

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Kopf- und Neurozentrum
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Prävalenz und Grad von Dysphagie bei Parkinsonpatienten in verschiedenen klinischen Stadien

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Moritz Simon Bastian Bihler
aus Tübingen

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.07.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Carsten Buhmann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christoph Schramm

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Einleitung	2
2.1 Anatomie und Pathophysiologie.....	2
2.1.1 Der Schluckvorgang	2
2.1.2 Morbus Parkinson.....	3
2.2 Technische Untersuchungen des Schluckvorgangs	4
2.3 Epidemiologie	5
2.4 Klinische Relevanz von Schluckstörungen	6
2.4.1 Aspirationspneumonie	6
2.4.2 Mangelernährung	6
2.4.3 Definition einer klinisch kritischen Dysphagie	7
2.5 Mögliche Prädiktoren einer Schluckstörung.....	8
3. Material und Methoden	10
3.1 Probanden	10
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	10
3.1.2 Patienten	10
3.1.3 Nicht-Teilnehmer	11
3.1.4 Kontrollprobanden	11
3.2 Studienablauf	12
3.3 Selbstauskunft	12
3.3.1 Nicht-motorische Symptome.....	12
3.3.2 Depression	12
3.3.3 Fragebogen zum Schluckvermögen	12
3.3.4 Visuelle Analogskala (VAS).....	13
3.3.5 Zustand zum Untersuchungszeitpunkt.....	13
3.4 Neurologische Untersuchung.....	13
3.4.1 Kognitive Funktionen	13
3.4.2 MDS-UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).....	13
3.4.3 L-Dopa-Äquivalenzdosis.....	14
3.5 Phoniatische Untersuchung.....	14
3.5.1 Ernährung.....	14
3.5.2 Sialorrhoe	15

3.6 FEES	15
3.6.1 Technische Ausstattung	15
3.6.2 Vorbereitung	17
3.6.3 Morphologie und Funktionsprüfungen	17
3.6.4 Konsistenzprüfungen	17
3.7 Statistische Methoden.....	20
3.7.1 Signifikanz-Tests	20
3.7.2 Korrelation	20
3.7.3 Binäre logistische Regression	20
3.7.4 ROC-Kurve und AUC.....	21
3.7.5 Statistik-Software.....	21
4. Ergebnisse.....	22
4.1 Charakteristika der Probanden	22
4.1.1 Patienten und Kontrollprobanden	22
4.1.2 Nicht-Teilnehmer	25
4.2 Subjektive Dysphagie	26
4.2.1 Visuelle Analogskala (VAS).....	26
4.2.2 UPDRS Frage 2.3.....	26
4.3 FEES-Befunde	27
4.3.1 Leaking	27
4.3.2 Residuen	29
4.3.3 Penetrations-Aspirations-Skala (PAS).....	31
4.3.4 Synopsis der FEES-Befunde	35
4.3.5 Sekretansammlungen.....	35
4.3.6 Build Up-Phänomen	36
4.3.7 Schluckgeschwindigkeiten.....	38
4.3.8 Sialorrhoe	41
4.4 Klinische Konsequenzen aus der FEES-Untersuchung	44
4.5 Prädiktoren für eine klinisch kritische Dysphagie	44
4.5.1 Auswahl der Prädiktoren.....	44
4.5.2 Klassifizierungsergebnisse	45
4.5.3 Vergleich des Regressionsmodells mit anderen Modellen	46
4.5.4 Falsch-positive Befunde im Regressionsmodell	47

5. Diskussion	48
5.1 Subjektive Dysphagie	48
5.1.1 Charakteristika von Patienten mit subjektiver Dysphagie	48
5.1.2 Häufigkeit einer subjektiven Dysphagie	49
5.1.3 Alternative Selbstbeurteilungsskalen	49
5.2 Komplikationen einer Dysphagie und FEES-Befunde	50
5.2.1 Aspirationspneumonie	51
5.2.2 Mangelernährung	51
5.2.3 Sekretansammlungen	52
5.2.4 Build Up-Phänomen	52
5.2.5 Schluckgeschwindigkeiten	53
5.2.6 Sialorrhoe	54
5.3 Prädiktoren für eine klinisch kritische Dysphagie	55
5.3.1 Nicht-signifikante Prädiktoren	56
5.3.2 Kritische Betrachtung des Regressionsmodells	58
5.4 Stärken und Limitationen dieser Studie	59
5.5 Ausblick	63
6. Zusammenfassung	65
6. Abstract	66
7. Literaturverzeichnis	67
8. Anhang	80
8.1 Detailbetrachtung der binären logistischen Regression	80
8.1.1 Auswahl der Prädiktoren	80
8.1.2 Bestimmung der signifikanten Prädiktoren	81
8.1.3 Ausreißer	83
8.1.4 Residuenanalyse	85
8.1.5 Regressionsfunktion und Altersgrenzwerte	88
8.2 Abkürzungsverzeichnis	90
8.3 Abbildungsverzeichnis	92
8.4 Tabellenverzeichnis	94
9. Danksagung	96
10. Lebenslauf	97
11. Eidesstattliche Versicherung	98

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Eine Schluckstörung (Dysphagie) ist ein häufiges Symptom im höheren Lebensalter. Sie wird von Patienten und Behandlern jedoch oft nicht erkannt (Wirth et al. 2016). Als neurodegenerative Erkrankung prädestiniert der Morbus Parkinson in besonderem Maße für eine Dysphagie. Die zugrunde liegenden Alpha-Synuclein-Ablagerungen nehmen ihren Ursprung u.a. im Hirnstamm, der die beiden Schluckzentren beinhaltet (Braak et al. 2006, Prosiel et al. 2005).

