenhängenden Netzwerk arbeiten, sondern durchaus selbstständig in getrennten Regionen ihre Funktion ausführen. Das hieße, dass in der Anfangsphase der Parkinsonerkrankung bei Schädigung eines einzelnen funktionell relevanten Regelkreises möglicherweise andere Regionen noch unberührt blieben, und eine solche isolierte Störung nicht der Ausfall des gesamten Systems bedeuten muss. Hierzu ist anzumerken, dass es bisher nicht untersucht worden ist, ob es eine Assoziation bestimmter Funktionsparameter zu einer umschriebenen anatomischen Struktur gibt. Ob nun die Regionen, die die respiratorische Sinusarrhythmie steuern, eine besondere Vulnerabilität bei der Parkinsonerkrankung aufweisen, bleibt daher spekulativ und ist auch aus den Ergebnissen von BRAAK nicht abzuleiten.

Weiterhin muss angemerkt werden, dass die autonome Testung zwar den Vorteil einer Prüfung des gesamten biologischen Regelkreises aus Rezeptor, Prozessor und Effektor hat, aber auch einen Nachteil mit sich bringt: Der präzise Schädigungsort (afferente Leitungsbahn, Kerngebiet, efferente Leitungsbahn) ist aus dem Endergebnis nicht ersichtlich. In der weiterführenden Literatur und in thematisch ähnlichen Studien finden sich keine Informationen, die eine weitere lokalisatorische Eingrenzung erlauben würden.

Im Orthostase-Test, der als einziger Funktionstest eine Betonung auf den sympathischen Schenkel des ANS legt, fielen im Vergleich der Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Auch der Variationskoeffizient als gemischter Repräsentant für beide Anteile des ANS ergab keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen, so dass sich eine frühzeitige sympathische Schädigung durch die autonome Testung nicht darstellen lässt. Diese Ergebnisse zeigen eine Übereinstimmung mit nuklearmedizinischen Untersuchungen, in denen SATOH *et al.* nachweisen konnten, dass Parkinsonpatienten im Stadium Hoehn & Yahr II szintigraphisch eine verminderte Aufnahme von MIBG in kardiale sympathische Nervenendigungen aufwiesen, während Patienten im Stadium I, wie in unserer Studie rekrutiert, noch keine Veränderungen des Speichermusters zeigten ⁽⁵³⁾.

Anhand unserer Ergebnisse in der autonomen Testung lässt sich zusammenfassend sagen, dass es Hinweise für eine Beeinträchtigung des Parasympathikus gibt, die sich

allerdings nicht in allen Funktionstests widerspiegelt. Im Bereich des sympathischen Schenkels des ANS fanden wir in diesem Untersuchungsteil keinen Beweis für eine funktionell wirksame Denervierung.

5.2.2. Stressechokardiographie

Wir fanden in der Parkinsonpatienten-Gruppe in Ruhe und in allen Suprarenin-Dosisstufen eine signifikant erhöhte Herzfrequenz, während die übrigen Parameter (FS, VCF, VCFc, CO, SVR) statistisch nicht repräsentativ verändert waren. In der Isoprenalin-Echokardiographie ergaben sich keine Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. Unseres Wissens ist dies die erste Studie, die diese beiden Katecholamine zur funktionellen Untersuchung der autonomen Denervierung bei der Parkinsonerkrankung verwendete.

Suprarenin wird beim Gesunden durch Endozytose präsynaptisch wieder aufgenommen und daher ständig aus dem synaptischen Spalt entfernt. Bei einer Störung des präsynaptischen Re-Uptakes, wie es zum Beispiel bei Herztransplantierten beobachtet wurde, kommt es zu einer Akkumulation von Suprarenin im synaptischen Spalt und damit zu einer verstärkten postsynaptischen Rezeptorstimulation, die sich je nach Rezeptortyp unterschiedlich klinisch manifestieren kann. Dagegen zeigt sich bei Isoprenalin, das keinem synaptischen Uptake unterliegt, eine identische Reaktion von Herztransplantierten und Gesunden, da die Konzentration im synaptischen Spalt nicht durch Endozytosevorgänge beeinflusst wird. Über dieses Erklärungsmodell ließe sich die erhöhte Herzfrequenz der Patientengruppe als ein Störung der präsynaptischen Membran sympathischer Neurone mit vermindertem Suprarenin-Re-Uptake interpretieren. Diese Aussage muss allerdings mit Vorsicht getroffen werden, da es Differenzen zu den Vergleichsdaten aus den Herztransplantierten-Studien gibt. So fand sich dort vor allem bei den Parametern der Inotropie eine verstärkte Suprarenin-Antwort ⁽⁶⁹⁾, die sich in unseren Untersuchungen nicht zeigen ließ. Man hätte es bei der Parkinsonerkrankung also mit einer isolierten, die Chronotropie betreffenden Störung zu tun, deren pathophysiologische Plausibilität weiter zu überprüfen sein wird. Bei einem solchen Erklärungsmodell bliebe unter anderem der Einfluss des Parasympathikus unberücksichtigt, der bei Parkinsonpatienten - in Anlehnung an die Ergebnisse von BRAAK - eine zentralnervöse Schädigung erfährt, während es im Gegensatz dazu bei Herztransplantierten nur zu einer

möglicherweise reversiblen lokalen Schädigung von peripheren vagalen Nervenfasern durch die Operation kommt. Eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Herztransplantierten und Parkinsonpatienten scheint also nur bedingt gegeben zu sein.

Ein weiteres mögliches Erklärungsmodell liefert die Studie von VON SCHEIDT ⁽⁶⁸⁾ aus dem Jahr 1992: In einer Gruppe aus 13 Probanden fand sich (vor und nach Gabe von Atropin) bei Stimulation mit Isoprenalin zwar eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz unter Parasympathikusblockade, allerdings keine Veränderung der Inotropie, gemessen am Fractional Shortening. Diese Ergebnisse deuten auf einen generell fehlenden hemmenden Einfluss des Parasympathikus auf die Inotropie hin, da sonst nach Atropingabe auch eine Erhöhung der Schlagkraft zu erwarten gewesen wäre. Übertragen auf die Gruppe der Parkinsonpatienten ließen sich über dieses Modell auch die von uns gefundenen Veränderungen (erhöhte Ruhe- sowie Stimulationsherzfrequenz bei fehlenden Veränderungen der Inotropie im Vergleich zum Kontrollkollektiv) über eine parasymphatische Schädigung erklären.

Auffällig war auch, dass es bei den Parkinsonpatienten noch vor Medikamentengabe zu einer relativen Erhöhung der Herzfrequenzen kam, wobei mit einem Spektrum von 59 - 79 Schlägen pro Minute jedoch nicht die klinischen Kriterien einer Tachycardie erfüllt wurden. Neben den oben genannten Gründen ist in diesem Zusammenhang allerdings auch ein manifester Selektionseffekt bei der Probandenauswahl als Ursache denkbar, da wir in unserer Studie als Kontrollkollektiv medizinisches Personal der Universitätskliniken rekrutierten. Es erscheint möglich, dass die Probanden wegen ihrer medizinischen Vorbildung „gelassener“ auf die bevorstehenden Untersuchungen reagierten und daher weniger endogene Stresshormone ausschütteten. Dagegen wurden die Parkinsonpatienten im Rahmen der Studie mit ihnen bisher unbekanntem Untersuchungsmethoden konfrontiert, waren mit den technischen Abläufen weniger vertraut und zeigten außerdem ein „gespannteres“ Interesse an den Untersuchungsergebnissen. Des Weiteren wurde, wie oben bereits beschrieben, die Untersuchung für die Patientengruppe im Medikamentenentzug durchgeführt. Es ist denkbar, dass die erhöhte basale Herzfrequenz Folge einer sympathikotonen Stressreaktion mit einer vermehrten endogenen Suprarenin-Ausschüttung aufgrund von Aufregung und Anspannung war. Allerdings würde auch das endogene Suprarenin im Falle einer sympathischen Schädigung dem gestörten präsynaptischen Re-Uptake unterliegen und zu einer vermehrten postsynaptischen Stimulation führen.