Nach Einsetzen einer subjektiven Dysphagie beträgt die Überlebenszeit im Durchschnitt 24 Monate (Muller et al. 2001). Die häufigste Todesursache von Parkinsonpatienten ist eine Pneumonie (Fall et al. 2003, Hely et al. 2005, Morgante et al. 2000). Zur Vermeidung dieser, aber auch anderer Komplikationen, ist ein effizientes Dysphagie-Screening notwendig. Ein 50ml-Wasserschluck-Test erwies sich als nicht-prädiktiv und schlecht reproduzierbar (Lam et al. 2007). Mit dem Münchner Dysphagie Test (MDT) steht ein Screening-Fragebogen zur Verfügung, für dessen Rekrutierung allerdings viele Patienten ausgeschlossen wurden. Dazu zählten u.a. eine vordiagnostizierte Dysphagie, Diätmodifikationen, eine schwere Demenz sowie eine schwere Depression (Simons et al. 2014).

Mit der flexibel endoskopischen Evaluation des Schluckakts (FEES) steht eine technische Untersuchung zur Verfügung, die eine sichere Detektion einer oropharyngealen Dysphagie erlaubt (Suttrup und Warnecke 2016). Es ist anzunehmen, dass eine Dysphagie bereits vor der Selbstwahrnehmung durch den Patienten festgestellt werden kann. Mit früher einsetzenden therapeutischen Maßnahmen könnten die weitreichenden Komplikationen wie Aspirationspneumonie und Mangelernährung verhindert oder zumindest aufgeschoben werden.

Diese Studie verfolgt drei Zielsetzungen. Zunächst werden ambulante Parkinsonpatienten nach dem Vorliegen einer Dysphagie befragt. Dabei kommen unterschiedliche Selbstbeurteilungsskalen zur Anwendung, deren Befunde auf Kongruenz geprüft werden. Anschließend werden eine klinische Schluckuntersuchung und eine FEES durchgeführt, um die tatsächliche Prävalenz einer Dysphagie zu erheben. Zuletzt wird nach Prädiktoren gesucht, die eine effiziente Zuweisung zu einer weiterführenden Dysphagie-Diagnostik erlauben und sich besser eignen als die Selbstbeurteilung durch den Patienten.

Es erfolgt eine konsekutive Rekrutierung und die Ausschlusskriterien werden minimiert, um die Versorgungsrealität bestmöglich abzubilden. Es wird eine Teilnahmequote von mindestens 70% angestrebt. Die erhobenen epidemiologischen Daten sollen dazu beitragen, den Stellenwert einer Dysphagie-Diagnostik zu untermauern. Idealerweise sind die abgeleiteten Prädiktoren einfach und schnell zu erheben, so dass sie breit eingesetzt werden können.

2. Einleitung

2.1 Anatomie und Pathophysiologie

2.1.1 Der Schluckvorgang

Der Schluckvorgang erfordert das Zusammenspiel von mehr als 25 Muskelpaaren in Mundhöhle, Rachen (Pharynx), Kehlkopf (Larynx) und Speiseröhre (Ösophagus). Er lässt sich in vier Phasen einteilen. Während die beiden oralen Phasen (Vorbereitungs- und Transport-Phase) der Bolusformierung dienen und jederzeit unterbrochen werden können, laufen pharyngeale und ösophageale Phase unwillkürlich ab (Jean 2001). Im Laufe eines Tages wiederholt sich dieser komplexe Vorgang etwa 1.000 Mal (Dziewas und Warnecke 2013).

Die Koordination erfolgt über zwei Schluckzentren („central pattern generators“) im Hirnstamm (Prosiegel et al. 2005). Der zehnte Hirnnerv N. vagus ist mit seinen sensiblen Afferenzen und motorischen Efferenzen zu Pharynx, Larynx und Ösophagus ganz wesentlich beteiligt (Cersosimo und Benarroch 2008).

Den Schluckzentren ist ein sich über beide Großhirnhemisphären erstreckendes Netzwerk vorgeschaltet (Hamdy et al. 1999, Zald und Pardo 1999). Während des Schluckvorgangs werden viele kortikale und subkortikale Regionen grauer Substanz aktiviert (Leopold und Daniels 2010, Suntrup et al. 2013).

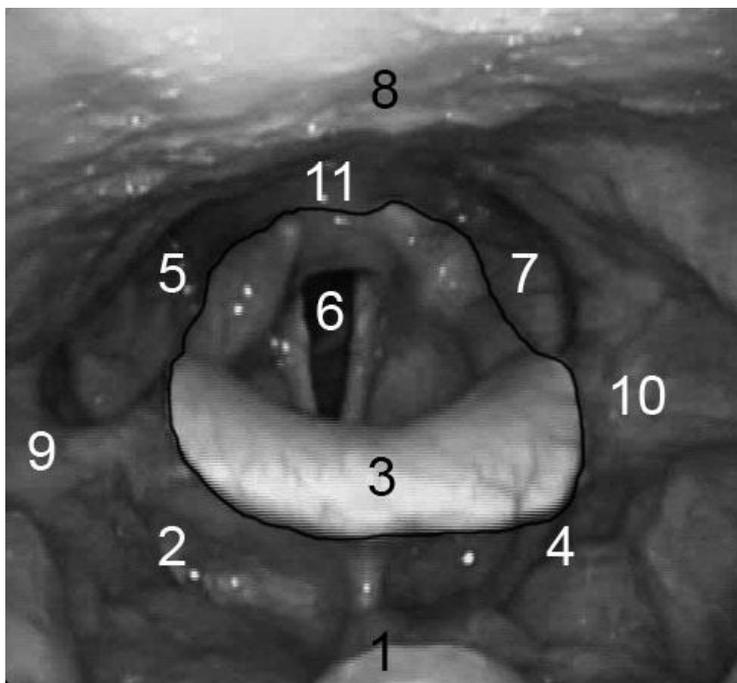


Abbildung 1: Anatomie des Larynx. Schwarze Linie: Larynxeingang (Aditus laryngis). 1 Zungengrund. 2+4 Valleculae. 3 Epiglottis-Innenseite. 5+7 Sinus piriformes. 6 Trachea. 8 Rachenhinterwand. 9+10 Lateral channels. 11 Postkrikoidregion.

In der oralen Phase kann es durch eine verminderte Boluskontrolle vor der Auslösung des Schluckreflexes zu einem vorzeitigen Abgleiten (Leaking) kommen. Allerdings tritt ein Leaking für feste Konsistenzen in leichtem Ausmaß auch bei gesunden Menschen auf (Prosiegel und Weber 2013). In der pharyngealen Phase treten gehäuft Residuen (Rückstände nach dem Schlucken) auf. Diese finden sich vor allem in den Vallecullae (Abbildung 1) und deutlich seltener in den Sinus piriformes (Suttrup und Warnecke 2016). Das Vordringen von Nahrung in den Larynxeingang (Aditus laryngis, schwarze Linie in Abbildung 1) wird als Penetration bezeichnet. Bei Erreichen der Subglottis und Luftröhre (Trachea) spricht man von Aspiration (Prosiegel et al. 2005). Die Begrenzung des Aditus laryngis wird in der Literatur unterschiedlich definiert. Die Innenfläche der Epiglottis wird teils berücksichtigt (Bartolome et al. 2014, Prosiegel und Weber 2013) und teils ausgeschlossen (Murray et al. 1996). Für diese Studie wurde die Innenfläche der Epiglottis dem Aditus laryngis zugeordnet.

2.1.2 Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson wird gemäß den klinisch etablierten UK Parkinson's Disease Society Brain Bank-Kriterien (Hughes et al. 1992) und den vorwiegend für wissenschaftliche Studien formulierten Kriterien der Movement Disorder Society (MDS) durch motorische Symptome definiert (Postuma et al. 2015). Diese sind Bradykinesie und Rigor oder Tremor. Eine posturale Instabilität wird in der neueren Definition wegen einer geringen Spezifität nicht mehr berücksichtigt. Der neurodegenerativen Erkrankung liegen Alpha-Synuclein-Ablagerungen zugrunde. Sie nehmen ihren Ursprung im motorischen Kerngebiet des N. vagus im Hirnstamm (Nucleus dorsalis n. vagi) und im Riechkolben (Bulbus olfactorius). Die motorischen Symptome setzen erst im dritten von insgesamt sechs neuropathologischen Krankheitsstadien ein, wenn die mesencephale Substantia nigra erreicht wird und es zum fortgeschrittenen Untergang dopaminerger Neurone kommt (Braak et al. 2006).

Die Alpha-Synuclein-Ablagerungen sind nicht auf das zentrale Nervensystem beschränkt. Sie finden sich u.a. auch im peripheren Anteil des Nervus vagus auf Höhe des Larynx (Beach et al. 2010). Ferner werden sie als ursächlich für Atrophien der Schluckmuskulatur angesehen (Mu et al. 2012). Vielmehr könnte der neurodegenerative Prozess seinen Ursprung im enterischen Nervensystem (Toxinaufnahme über den Darm) nehmen und sich entlang des N. vagus in das zentrale Nervensystem ausbreiten (Klingelhoefer und Reichmann 2015, Pan-Montojo et al. 2010).