Dass es tatsächlich schon im Anfangsstadium der Parkinsonerkrankung zu einer messbaren Änderung der sympathischen Nervendichte am Herzen kommt, konnte erst vor kurzem von SPIEGEL *et al.* ⁽⁵⁹⁾ durch mediastinale MIBG-Szintigraphien gezeigt werden. Seine Forschungsgruppe untersuchte 57 Patienten im Stadium I nach Hoehn & Yahr und fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen verminderter MIBG-Aufnahme und den Symptomen Hypokinese und Rigor, während das Symptom Tremor mit keinem signifikant veränderten MIBG-Aufnahmemuster korrelierte. Diese Ergebnisse deuten wegweisend auf das Vorhandensein von unterschiedlichen Befallsmustern des ANS bei den einzelnen Parkinson-Subgruppen hin. Eine Einordnung der Patienten nach dem Hoehn & Yahr-Score scheint also einen viel geringeren prädiktiven Charakter bezüglich des Auftretens autonomer Störungen zu haben als eine Klassifikation entsprechend des klinischen Phänotyps. Hierzu lässt sich kritisch anmerken, dass es in der unter 5.2.1. erwähnten Studie von SATOH ⁽⁵³⁾ keine Berücksichtigung der motorischen Symptome gab, was auch die Differenzen der Studienergebnisse erklären könnte.

Warum sich die von SPIEGEL bei der MIBG-Szintigraphie gefundenen Ergebnisse in unserer Gruppe nur eingeschränkt zeigen ließen, muss offen bleiben. Vielleicht besitzen die noch verbleibenden kardialen sympathischen Nervenendigungen im Sinne einer Redundanz noch genügend Kapazität, um die Defizite durch den progredienten Nervenfaserverlust längere Zeit funktionell auszugleichen.

5.2.3. Barorezeptor-Sensibilität

In unseren Untersuchungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Barorezeptor-Sensibilität zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Steigung der Regressionsgeraden in der Patienten-Gruppe entsprach außerdem mit $13,3 \pm 7,3$ ms/mmHg dem in der Literatur beschriebenen Wert einer Kontrollpopulation von 13–18 ms/mmHg ^(12,18).

Trotz der Differenzen zur autonomen Testung müssen die Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Obwohl die Veränderung der Herzfrequenz überwiegend als Ausdruck des parasympathischen Teils des Baroreflexes gesehen wird ⁽⁵⁷⁾, wird eine geringe Mitbeteiligung des sympathischen Schenkels in der Literatur nicht ausgeschlossen ⁽²⁷⁾. Durch die pharmakologische Anhebung des Blutdrucks kommt es zu einer Barorezeptor-vermittelten Verlangsamung des Herzschlags, die in Bezug auf das Erregungsleitungs- und -bildungssystem des Herzens einer Dämpfung des Sympathikus und einer Aktivierung des Parasympathikus entspricht. Das Endergebnis der Untersuchung stellt also

letztendlich ein Produkt der beiden Faktoren Sympathikus und Parasympathikus dar, das keine genauen Rückschlüsse mehr auf den Einfluss jedes einzelnen Summanden zulässt. Gerade wenn es sich nur um geringe Funktionsunterschiede handelt, wie sich aus den Ergebnissen der autonomen Testung schließen lässt, können gleichläufige Aktivitätsänderungen der beider Schenkel, also zum Beispiel ein gleichzeitiger Abfall der sympathischen und parasympathischen Aktivität, ein noch normales Ergebnis hervorbringen. Auch wenn diese Vermutungen rein hypothetisch sind, sollte in zukünftigen Untersuchungen die pharmakologische Testung des Baroreflexes mit einer größeren Fallzahl erneut durchgeführt werden, damit individuelle Einflussfaktoren weniger zum Tragen kommen.

5.2.4. Langzeit-EKG

Für die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität im 24-Stunden-Verlauf wurden die Probanden mit einem ambulanten Langzeit-EKG ausgerüstet und aufgefordert, ihren täglichen Aktivitäten unverändert nachzugehen. In unserer Studie zeigten sich SDNNi, RMSSD und sNN50 in der Patientengruppe signifikant reduziert, darüber hinaus war die durchschnittliche Herzfrequenz erhöht. Alle anderen Werte (SDANN, SDNN, TI) zeigten keinen Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen.

SDNNi, RMSSD und sNN50 repräsentieren vorwiegend die Variationen im Hochfrequenzbereich, also Unterschiede, die von Schlag zu Schlag auftreten und die wenig durch zyklisch wiederkehrende Störgrößen wie Mahlzeiten oder Schlaf in ihrer Aussagekraft beeinflusst werden. Der Hauptanteil dieser Hochfrequenzvariationen wird parasympathisch vermittelt ⁽⁶⁴⁾. Die erhöhte basale Herzfrequenz im 24-Stunden-Intervall entspricht den Ergebnissen der Stressechokardiographie, in der sich bereits eine höhere Herzfrequenz der Patienten darstellte. Im Gegensatz zur autonomen Testung, in der sich nur ein trendmäßig verringerter RMSSD fand, stellte sich im verlängerten Aufzeichnungsintervall auch hier eine signifikant verminderte Schlag-zu-Schlag-Variation bei der Patientengruppe dar. Es ist denkbar, dass das kurze Sample-Intervall von fünf Minuten in der autonomen Testung nicht ausreichte, um die geringen Unterschiede zu verdeutlichen. Nach den Resultaten der Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität bestätigen sich im Langzeit-EKG also die Vermutungen einer parasympathischen Fehlfunktion.

5.3. Zusammenfassung

In unserer Studie lassen sich die Hauptergebnisse wie folgend zusammenfassen:

- Bei der Parkinsonerkrankung lassen sich autonome Störungen durch eine rationale Testauswahl bereits in einem frühen Stadium durch non-invasive Untersuchungsmethoden identifizieren (autonome Testung, Langzeit-EKG).
- Bei den vorliegenden Schädigungen finden sich Hinweise auf eine Betonung der parasympathischen Anteile des ANS, wie sich bereits aus den Forschungsergebnissen von BRAAK schließen lässt. Dabei stellen sich allerdings auch Inhomogenitäten innerhalb der Parameter-Gruppen dar.
- In der Stressechokardiographie ergaben sich bei der Patientengruppe Hinweise auf eine erhöhte Sensitivität gegenüber Suprarenin bei den Parametern der Chronotropie, die durch eine präsynaptische sympathische Schädigung ausgelöst werden können. Bei den Parameter der Inotropie und der Herzleistung fanden sich hingegen keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein alternatives Erklärungsmodell liefert eine Erklärung über eine parasympathische Schädigung als mögliche Ursache der Gruppenunterschiede.
- Die Ergebnisse der invasiven und non-invasiven Testung korrelieren nur bezüglich der erhöhten Herzfrequenz in der Patientengruppe. Ansonsten finden sich keine Übereinstimmungen zwischen invasiver und non-invasiver Testung, allerdings auch keine Widersprüche.