2.2 Technische Untersuchungen des Schluckvorgangs

Der Barium-Breischluck war eine der ersten technischen Untersuchungen und basiert auf einem Röntgenkontrastmittel. Er ist aufgrund der geringen Bildwiederholfrequenz jedoch ungeeignet, um die oropharyngeale Phase (im Durchschnitt von etwa 0,7 Sekunden Dauer) adäquat abzubilden (Bartolome et al. 2014). Die Weiterentwicklung in Form der Videofluoroskopie des Schluckens (VFSS) wird in Nordamerika als Goldstandard angesehen (Fasano et al. 2015).

In Deutschland wird hingegen die FEES (flexibel endoskopische Evaluation des Schluckakts) bevorzugt (Hey et al. 2015a). Sie wurde erstmals von Langmore et al. (1988) beschrieben. Das Endoskop wird entlang des unteren oder mittleren Nasengangs vorgeschoben.

Die FEES eignet sich für die späte orale und die pharyngeale Phase. Die VFSS ist darüber hinaus in der Lage die Funktion des oberen Ösophagussphinkters sowie die orale und ösophageale Phase darzustellen. Zur Beurteilung der ösophagealen Phase ist die hochauflösende Manometrie (Druckmessung) eine sinnvolle Ergänzung (Suttrup und Warnecke 2016).

In mehreren Studien hat sich die FEES gegenüber der VFSS als mindestens gleichwertig herausgestellt. Die Vorteile der FEES sind insbesondere, dass sie am Krankenbett durchgeführt werden kann, Verlaufsuntersuchungen auch in engen Zeitabständen möglich sind (keine Strahlenbelastung wie bei der VFSS), der Speichel sich visualisieren lässt und therapeutische Manöver direkt während der Untersuchung beurteilt werden können. Die Untersuchung wird als weniger gefährlich und weniger belastend als die Anlage einer Magensonde eingeschätzt (Dziewas et al. 2016).

2.3 Epidemiologie

Es wird ein starker Anstieg der >50-Jährigen mit einem Parkinsonsyndrom erwartet: von 4,1-4,6 Millionen im Jahr 2005 auf 8,7-9,3 Millionen im Jahr 2030 (Dorsey et al. 2007). Entsprechend wird auch die Zahl der Patienten steigen, die einer zielgerichteten Dysphagie-Diagnostik und -Therapie bedürfen.

Der Erstbeschreiber James Parkinson beschrieb 1817 Dysphagie und Sialorrhoe (unwillkürlicher Speichelfluss aus der Mundhöhle) als Symptome des späten Krankheitsstadiums (Parkinson 2002). Diese Einschätzung hält sich bis heute. So wird beispielsweise ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Hoehn und Yahr 4 oder 5) als klinischer Prädiktor für eine Dysphagie angesehen (Suttrup und Warnecke 2016). Unter diesen Patienten fanden Coelho et al. (2010) bei 68% eine Dysphagie. Doch kann eine Dysphagie auch in frühen Krankheitsstadien auftreten. So diagnostizierten Kim et al. (2009) bei 3 von 23 de novo-Parkinsonpatienten eine Dysphagie mittels Fragebogen, jedoch bei keinem einzigen der 23 Kontrollprobanden. Sie kann in seltenen Fällen sogar das Erstsymptom sein und den motorischen Symptomen vorausgehen (Noyce et al. 2012, Thomas und Haigh 1995). Dies wird durch die Beobachtungen von Ali et al. (1996) weiter unterstützt. Sie fanden keine Korrelation zwischen dem klinisch fassbaren Rigor (Muskelsteifheit) und der Pharynxkontraktion.

Die Prävalenzerhebung einer Schluckstörung wird dadurch erschwert, dass nicht-motorische Symptome oft nicht aktiv berichtet werden. In einem Interview gaben 16% der Patienten Schluckbeschwerden an (Barone et al. 2009). Mit einem Fragebogen lässt sich ein beträchtlicher Anteil (37%) detektieren, die zuvor nicht von einer Dysphagie berichteten (Chaudhuri et al. 2010, Walker et al. 2011). In einer Metanalyse von 12 Studien mit ausschließlich ambulanten Patienten berichteten 35% der Patienten von einer Schluckstörung. Die klinischen nicht-endoskopischen Schluck-Untersuchungen lieferten hierfür jedoch bei 82% der Patienten deutliche Hinweise. Dabei fiel auf, dass die subjektiven Häufigkeitsangaben (Interview oder Fragebogen) stark schwankten (16-55%), die objektivierbaren Häufigkeitsangaben jedoch recht homogen (72-87%) waren (Kalf et al. 2012). Bemerkenswert ist, dass zur Objektivierung weder die VFSS noch die FEES eingesetzt wurden. Daher ist davon auszugehen, dass manche Auffälligkeiten unentdeckt blieben. Ähnliche Ergebnisse ließen sich in weiteren Studien reproduzieren (Bushman et al. 1989, Fuh et al. 1997). Teils fand sich bei den subjektiv beschwerdefreien Patienten sogar in einem hohen Anteil (3/16, 19%) eine Aspiration (Bird et al. 1994). Dieses grundsätzliche Problem ist auch von anderen Krankheitsbildern bekannt. So stellten Parker et al. (2004) 27 Schlaganfallpatienten mit einer nachgewiesenen Dysphagie die Frage nach einer Schluckstörung und nur 3 beantworteten diese mit Ja.