5.4. Ausblick

5.4.1. Autonome Testung zur Früherkennung – persönliche Einschätzung

Im Rahmen der seit Jahren durchgeführten Forschungen zur Früherkennung der Parkinsonerkrankung, das heißt zur Identifizierung von Individuen, die bereits dem neurodegenerativen Prozess unterliegen, dabei aber noch keines der „klassischen“ Symptome aufweisen, lässt sich meiner Einschätzung nach die Rolle der autonomen Testung nicht abschließend beurteilen. Auf der einen Seite finden sich zwar frühe Auffälligkeiten des Autonomen Nervensystems, insbesondere bei Messung der respiratorischen Arrhythmie und der Herzfrequenzvariabilität, andererseits muss bedacht werden, dass in unserer Studie nur bereits diagnostizierte Parkinsonpatienten mit einer Erkrankungsdauer von bis zu 8 Jahren untersucht wurden. Die Studie hatte keinen prospektiven Charakter, der eine

Einschätzung der prädiktiven Eigenschaften der autonomen Testung möglich machen würde. Dennoch wäre die Durchführung einer entsprechend großen prospektiven Studie aufgrund der oben genannten Vorteile der Einfachheit, Schnelligkeit und Non-Invasivität der Tests bei zusätzlich niedrigen Untersuchungskosten sinnvoll, auch um die Resultate unserer Studie zu überprüfen. Momentan muss der autonomen Testung lediglich der Status eines zusätzlichen Pfeilers in der diagnostischen Reihe gegeben werden, der die Verdachtsdiagnose einer Parkinsonerkrankung unterstützen kann, zum Beispiel in Kombination mit etablierten non-invasiven Tests wie der Bewegungsanalyse oder dem Riechtest. Auch wären zur besseren Einschätzung der klinischen Wertigkeit der autonomen Testung weitere Untersuchungen in Kombination mit einem bildgebenden Verfahren interessant, insbesondere um mehr über die Korrelation zwischen Ausmaß und Klinik einer kardialen sympathischen Denervierung in Erfahrung zu bringen.

5.4.2. Offene Fragen

Zwei Hauptfragen bleiben aus der bisher bestehenden Datenlage unbeantwortet, stellen allerdings meiner Ansicht nach wichtige Kernpunkte in der Aufklärung der pathophysiologischen Abläufe beim idiopathischen Parkinsonsyndrom dar.

Als Erstes ist anzumerken, dass es bisher größtenteils unbekannt ist, wo der präzise Schädigungsort der oben beschriebenen autonomen Störungen liegt. Wie bereits erwähnt, wird in der autonomen Testung jeweils nur die ganze „Schleife“ des Regelkreises überprüft. Möglich ist eine Schädigung der afferenten Leitungsbahn, des Kerngebiets, der efferenten Leitungsbahn sowie jede weitere denkbare Kombination der drei anatomischen Lokalisationen. Bezüglich einer Eingrenzung des Schädigungsorts oder des zuerst betroffenen Teils des Regelkreises existieren keine weiteren Angaben in der Literatur. Generell sollte in diesem Zusammenhang auch Beachtung finden, dass die feste Zuordnung eines einzelnen Parameters zu jeweils nur einem bestimmten Schenkel des ANS stark vereinfacht ist und dass durch diese monokausale Betrachtungsweise Fehlinterpretationen des Gesamtergebnisses entstehen können.

Interessant wäre in diesem Zusammenhang, ob sich nach weiterer Verbesserung der Techniken in einer funktionellen MRT-Untersuchung eine Aktivierbarkeit bestimmter Hirnregionen nachweisen ließe. Als möglicher Test zur Aktivierung entsprechender Hirnregionen wäre zum Beispiel vorstellbar, dass die Probanden nach einem längeren Zeitraum einer oberflächlichen, unregelmäßigen Atmung in den sinusförmigen Atem-

rhythmus übergehen und somit den Regelkreis und die entsprechenden Hirnregionen maximal stimulieren. Da mit einiger Sicherheit auch hier interindividuelle Varianzen existieren, wären Längsschnittuntersuchungen von einzelnen Patienten im Verlauf der Erkrankung aussagekräftiger. Sicherlich ist man momentan noch weit von diesem Ziel entfernt, da die zu untersuchenden Strukturen im Hirnstamm klein sind und sich eine differenzierte Aktivierbarkeit nur schwer realisieren lässt.

Der zweite wichtige Punkt betrifft den bereits unter 5.1.2. genannten Einflussfaktor des individuellen körperlichen Trainingszustands, der eine nachweisliche Auswirkung auf die Funktion des ANS hat. In einer Untersuchung aus dem Jahr 2006 konnten BERNARDI *et al.* ⁽⁸⁾ zeigen, dass sich durch regelmäßiges körperliches Training eine signifikante Verbesserung der autonomen kardiovaskulären Reagibilität bei herztransplantierten Patienten erzielen ließ, die zuvor pathologische Werte aufwiesen. In Anlehnung an diese Studie wäre von Interesse, ob sich in einer Gruppe von Parkinsonpatienten eine ähnliche Plastizität der autonomen Funktionen zeigt und sich eine Verbesserung der Parameter erreichen lässt. Bei Korrelation mit den Ergebnissen von Herztransplantierten wäre ein spezielles Training im Rahmen von Physiotherapie denkbar, von dem zum Beispiel Patienten mit orthostatischer Hypotension und resultierend erhöhter Sturzneigung profitieren könnten. Eine solche Studie sollte sich einfacher als die oben genannten MRT-Untersuchungen durchführen lassen, ein weiterer Vorteil wäre, dass die Parkinsonpatienten einen direkt übertragbaren Nutzen aus den Untersuchungen erfahren würden.

6. Literaturverzeichnis

1. Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20 Suppl 11: 23-29
2. Akselrod S (1995). Spectral analysis of fluktuations in heart rate and other cardiovascular parameters as a tool for the assessment of autonomic control. In: Korczyn A (ed) *Handbook of Autonomic Nervous System Dysfunction.* Marcel Dekker Inc, New York, pp 469-493
3. Amino T, Orimo S, Itoh Y, Takahashi A, Uchihara T, Mizusawa H. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Pathol* 2005; 15: 29-34
4. Aminoff MJ, Wilcox CS. Assessment of autonomic function in patients with a Parkinsonian syndrome. *Br Med J.* 1971; 4(779): 80-84
5. Arzneimittelkommission der Dt Ärzteschaft (2003). *Arzneiverordnungen.* 20. Aufl. Dt. Ärzte-Verlag, Köln
6. Becker G, Müller A, Braune S, Büttner T, Benecke R, Greulich W, Klein W, Mark G, Rieke J, Thümler B. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249 (Suppl 3): III/40-III/48
7. Becker G. Methods for the early diagnosis of Parkinson's disease. *Nervenarzt* 2003; 74 Suppl 1: 7-11
8. Bernardi L, Radaelli A, Passino C, Falcone C, Auguadro C, Martinelli L, Rinaldi M, Vigano M, Finardi G. Effects of physical training on cardiovascular control after heart transplantation. *Int J Cardiol.* 2006 Oct 13; electronic publication ahead of print
9. Bouhaddi M, Vuillier F, Fortrat JO, Cappelle S, Henriët MT, Rumbach L, Regnard J. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of l-dopa therapy. *Auton Neurosci.* 2004; 116(1-2): 30-38
10. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003; 110: 517-536
11. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lucking CH. Cardiac uptake of [¹²³I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple-system atrophy. *Neurology* 1999; 53: 1020-1025
12. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight GW, Smyth HS. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969; 39: 48-54