2.4 Klinische Relevanz von Schluckstörungen

Vom Morbus Parkinson sind atypische Parkinsonsyndrome (Lewy-Body-Demenz, kortikobasale Degeneration, progressive supranukleäre Blickparese, Multisystematrophie) abzugrenzen, welche eine schlechtere Prognose aufweisen. Muller et al. (2001) stellten fest, dass die mittlere Erkrankungsdauer bis zum Einsetzen einer Dysphagie bei atypischen Parkinsonsyndromen wesentlich kürzer ist als beim Morbus Parkinson. Die sich anschließende mittlere Überlebenszeit unterscheidet sich allerdings nicht mehr wesentlich zwischen den einzelnen Parkinsonsyndromen (15-24 Monate). Daraus lässt sich ableiten, dass eine Dysphagie ganz wesentlich zur Prognose beiträgt.

2.4.1 Aspirationspneumonie

Gorell et al. (1994) werteten über einen 21-Jahres-Zeitraum Totenscheine von Verstorbenen aus und fanden für die Parkinsonpatienten unter ihnen ein dreifach höheres Auftreten von Pneumonien. Eine Pneumonie ist mit 26-28% die häufigste Todesursache unter Parkinsonpatienten (Fall et al. 2003, Hely et al. 2005, Morgante et al. 2000). In den letzten Jahrzehnten hat die Inzidenz der Aspirationspneumonie kontinuierlich zugenommen. In dem Fünfjahreszeitraum 2006 bis 2010 erlitten 4,9% der hospitalisierten Parkinsonpatienten eine Aspirationspneumonie. Das Risiko an einer Aspirationspneumonie zu versterben sank zwar über die letzten Jahrzehnte, ist mit zuletzt 14% jedoch weiterhin hoch (Akbar et al. 2015).

Bei Parkinsonpatienten ist eine Pneumonie der häufigste Grund für eine stationäre Behandlung. Im Vergleich zu Kontrollpatienten mit anderen Grunderkrankungen ist die Verweildauer länger (Low et al. 2015). Die durchschnittliche Dauer einer Krankenhausbehandlung beträgt 18 Tage und verursacht im Mittel direkte Kosten von 2.315€ (Winter et al. 2010). Die lange Verweildauer begünstigt diverse Komplikationen wie beispielsweise ein delirantes Syndrom oder eine fehlerhafte Fortführung des teils sehr komplexen Medikamentenregimes mit hieraus resultierenden motorischen Fluktuationen (Oguh und Videnovic 2012).

2.4.2 Mangelernährung

Bei Parkinsonpatienten mit einer Dysphagie lässt die Lust am Essen nach. Erschwerend kommt hinzu, dass nur noch wenige Lebensmittel übrig bleiben, deren Konsistenz sicher geschluckt werden kann und gleichzeitig als schmackhaft empfunden werden (Leow et al. 2010). Ein Gewichtsverlust wird bereits bis zu 4 Jahre vor Diagnosestellung beschrieben (Chen et al. 2003, Davies et al. 1994). Die Datenlage zu einer Mangelernährung ist sehr heterogen. So werden Prävalenzraten für eine manifeste Mangelernährung von 0-24% berichtet (Sheard et al. 2011). Die im höheren Lebensalter sukzessiv abnehmende Muskelmasse begünstigt eine manifeste muskuläre Schwäche bereits bei kurzdauernden Episoden einer Mangelernährung. Hierdurch verstärkt

sich im Sinne eines Circulus vitiosus wiederum die Dysphagie (Hudson et al. 2000). Eine Dehydratation führt durch eine Mundtrockenheit (Xerostomie) ebenso zu einer Zunahme der Dysphagie (Nicaretta et al. 2013).

Die krankheitsspezifische Mangelernährung (Tabelle 1) wird von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) definiert (Valentini et al. 2013).

Tabelle 1: Kriterien der krankheitsspezifischen Mangelernährung

	Body-Mass-Index (BMI) <18,5 kg/m ²
oder	Unbeabsichtigter Gewichtsverlust >10% in den letzten 3–6 Monaten
oder	BMI <20 kg/m ² und Gewichtsverlust >5% in den letzten 3–6 Monaten

2.4.3 Definition einer klinisch kritischen Dysphagie

Penetration und Aspiration - graduiert anhand der der Penetrations-Aspirationsskala (PAS) nach Rosenbek et al. (1996) - werden als Kardinalsymptome einer Schluckstörung gewertet (Hey et al. 2015a). Die Werte 2-5 entsprechen einer Penetration und 6-8 einer Aspiration. Für diese Studie erfolgte die Definition einer klinisch kritischen Dysphagie als PAS 7 oder 8. Das bedeutet, dass in die Luftröhre gelangende Speisereiste nicht gereinigt werden können (Tabelle 2).

Tabelle 2: Rosenbek-Skala

1	Material dringt nicht in die Atemwege vor.
2	Material erreicht die Atemwege, verbleibt oberhalb der Glottis und wird ausgestoßen.
3	Material erreicht die Atemwege, verbleibt oberhalb der Glottis und wird nicht ausgestoßen.
4	Material erreicht die Atemwege, berührt die Glottis und wird ausgestoßen.
5	Material erreicht die Atemwege, berührt die Glottis und wird nicht ausgestoßen.
6	Material erreicht die Atemwege, dringt bis unterhalb der Glottis vor, wird in den Aditus laryngis oder außerhalb der Luftwege ausgestoßen.
7	Material erreicht die Atemwege, dringt bis unterhalb der Glottis vor und wird nicht aus der Trachea, trotz Bemühungen, ausgestoßen.
8	Material erreicht die Atemwege, dringt bis unterhalb der Glottis vor und es erfolgt keine Bemühung zum Ausstoßen.

2.5 Mögliche Prädiktoren einer Schluckstörung

Anhand klinischer Überlegungen und früherer Studienergebnisse könnten die folgenden Faktoren zu einer Schluckstörung beitragen bzw. diese begleiten: Alter, Aspirationszeichen, Depression, Erkrankungsdauer, Geschlecht, kognitive Funktionen, Krankheitsschwere sowie das Vorliegen einer subjektiven Dysphagie oder einer tiefen Hirnstimulation.

Alter

Eine primäre Presbyphagie bezeichnet eine Dysphagie im höheren Lebensalter ohne erklärende Erkrankung. Hierfür kommen mehrere Ursachen in Betracht: Xerostomie (Mundtrockenheit), verminderte Geruchs- und Geschmackswahrnehmung, nachlassende Muskelkraft (Sarkopenie), verminderte Elastizität des Bandapparats, verminderte Sensibilität im Mund-Rachen-Raum mit konsekutiv verzögerter Schluckreflextrig-gerung sowie Veränderungen des Achsenskeletts (Muhle et al. 2015). Butler et al. (2009) fanden bei 20 gesunden älteren Menschen >65 Jahren mittels FEES bei 15 (75%) eine Penetration und bei 6 (30%) eine Aspiration, obgleich diese zuvor Schluckprobleme sowie relevante Begleiterkrankungen verneinten.

Aspirationszeichen

Als Aspirationszeichen wurden folgende Angaben gewertet: Husten bzw. Räuspern beim oder kurz nach dem Schlucken, Verschlucken oder eine Pneumonie innerhalb des letzten Jahres.

Depression

Manor et al. (2009) stellten fest, dass sich depressive Symptome und eine Schluckstörung mit zunehmendem Krankheitsverlauf jeweils verschlechtern, doch ließ sich ein potentieller kausaler Zusammenhang aufgrund des Studiendesigns nicht klären.

Erkrankungsdauer

Cereda et al. (2014) fanden einen Zusammenhang zwischen einer subjektiven Dysphagie und der Erkrankungsdauer.

Geschlecht

Akbar et al. (2015) wiesen für Männer ein 2,2-fach erhöhtes Risiko aus, eine Aspirationspneumonie zu erleiden. Als pathophysiologische Grundlage wird der Östrogenspiegel vermutet. Frauen weisen eine höhere Dopamintransporter-Aktivität auf, doch fällt diese postmenopausal rasch ab (Haaxma et al. 2007, Lee et al. 2015).

Kognitive Funktionen

Das Vorliegen einer Demenz erhöht das Risiko einer Aspirationspneumonie: die Odds Ratio beträgt 1.6 gemäß Manabe et al. (2015). Von Suttrup und Warnecke (2016) wird eine Demenz als klinischer Prädiktor einer Schluckstörung aufgeführt.

Krankheitsschwere

Coates und Bakheit (1997) konnten eine starke Korrelation zwischen der klinischen Diagnose einer Dysphagie und der Krankheitsschwere (basierend auf der Unified Parkinson's Disease Rating Scale) zeigen. Lam et al. (2007) fanden bei 6 von 45 Parkinsonpatienten eine schwergradige oropharyngeale Dysphagie, welche u.a. mit dem Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr korrelierte.

Tiefe Hirnstimulation

Nach einer tiefen Hirnstimulation wurde eine anhaltende Gewichtszunahme beschrieben, was auf einen Rückgang von Dyskinesien, aber auch auf eine Besserung einer Dysphagie zurückzuführen sein könnte (Tuite et al. 2005).

3. Material und Methoden

3.1 Probanden

Dieses Forschungsvorhaben wurde durch die zuständige Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg (Weidestr. 122b, 22083 Hamburg) ethisch und fachrechtlich beraten und genehmigt (Studienprotokoll PV5089).