6. Literaturverzeichnis

13. Callingham BA, Burgen ASV. The uptake of isoprenaline and noradrenaline by the perfused rat heart. *Mol Pharmacol* 1966; 2: 37-42
14. Chaudhuri KR. Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 505-511
15. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2003; 108: 1146-1162
16. Deuschl G, Eisen A. (eds). *Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Elsevier Science Pub Co, San Diego, 1999
17. Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, Radespiel-Troger M, Druschky K, Kuwert T, Neundorfer B. Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 2000; 175: 3-12
18. Eckberg DL, Sleight P. *Human baroreflex in health and disease*. Clarendon Press, Oxford; 1992: 19-57
19. Ewing DJ, Hume L, Campbell IW, Murray A, Neilson JMM, Clarke BF. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J Appl Physiol (Respir Environ Exercise Physiol)* 1980; 49 (5): 809-814
20. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Verhagen Metman L, Cannon RO. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 338-347
21. Goldstein DS, Holmes C, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1247-1255
22. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*. 2003; 2(11): 669-676
23. Haapaniemi T, Kallio MA, Korpelainen JT, Suaominen K, Tolonen U, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Levodopa, Bromocriptine and Selegiline modify cardiovascular responses in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 415: 868-874
24. Haapaniemi T, Pursiainen V, Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 305-310

6. Literaturverzeichnis

25. Hennersdorf M, Perings C, Kristovic M, Dees H, Hillebrand S, Holz B, Vester E, Strauer B. Chemoreflex and baroreflex sensitivity in patients with survived sudden cardiac death. *Z Kardiol* 1997; 86: 196-203
26. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442
27. Hohnloser SH. Untersuchung der Barorezeptorenfunktion. *Dt Ärzteblatt* 1999; 96: 1716-1719
28. Iversen LL. Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission. *Br J Pharmacol* 1971; 41: 571-591
29. Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J, Suominen K, Tolonen U, Sotaniemi K, Heikkilä VP, Myllylä V. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Europ J of Neurol* 2000; 7: 667-672
30. Kaufmann H (1995) Investigation of Autonomic Cardiovascular Dysfunction. In: Korczyn A (ed) *Handbook of Autonomic Nervous System Dysfunction*. Marcel Dekker Inc, New York, pp 427-468
31. Korchounov A, Kessler KR, Schipper HI. Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2004; 109(1): 45-51
32. Levin MD, Albert B. A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the valsalva maneuver. *Am J Cardiol*. 1966; 18(1): 90-99
33. Ludwig C. Beiträge zur Kenntniss des Einflusses der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensysteme. *Arch Anat Physiol*. Leipzig 1847; 13: 242-302
34. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res*. 2005; 15(2): 76-82
35. Martignoni E, Paccetti C, Micieli G, Nappi G (1995) Autonomic disturbances in Parkinson's Disease and Shy-Drager-Syndrome. In: Korczyn A (ed) *Handbook of Autonomic Nervous System Dysfunction*. Marcel Dekker Inc, New York, pp 235-252
36. Martin R, Manzanares R, Molto JM, Canet T, Ruiz C, Matias-Guiu J. Cardiovascular reflexes in Parkinson disease. *Ital J Neurol Sci*. 1993; 14(6): 437-442
37. Mastrocola C, Vanacore N, Giovani A, Locuratolo N, Vella C, Alessandri A, Baratta L, Tubani L, Meco G. Twenty-four-hour heart rate variability to assess autonomic function in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 245-247

6. Literaturverzeichnis

38. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Komatsu K, Kubori T, Udaka F. Does cardiac metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in Parkinson's disease correlate with major autonomic symptoms? *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12(5): 284-288
39. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24: 32-34
40. Ohashi T, Kase M, and Yokoi M. Quantitative analysis of the oculocardiac reflex by traction on human extraocular muscle. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1986; 27: 1160-116
41. Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67(2): 189-194
42. Orimo S, Oka T, Miura H. Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 776-778
43. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000; 18: 7-9
44. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. Dynamic Modulation of baroreflex sensitivity in health in disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 940: 469-487
45. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely and Jones (London), 1817
46. Pichot V, Roche F, Denis C, Garet M, Duverney D, Costes F, Barthelemy JC. Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clin Auton Res.* 2005; 15(2): 107-115
47. Pinna GD, Maestri R. Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. *Clin sci (Lond).* 2007; 113 (3): 29-130
48. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985; 248: H151-153
49. Raczak G, Pinna GD, La Rovere MT, Maestri R, Danilowicz-Szymanowicz L, Ratkowski W, Figura-Chmielewska M, Szwoch M, Ambroch-Dorniak K. Cardiovagal response to acute mild exercise in young healthy subjects. *Circ J.* 2005; 69(8): 976-980
50. Raczak G, Danilowicz-Szymanowicz L, Kobuszevska-Chwirot M, Ratkowski W, Figura-Chmielewska

- M, Szwoch M. Long-term exercise training improves autonomic nervous system profile in professional runners. *Kardiol Pol.* 2006; 64(2): 135-140
51. Rajput AH, Rozdilsky B. Postural hypotension in idiopathic Parkinson's disease. Etiopathology. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 1976; 17(4): 269-284
52. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2005; 103 (3): 238-247
53. Satoh A, Serita T, Seto M, Tomita I, Satoh H, Iwanaga K, Takashima H, Tsujihata M. Loss of 123I-MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med.* 1999; 40(3): 371-375
54. Schneider E. Autonome Störungen bei der Parkinson-Krankheit und deren Behandlung. *Nervenarzt* 1999; Suppl 1: 26-34
55. Siddiqui MF, Rast S, Lynn MJ, Auchus AP, Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002; 8(4): 277-84
56. Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos JR. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1992; 32(3): 134-140
57. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res.* 1969; 24(1):109-121
58. Spiegel J, Möllers MO, Jost WH, Fuss G, Samnick S, Dillmann U, Becker G, Kirsch CM. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20(5): 552-561
59. Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G, Jost WH, Samnick S, Fassbender K, Kirsch CM, Dillmann U. Myocardial Sympathetic Degeneration Correlates with Clinical Phenotype of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2007; 22(5): 1004-1008
60. Szili-Török T, Rudas L, Dibó G, Paprika D, Kardos A. Abnormal autonomic regulation in Parkinson's disease. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2: 245-247
61. Szili-Török T, Kálmán J, Paprika D, Dibó G, Rózsád Z, Rudasa L. Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22(3): 435-438
62. Takatsu H, Nishida H, Matsuo H, Watanabe S, Nagashima K, Wada H, Noda T, Nishigaki K, Fujiwara