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom (Morbus Parkinson) berücksichtigt. Patienten mit einem atypischen bzw. sekundären Parkinsonsyndrom wurden ausgeschlossen. Um konkurrierende Ursachen einer Dysphagie auszuschließen, erfolgte vor der FEES eine umfangreiche phoniatriisch-klinische Untersuchung.

Die Patienten nahmen ihre Parkinson-Medikamente wie gewohnt ein. Um eine unverfälschte Abbildung zu gewährleisten wurde keine Maximaldauer seit der letzten Einnahme festgelegt.

Drei Patienten wurden nachträglich ausgeschlossen. In einem Fall lag ein Weichgaumenkarzinom vor, welches im Oktober 2015 operiert wurde und damit eine Dysphagie hinreichend erklären könnte. Bei den anderen beiden Patienten musste die FEES-Untersuchung sehr frühzeitig abgebrochen werden. Einmal wegen eines starken Würgereizes und einmal wegen einer vasovagalen Synkope. Diese trat einige Minuten nach Beginn der Untersuchung auf und war auf eine heiße Umgebungstemperatur in Kombination mit einer Dehydratation zurückzuführen.

3.1.2 Patienten

Die Rekrutierung erfolgte im Zeitraum vom 30.03.2016 bis 02.05.2016 (24 Arbeitstage). Die Patienten stellten sich zu ihrem regulären Termin in der Parkinson-Spezialambulanz oder der Sprechstunde für Tiefe Hirnstimulation (THS) im Fachbereich Neurologie des Ambulanzentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vor. Von 146 Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom gaben 122 Patienten (84%) ihre mündliche und schriftliche Einwilligung für die Studienteilnahme und konnten mittels FEES untersucht werden. Die Schluckuntersuchungen fanden in der Klinik und Poliklinik für Hör-, Stimm- und Sprachheilkunde (Phoniatrie und Pädaudiologie) statt. Alle Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil. Sofern ein Patient einen gesetzlichen Betreuer hatte, wurde dessen Einverständnis zur Teilnahme eingeholt. Nach Ausschluss der drei oben aufgeführten Patienten verblieben 119 Probanden für die statistische Auswertung.

3.1.3 Nicht-Teilnehmer

In 9 Fällen war eine unmittelbare Teilnahme wegen terminlichen Gründen von Seiten des Patienten nicht möglich. Hiervon hielten 5 Patienten einen vereinbarten Nachtermin nicht ein und 4 Patienten meldeten sich nicht zurück. In 4 Fällen war eine FEES erst vor kurzem (Ende 2015 oder März 2016) erfolgt und sollte gemäß Patientenwunsch nicht erneut durchgeführt werden. In 4 Fällen scheiterte die Teilnahme an einer fehlenden Fahrmöglichkeit (z.B. wegen terminlichen Gründen von Seiten der fahrenden Begleitperson). In 3 Fällen lagen unspezifische Gründe (z.B. Unwohlgefühl) vor. 2 Patienten willigten zunächst ein, verließen jedoch ohne Rückmeldung die Klinik und eine spätere Kontaktaufnahme blieb erfolglos. 2 Patienten lehnten wegen eines starken Würgereizes ab.

3.1.4 Kontrollprobanden

Als Kontrollprobanden wurden Personen eingeschlossen, die mindestens 50 Jahre alt waren und die folgenden Fragen allesamt verneinten:

- Haben Sie Probleme beim Schlucken von Speichel, Flüssigkeiten oder Speisen?
- Haben Sie das Gefühl, dass Essen im Hals stecken bleibt?
- Müssen Sie beim oder kurz nach dem Schlucken husten oder würgen?
- Leiden oder litten Sie unter einem bösartigen Tumor im Kopf- und Halsbereich?
- Wurden Sie im Halsbereich schon einmal operiert (z.B. wegen einer Tumorerkrankung oder an der Halswirbelsäule, Schilddrüse)?
- Haben Sie ein „Kloßgefühl“ im Hals?

Darüber hinaus wurden Patienten mit einer Erkrankung des zentralen Nervensystems (z.B. Schlaganfall oder multiple Sklerose) ausgeschlossen. Es erfolgte ferner der klinische Ausschluss eines Parkinsonsyndroms gemäß den UK Parkinson's Disease Society Brain Bank-Kriterien (Hughes et al. 1992).

Es konnten 32 Kontrollprobanden eingeschlossen werden. Bradykinese und Rigor fanden sich bei keinem der Probanden. Ein isolierter Ruhetremor lag in einem Fall vor. Eine isolierte posturale Instabilität fand sich bei vier Probanden (dreimal im Rahmen einer Polyneuropathie ohne zentrale Beteiligung sowie einmal bei einer Läsion des Gleichgewichtsorgans).