- H. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2000; 41: 71-77
63. Taki J, Nakajima K, Hwang EH, Matsunari I, Komai K, Yoshita M, Sakajiri K, Tonami N. Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 566-573
64. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381
65. Tison F, Ghorayeb I. Parkinson's disease and associated disorders. *Rev Prat.* 2005; 55(7): 741-747
66. Turkka JT, Tolonen U, Myllyla VV. Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1987; 26(2): 104-12
67. Van Dijk JG, Haan J, Zwinderman K, Kremer B, van Hilten BJ, Roos RAC. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration and severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1090-1095
68. Von Scheidt W, Bohm M, Stablein A, Autenrieth G, Erdmann E. Antiadrenergic effect of M-cholinoceptor stimulation on human ventricular contractility in vivo. *Am J Physiol.* 1992; 263: 1927-1931
69. Von Scheidt W, Bohm M, Schneider B, Reichart B, Erdmann E, Autenrieth G. Isolated presynaptic inotropic β -adrenergic supersensitivity of the transplanted denervated human heart in vivo. *Circulation* 1992; 85: 1056-1063
70. Yasuma F, Junichiro H. Respiratory sinus arrhythmia. Why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm. *Chest.* 2004; 125: 683-690
71. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, Gries FA. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabetic Medicine* 1992; 9: 166-175

7. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem leider verstorbenen Doktorvater Prof. Dr. med. G. Becker bedanken. Ihm ist es gelungen, mich in seinen Vorlesungen und in den klinischen Visiten durch Kompetenz, Charisma und seine mitreißende Motivation vollends für das Fach Neurologie zu begeistern. Sein plötzlicher Unfalltod im August 2003 hinterließ eine große Lücke.

Umso mehr gilt mein Dank meinem „neuen“ Doktorvater Herrn PD Dr. med. U. Dillmann, der danach wie selbstverständlich und ohne zu zögern die weitere Betreuung meiner Doktorarbeit übernommen hat, obwohl ich erst am Anfang der Arbeit stand, und der mir mit seiner fachlichen Meinung stets neue Anregung zu weiteren Verbesserungen gab.

Meinem Betreuer Dr. med. G. Fuss danke ich herzlich dafür, dass er mir trotz aller Hindernisse nach dem Tod von Prof. Becker immer zur Seite stand. Seine fachlichen und persönlichen Ratschläge waren zu einem großen Teil dafür verantwortlich, dass das Projekt gelingen konnte. Gleiches gilt für die Kollegen der Kardiologie, Dr. med. A. Buob und Dr. med. H. Winter, ohne deren Hilfe der kardiologische Teil der Arbeit niemals hätte realisiert werden können.

Meiner Familie und meiner Lebensgefährtin Angela danke ich abschließend für die emotionale Unterstützung und die beständige Motivation, ohne die diese Arbeit nicht fertig geworden wäre.

8. Publikation

Buob A, Winter H, Meier D, Kindermann M, Böhm M. Selektive parasymphatische kardiale Denervation in frühen Stadien des Morbus Parkinson mit subklinischer autonomer Dysfunktion. Clin Res Cardiol 95; Suppl 5 (2006): P 463

9. Anhang

9.1. Autonome Testung

9.1.1. Patientengruppe

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Erkrankungsbeginn (Jahr)	Erkrankungsdauer bei Untersuchung (Jahre)	Hoehn&Yahr-Score	Medikation (Handelsnamen)
P1	49	♀	2000	4	1	Amantadin, Dopergin
P2	43	♂	2002	2	1	Keine
P3	57	♀	2000	3	1	Seligilin, Pergolid
P4	48	♀	1996	7	1,5	Seligilin, Pergolid, Budipin
P5	52	♂	1999	4	1	Carbidopa, Pergolid, Amantadin
P6	43	♂	1995	8	1,5	Carbaseril, Amantadin, Seligilin
P7	55	♂	2001	2	1,5	Sifrol, Toniform
Mittelwert	49,6			4,3		
Standardabweichung	5,5			2,4		

Patient	Orthostase: syst./diast. Veränd.(mmHg)		Ewing-Quotient	RMSSD (ms)	Variationskoeffizient	RSA-Differenz (ms)	Valsalva-Quotient	Bulbusdruck-Quotient
P1	-2	-1	1,4	10,03	2,71	68	1,6	1,02
P2	-4	+11	1,36	17,59	2,78	288	2,69	1,08
P3	-24	+13	1,16	11,54	5,35	64	2,11	1,1
P4	+2	-9	1,14	18,41	3,48	48	1,37	1,2
P5	+3	+4	1,33	9,68	2,89	60	1,71	1,07
P6	-6	+4	1,2	25,95	8,47	118	1,83	1,05
P7	-20	-2	1,07	22,07	3,89	84	1,39	0,87
Mittelwert	-7,29	+2,86	1,24	16,47	4,22	104,29	1,81	1,06
SD	10,59	7,65	0,13	6,3	2,09	84,08	0,46	0,1

Tabelle 4: Autonome Testung: Struktur und Rohdaten der Patientengruppe

9.1.2. Kontrollgruppe

Kontrollproband	Alter (Jahre)	Geschlecht
K1	51	♂
K2	43	♂
K3	57	♀
K4	50	♀
K5	52	♀
K6	46	♂
K7	56	♀
Mittelwert	50,71	
Standardabweichung	5,02	

Kontroll- proband	Orthostase: syst./diast. Veränd. (mmHg)		Ewing- Quotient	RMSSD (ms)	Variations- koeffizient	RSA- Differenz (ms)	Valsalva- Quotient	Bulbus- druck- Quotient
K1	+11	+10	1,4	39,61	4,22	230	1,78	1,02
K2	-3	-2	1,37	20,06	3,42	224	1,83	1,06
K3	+8	+11	1,12	13,28	3,32	280	2,63	1,14
K4	-4	+6	1,13	57,39	5,16	320	1,78	1,04
K5	2	4	1,26	13,2	3,42	466	1,92	1,11
K6	-4	+14	1,37	47,71	5,74	164	1,06	1,05
K7	+1	-19	1,29	20,72	3,48	138	1,23	1,02
Mittelwert	+1,57	+3,43	1,28	30,28	4,11	260,29	1,75	1,06
SD	5,97	11,19	0,11	17,81	0,98	110,1	0,51	0,05

Tabelle 5: Autonome Testung: Struktur und Rohdaten der Kontrollgruppe

9.2. Stressechokardiographie

9.2.1. Suprarenin

9.2.1.1. Patientengruppe

Parkinson Suprarenin	0 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,4	25,32	0,3	73,06	0,83	0,91
SD		0,06	3,67	0,02	7,31	0,09	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	112,86	62,57	80	1,35	1,22	1852,21	4,42
SD	10,93	11,28	11,96	0,22	0,16	432,85	0,85

Parkinson Suprarenin	20 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,41	25,16	0,29	75,59	0,80	0,89
SD		0,06	3,21	0,03	8,49	0,09	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	118,90	61,71	83,00	1,41	1,25	1900,70	4,47
SD	16,27	7,39	10,68	0,24	0,18	316,28	0,97

Parkinson Suprarenin	40 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,46	28,26	0,28	85,70	0,71	0,84
SD		0,05	3,92	0,04	9,66	0,08	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	119,70	61,71	86,43	1,67	1,40	2425,28	3,61
SD	15,98	15,05	10,53	0,32	0,27	449,34	0,34

Parkinson Suprarenin	60 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,47	29,08	0,27	95,87	0,64	0,80
SD		0,04	3,44	0,04	12,86	0,09	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	117,50	59,83	81,33	1,77	1,40	2763,04	2,96
SD	18,64	3,76	11	0,22	0,13	301,59	0,41

9. Anhang

Parkinson Suprarenin	80 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,50	30,33	0,26	92,62	0,66	0,81
SD		0,03	3,46	0,03	11,49	0,08	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	116,33	57,67	79,67	1,89	1,52	2781,04	2,86
SD	18,32	5,57	11,09	0,14	0,05	182,2	0,33

Parkinson Suprarenin	100 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,51	30,17	0,26	97,28	0,62	0,79
SD		0,02	4,09	0,03	9,79	0,06	0,04
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	121,17	59,50	82,50	1,95	1,53	2914,07	2,84
SD	15,75	5,09	10,39	0,16	0,08	312,21	0,29

Tabelle 6: Stressechokardiographie: Rohdaten der Patientengruppe bei Suprarenin-Stimulation

(jeweils Durchschnittswerte aus drei Messung)

9.2.1.2. Kontrollgruppe

Kontrolle Suprarenin	0 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,41	24,87	0,31	63,69	0,96	0,98
SD		0,05	4,04	0,02	9,53	0,16	0,08
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	105,71	64,14	77,71	1,32	1,28	1578,69	5,09
SD	13,62	11,1	15	0,16	0,15	325,42	1,34

Kontrolle Suprarenin	20 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,41	26,36	0,32	68,31	0,90	0,95
SD		0,05	4,41	0,02	11,14	0,16	0,08
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	104,43	54	73	1,3	1,23	1780,78	4,13
SD	19,38	8,94	12,97	0,16	0,12	296,4	0,51

Kontrolle Suprarenin	40 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,49	30,20	0,31	73,73	0,83	0,91
SD		0,06	3,88	0,02	11,2	0,11	0,06
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	106,43	56,57	76,71	1,58	1,42	2208,65	3,49

9. Anhang

SD	18,87	6,45	12,39	0,28	0,16	294,25	0,45
----	-------	------	-------	------	------	--------	------

Kontrolle Suprarenin	60 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,52	30,50	0,30	79,67	0,82	0,87
SD		0,07	4,63	0,02	9,48	0,09	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	117	57	77,67	1,74	1,51	2438,32	3,22
SD	18,78	11,56	19,04	0,34	0,21	492,74	0,56

Kontrolle Suprarenin	80 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,56	32,49	0,29	82,67	0,73	0,86
SD		0,05	3,34	0,02	10,27	0,09	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	114,17	54,67	78,50	1,92	1,63	2691,49	2,94
SD	25,3	6,28	15,48	0,33	0,19	442,44	0,46

Kontrolle Suprarenin	100 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	√PD
Mittelwert		0,58	32,42	0,28	85,67	0,71	0,84
SD		0,07	3,37	0,02	9,18	0,08	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	112,50	75,5	74,5	2,05	1,71	2780,35	2,71
SD	20,08	15,32	14,2	0,38	0,24	408,21	0,49

*Tabelle 7: Stressechokardiographie: Rohdaten der Kontrollgruppe bei Suprarenin-Stimulation
(jeweils Durchschnitte aus drei Messungen)*

9.2.2. Isoprenalin

9.2.2.1. Patientengruppe

Parkinson Isoprenalin	0 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	\sqrt{PD}
Mittelwert		0,40	24,21	0,27	79,29	0,77	0,87
SD		0,06	3,82	0,03	9,46	0,1	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	112,86	62,00	80,14	1,48	1,29	1915,68	4,27
SD	17,39	9,81	12,2	0,27	0,21	361,24	0,81

Parkinson Isoprenalin	10 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	\sqrt{PD}
Mittelwert		0,40	23,06	0,27	79,31	0,77	0,87
SD		0,06	4,42	0,03	9,04	0,09	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	108,57	59,29	78,00	1,53	1,32	1838,09	4,45
SD	13,49	9,62	10,86	0,32	0,24	455,34	1,16

Parkinson Isoprenalin	20 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	\sqrt{PD}
Mittelwert		0,45	26,32	0,26	92,43	0,67	0,82
SD		0,06	4,15	0,04	17,35	0,14	0,08
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	105,71	55,29	71,57	1,74	1,40	2419,86	3,11
SD	11,64	9,62	10,92	0,35	0,24	517,75	1,02

Parkinson Isoprenalin	30 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	\sqrt{PD}
Mittelwert		0,49	29,08	0,23	111,03	0,55	0,74
SD		0,07	3,44	0,03	16,99	0,09	0,06
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	107,43	52,86	72,14	2,16	1,59	3215,74	2,27
SD	21,42	10,06	15,3	0,46	0,29	536,17	0,51

Parkinson Isoprenalin	40 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	\sqrt{PD}
Mittelwert		0,52	28,76	0,23	113,38	0,54	0,73
SD		0,07	3,89	0,03	13,59	0,07	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	103,83	51,33	69,67	2,30	1,68	3227,46	2,15
SD	13,35	5,86	10,15	0,41	0,29	314,97	0,18

Tabelle 8: Stressechokardiographie: Rohdaten der Patientengruppe bei Isoprenalin-Stimulation

9.2.2.2. Kontrollgruppe

Kontrolle Isoprenalin	0 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	\sqrt{PD}
Mittelwert		0,43	24,42	0,30	68,36	0,90	0,95
SD		0,06	4,59	0,02	10,77	0,16	0,08
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	105,71	58,71	78,14	1,45	1,35	1665,41	4,90
SD	11,1	10,36	10,90	0,24	0,16	407,34	1,15

Kontrolle Isoprenalin	10 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	\sqrt{PD}
Mittelwert		0,45	25,61	0,30	69,80	0,87	0,93
SD		0,05	4,98	0,02	8,45	0,13	0,06
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	101,00	59,29	75,14	1,49	1,38	1772,58	4,39
SD	9,43	6,42	8,53	0,21	0,12	349,32	1,00

Kontrolle Isoprenalin	20 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	\sqrt{PD}
Mittelwert		0,50	30,08	0,28	90,60	0,67	0,82
SD		0,07	4,30	0,02	12,87	0,10	0,06
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	107,43	53,71	74,29	1,83	1,49	2731,32	2,85
SD	18,61	7,99	14,21	0,36	0,20	561,31	0,85

Kontrolle Isoprenalin	30 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	\sqrt{PD}
Mittelwert		0,58	33,09	0,25	108,71	0,56	0,75
SD		0,07	3,68	0,03	14,94	0,09	0,06
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	106,71	55,00	73,14	2,39	1,77	3631,73	2,12
SD	15,16	12,75	14,81	0,41	0,25	822,61	0,70

Kontrolle Isoprenalin	40 ng/kg/min	FS	VTI	ET	HF	PD	\sqrt{PD}
Mittelwert		0,62	36,46	0,23	117,52	0,52	0,72
SD		0,09	4,29	0,02	15,12	0,08	0,05
	RRSys	RRDia	MAP	VCF	VCFc	CO	SVR
Mittelwert	108,20	55,00	72,60	2,66	1,89	4333,91	1,76
SD	8,50	4,64	4,04	0,51	0,27	959,35	0,51

(jeweils Durchschnitte aus drei Messungen)

Tabelle 9: Stressechokardiographie: Rohdaten der Kontrollgruppe bei Isoprenalin-Stimulation

9.3. Barorezeptor-Sensibilität

	BRS (ms/mmHg)	Regressionsgerade	R
Gruppe: Parkinson			
P1	9	$y = -1,682 + 9,139x$	0,965
P2	26	$y = 224,439 + 26,436x$	0,910
P3	7	$y = -11,89 + 7,438x$	0,775
P4	19	$y = 83,59 + 19,05x$	0,926
P5	16	$y = -243,73 + 15,65x$	0,985
P6	10	$y = 32,813 + 10,421x$	0,955
P7	6	$y = -17,23 + 6,391x$	0,987
Mittelwert / SD	13,3 $\pm 7,3$		
Gruppe: Kontrolle			
K1	20	$y = 106,642 + 20,11x$	0,926
K2	9	$y = -1,665 + 8,676x$	0,686
K3	9	$y = -2,102 + 9,273x$	0,662
K4	16	$y = -99,23 + 15,78x$	0,990
K5	27	$y = 231,708 + 26,704x$	0,841
K6	17	$y = 7,847 + 17,230x$	0,990
K7	8	$y = 44,346 + 7,513x$	0,976
Mittelwert SD	15,1 $\pm 7,0$		
P-Wert	0,633		

Tabelle 10: Baroreflex-Sensibilität: Rohdaten der Vergleichsgruppen

9.4. Langzeit-EKG

	QRS (n)	RR (ms)	SDNN (ms)	sNN50 (n)	SDNNi (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)
Gruppe: Parkinson							
P1	112648	723	137	368	38	130	14
P2	103190	728	160	2149	55	151	23
P3	106132	782	89	297	38	78	13
P4	87879	785	138	1146	50	128	18
P5	108529	786	148	1638	51	144	21
P6	121792	694	109	2682	44	98	26
P7	80131	835	120	102	34	115	11
<i>Mittelwert /</i>	<i>102900</i>	<i>762</i>	<i>129</i>	<i>1197</i>	<i>44</i>	<i>121</i>	<i>18</i>
<i>SD</i>	<i>±14365</i>	<i>±49</i>	<i>±24</i>	<i>±1000</i>	<i>±8</i>	<i>±26</i>	<i>±6</i>
Gruppe: Kontrolle							
K1	86222	914	124	2970	56	111	26
K2	92922	816	139	3603	63	126	27
K3	104402	760	99	994	51	82	18
K4	90856	863	148	9674	75	120	44
K5	76242	791	152	6160	53	145	37
K6	71193	912	139	4662	71	113	33
K7	87963	864	144	5151	71	117	49
<i>Mittelwert /</i>	<i>87114</i>	<i>846</i>	<i>135</i>	<i>4745</i>	<i>63</i>	<i>116</i>	<i>33</i>
<i>SD</i>	<i>±10953</i>	<i>±59</i>	<i>±18</i>	<i>±2738</i>	<i>±10</i>	<i>±19</i>	<i>±11</i>
P =	0,039	0,013	0,594	0,007	0,002	0,729	0,006

Tabelle 11: Langzeit-EKG: Rohdaten der Vergleichsgruppen

QRS	Gesamtzahl der QRS-Komplexe während der Aufzeichnung
RR	Mittelwert aller RR-Intervalle (ms)
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle (Normalschläge)
sNN50	Anzahl der NN-Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorangehenden Intervall
SDNNi	Mittelwert der Standardabweichungen aller NN-Intervalle für alle 5-Minuten-Abschnitte
SDANN	Standardabweichung des Mittelwertes aller NN-Intervalle in allen 5-Minuten-Abschnitten
RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes aus den quadrierten Differenzen sukzessiver NN-Intervalle

9.5. Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr

I	Einseitige Symptomatik, ohne oder mit allenfalls geringer Beeinträchtigung
II	Beidseitige Symptomatik, keine Haltungsinstabilität
III	Geringe oder mäßige Beeinträchtigung mit leichter Haltungsinstabilität, Arbeitsfähigkeit (in Abhängigkeit des Berufes) noch zum Teil erhaltenen
IV	Vollbild mit starker Behinderung, Patient kann aber noch ohne Hilfe gehen und stehen
V	Patient ist an Rollstuhl oder Bett gebunden und auf Hilfe Dritter angewiesen

Tabelle 12: Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr

9.6. Abkürzungsverzeichnis

ANS	Autonomes Nervensystem
CO	Cardiac output
EDD	Enddiastolischer Durchmesser
EKG	Elektrokardiogramm
ESD	Endsystolischer Durchmesser
ET	Ejection time
FFT	Fast-Fourier-Transform
FS	Fractional shortening
HF	Herzfrequenz
HRV	Heart rate variability
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herzzeitvolumen
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
KG	Körpergewicht
LED	Light emitting diode
LF/HF	Low-/High-frequency
LV	Linker Ventrikel
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAP	Mean arterial pressure
MIBG	Metajodobenzylguanidin
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MW	Mittelwert
PD	Pulsdauer
RMSSD	Root mean square of successive differences
RRD	Diastolischer Blutdruck

RRS	Systolischer Blutdruck
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SD	Standardabweichung
STD	Stroke distance
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
SVR	Systemical vascular resistance
TI	Triangular index
UPDRS	Unified parkinson disease rating scale
VCF	Mean velocity of circumferential fiber shortening
VK	Variationskoeffizient
VTI	Velocity-time-integral

9.7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Säulendiagramm: Systolische Veränderungen bei Orthostase im Vergleich.....	23
Abbildung 2 Box-Plot: Systolische Veränderungen bei Orthostase im Vergleich.....	24
Abbildung 3 Säulendiagramm: Diastolische Veränderungen bei Orthostase im Vergleich.....	25
Abbildung 4 Box-Plot: Diastolische Veränderungen bei Orthostase im Vergleich.....	26
Abbildung 5 Säulendiagramm: Ewing-Quotient im Vergleich.....	27
Abbildung 6 Box-Plot: Ewing-Quotient im Vergleich.....	28
Abbildung 7 Säulendiagramm: RMSSD im Vergleich.....	29
Abbildung 8 Box-Plot: RMSSD im Vergleich.....	30
Abbildung 9 Säulendiagramm: Variationskoeffizient im Vergleich.....	31
Abbildung 10 Box-Plot: Variationskoeffizient im Vergleich.....	32
Abbildung 11 Säulendiagramm: RSA im Vergleich.....	33
Abbildung 12 Box-Plot: RSA im Vergleich.....	34
Abbildung 13 Säulendiagramm: Valsalva-Quotient im Vergleich.....	35
Abbildung 14 Box-Plot: Valsalva-Quotient im Vergleich.....	36
Abbildung 15 Säulendiagramm: Bulbusdruck-Quotient im Vergleich.....	37
Abbildung 16 Box-Plot: Bulbusdruck-Quotient im Vergleich.....	38
Abbildung 17 Säulendiagramm: Herzfrequenzen unter Suprarenin im Vergleich.....	39
Abbildung 18 Säulendiagramm: Fractional Shortening unter Suprarenin im Vergleich.....	40
Abbildung 19 Säulendiagramm: Herzfrequenz unter Isoprenalin im Vergleich.....	41
Abbildung 20 Säulendiagramm: Fractional Shortening unter Isoprenalin im Vergleich.....	42
Abbildung 21 Säulendiagramm: Barorezeptor-Sensibilität im Vergleich.....	43
Abbildung 22 Box-Plot: Baroreflex-Sensibilität im Vergleich.....	44
Abbildung 23 Säulendiagramm: HRV-Mittelwerte im Vergleich.....	45

9.8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stressechokardiographie: Veränderung der Parameter unter Suprarenin-Stimulation .	40
Tabelle 2: Stressechokardiographie: Veränderung der Parameter unter Isoprenalin-Stimulation...	42
Tabelle 3: Langzeit-EKG: HRV-Parameter in der Übersicht.....	45
Tabelle 4: Autonome Testung: Struktur und Rohdaten der Patientengruppe.....	67
Tabelle 5: Autonome Testung: Struktur und Rohdaten der Kontrollgruppe.....	68
Tabelle 6: Stressechokardiographie: Rohdaten der Patientengruppe bei Suprarenin-Stimulation..	70
Tabelle 7: Stressechokardiographie: Rohdaten der Kontrollgruppe bei Suprarenin-Stimulation.....	71
Tabelle 8: Stressechokardiographie: Rohdaten der Patientengruppe bei Isoprenalin-Stimulation..	72
Tabelle 9: Stressechokardiographie: Rohdaten der Kontrollgruppe bei Isoprenalin-Stimulation.....	73
Tabelle 10: Baroreflex-Sensibilität: Rohdaten der Vergleichsgruppen.....	74
Tabelle 11: Langzeit-EKG: Rohdaten der Vergleichsgruppen.....	75
Tabelle 12: Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr.....	76

9.9. Probandenaufklärung

Informationsblatt " Autonome Fehlfunktionen bei Morbus Parkinson"

Die Parkinsonerkrankung beeinflusst Menschen in vielen Bereichen des täglichen Lebens, am auffälligsten davon, auch für Außenstehende, sind die Einschränkungen in der Beweglichkeit. Parkinsonpatienten werden durch einen Tremor (Zittern), Rigor (Steifigkeit) und die Akinesie (Bewegungsunfähigkeit) bei der Verrichtung täglicher Dinge stark eingeschränkt. Die Parkinsonerkrankung entsteht durch das Absterben von spezialisierten Nervenzellen im Gehirn, die einen bestimmten Botenstoff herstellen, der für die Signalübertragung zwischen zwei Zellen unerlässlich ist - das Dopamin. Durch diesen Dopaminmangel kommt es zur Störung von Verbindungen, Regelkreisen und Reflexen im Gehirn, die die beschriebenen Symptome erklärt. Die Ursachen für das Absterben der Nervenzellen sind auch heute immer noch weitgehend unbekannt.

Die Parkinsonerkrankung hat allerdings nicht nur Auswirkungen auf die Körperbewegung, sondern auch auf andere Organe und Organsysteme. Diese werden vom Erkrankten jedoch häufig nur nebenbei bemerkt, manchmal treten sie auch gar nicht auf.

Die Patienten berichten typischerweise über Blutdruckprobleme nach dem Aufstehen, über Verstopfungen, Probleme beim Wasserlassen und über Veränderungen der Herztätigkeit.

In der Neurologie werden diese Krankheitssymptome als Fehlfunktionen des autonomen Nervensystems bezeichnet, sie treten nachweislich gehäuft bei Parkinson-Erkrankten auf. Das autonome Nervensystem ist für die Regulation vieler wichtiger Körperfunktionen zuständig, die der Mensch ständig unbewusst und ohne Willenskontrolle ausführt, also z.B. Atmung, Herzschlag, Blutdruck, aber auch die Darmtätigkeit. Die Nervenzellen, die für das autonome Nervensystem zuständig sind, finden sich nicht nur im Gehirn und Rückenmark, sondern auch in kleinerer Zahl direkt an den Organen wie Herz, Darm, Blase und an den Blutgefäßen.

Es gibt wissenschaftliche Daten, die beweisen, dass ein Teil dieser speziellen Nervenzellen an den Organen beim Parkinson-Erkrankten zerstört sind, und man vermutet einen starken Zusammenhang mit den beschriebenen Symptomen.

In der aktuellen Studie "Autonome Fehlfunktionen bei Parkinson" geht es um die Frage, ob sich diese Störungen schon in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung feststellen lassen. Hierzu gibt es eine Reihe relativ einfacher Tests, die eine sichere Aussage über die Funktion des Nervensystems zulassen. Man erhofft sich, dass diese Tests für die Zukunft weiter verfeinert und mit anderen Tests kombiniert werden können und die Parkinsonerkrankung vielleicht schon vor Beginn der ersten Bewegungsstörungen diagnostiziert werden kann.

Aufbau der Studie:

Die Studie untersucht jeweils sieben Parkinson-PatientInnen in einem frühen Krankheitsstadium und sieben Gesunde, die in ihrem Alter in etwa der Parkinson-Gruppe entsprechen. Voraussetzung für die Teilnahme ist eine normale körperliche Belastbarkeit und weitgehende Herz-Kreislauf-Gesundheit.

Die Studie ist in zwei Blocks gegliedert, die nicht unbedingt in direktem zeitlichen Zusammenhang stehen müssen, so dass die Untersuchungstermine flexibel vereinbart werden können.

Im ersten Teil (ca. zwei Stunden Zeitaufwand) werden den Teilnehmern ein EKG und eine automatische Blutdruckmessung angelegt. Im Anschluss daran muss eine Reihe einfacher Atemübungen durchgeführt werden. Diese Tests finden in der Neurologischen Klinik der Universität Homburg statt.

Der zweite Teil (Zeitaufwand drei bis vier Stunden) wird von der Kardiologie der Universitätsklinik betreut. An einem Nachmittag wird bei den Teilnehmern eine

Stressechokardiographie (Herz-Ultraschall) durchgeführt. Hierzu werden intravenös verschiedene Medikamente verabreicht, die die Herztätigkeit anregen, so dass man die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels beurteilen kann.

Bei der Parkinson-Gruppe müssen für diesen Untersuchungsteil die Medikamente für 12-24 Stunden, im Einzelfall aber auch länger, abgesetzt werden, weil sonst die Ergebnisse beeinflusst werden. Die Kontrollgruppe darf in diesem Zeitraum keine kreislaufwirksamen Medikamente einnehmen, also z.B. Betablocker, Blutdruckmedikamente oder Antidepressiva.

Über eventuelle Neben- oder Wechselwirkungen der Stressechokardiographie werden alle Beteiligten vor der Untersuchung noch einmal persönlich aufgeklärt, es handelt sich jedoch um ein nebenwirkungsarmes Standardverfahren, welches eine zuverlässige Aussage über die Herzfunktion zulässt. Während der Untersuchung besteht Versicherungsschutz, alle persönlichen Daten und Untersuchungsergebnisse unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in anonymisierter Form weitergegeben. Selbstverständlich kann das einmal gegebene Einverständnis für die Untersuchungen jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden und jeder Beteiligte aus der Studie austreten.

Als ärztliche Betreuer und Ansprechpartner in der Neurologie stehen Dr. Fuss und Dr. Dillmann zur Verfügung.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:

Dirk Henrik Meier

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

E-Mail:

DirkHMeier@web.de

[Redacted]

[Redacted]