3.2 Studienablauf

Die Daten wurden von zwei Doktoranden in drei Blöcken erhoben:

1. Selbstauskunft
2. Neurologische Untersuchung
3. Phoniatische Untersuchung mit sich anschließender FEES

Aus organisatorisch-logistischen Gründen wurde in Einzelfällen von dieser Reihenfolge abgewichen. Stets wurde die Selbsteinschätzung bezüglich einer Schluckstörung vor der FEES erhoben. Beide Doktoranden digitalisierten unabhängig voneinander jeweils den kompletten Datensatz. Anschließend erfolgte ein Abgleich.

3.3 Selbstauskunft

3.3.1 Nicht-motorische Symptome

Nicht-motorische Symptome wurden mit dem NMSQuest-Fragebogen erfasst (Chaudhuri et al. 2006). Dieser wird von mehreren Autoren empfohlen (Evatt et al. 2009, Kalf et al. 2013). 30 Fragen zu verschiedenen Domänen können entweder mit Ja oder Nein beantwortet werden. Die Frage Nr. 3 fragt nach „Schwierigkeiten beim Schlucken von Nahrung oder Getränken oder Probleme mit Verschlucken“.

3.3.2 Depression

Der Fragebogen Beck-Depressionsinventar in der 2. Fassung (BDI-II) wird von der DGPPN empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie und Psychosomatik und Nervenheilkunde 2015). Die Gesamtpunktzahl definiert den Schweregrad (Kuhner et al. 2007): keine Depression (0-13 P.), milde Depression (14-19 P.), moderate Depression (20-28 P.) und schwere Depression (29-63 P.).

3.3.3 Fragebogen zum Schluckvermögen

Der MDT-PD-Fragebogen (Munich Dysphagia Test - Parkinson's disease) von Simons et al. (2014) erhielt den Vorzug gegenüber dem SDQ-Fragebogen (Swallowing Disturbance Questionnaire) von Manor et al. (2007). Für die Validierung des SDQ wurden nur diejenigen Patienten mittels FEES untersucht, die über subjektive Schluckbeschwerden klagten (58%, n=33/57). Beim MDT-PD erhielten hingegen 94% der Patienten (n=77/82) eine FEES-Untersuchung. Eine unzureichende Validierung des SDQ wurde von Evatt et al. (2009) bemängelt. Ferner ist der SDQ ausschließlich für die Detektion von Aspirationsereignissen ausgelegt und eignet sich daher nicht für milde Formen einer oropharyngealen Dysphagie ohne Aspirationsrisiko (Suttrup und Warnecke 2016).

3.3.4 Visuelle Analogskala (VAS)

Zwar ist die VAS nicht validiert für eine Dysphagie (Evatt et al. 2009), doch ist sie rasch durchführbar und hat sich in anderen Bereichen (insbesondere zur Schmerzerfassung) bewährt. Der Pat. sollte sich auf einer 10 cm langen Linie mit einem senkrechten Strich einordnen von „keine Schluckprobleme“ bis zu „stärkste vorstellbare Schluckstörung“.

3.3.5 Zustand zum Untersuchungszeitpunkt

Da der Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme nicht normiert wurde, sollte der Patient zum Untersuchungszeitpunkt seinen aktuellen Zustand hinsichtlich des Parkinsonsyndroms einstufen: „besser als normal“, „normal“ oder „schlechter als normal“.

3.4 Neurologische Untersuchung

3.4.1 Kognitive Funktionen

Zwar ist der Mini-Mental-Status-Test am weitesten verbreitet (Fiorenzato et al. 2016), doch ist der MOCA (Montreal Cognitive Assessment) besser geeignet für das Demenz-Screening bei Parkinsonpatienten (Hoops et al. 2009). Der MOCA wurde bis auf eine Ausnahme von einem der beiden Doktoranden erhoben.

3.4.2 MDS-UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

Der MDS-UPDRS (Goetz et al. 2008) wurde bis auf zwei Ausnahmen von einem der beiden Doktoranden erhoben. Die Skala teilt sich wie folgt auf:

- Teil I: Erfahrungen des täglichen Lebens (nicht-motorische Aspekte)
- Teil II: Erfahrungen des täglichen Lebens (motorische Aspekte)
- Teil III: Motorische Untersuchung
- Teil IV: Motorische Komplikationen

Die Teile IB (Fragen 1.7 - 1.13) und II basieren auf einer Selbstauskunft. Die Frage 2.3 aus Teil II erfragt Probleme beim Kauen und Schlucken: „Hatten Sie in der vergangenen Woche regelmäßig Probleme beim Schlucken von Tabletten oder beim Essen Ihrer Mahlzeiten? Müssen Sie Ihre Tabletten teilen oder zerstoßen oder Ihre Mahlzeiten zerkleinern oder zerdrücken, um ein Verschlucken zu vermeiden?“

Auf Teil III wird im Folgenden als UPDRS 3 verwiesen. Die Einteilung der klinischen Krankheitsstadien geht auf Hoehn und Yahr (1967) zurück (Tabelle 3) und lässt sich aus dem UPDRS 3 ableiten.

Tabelle 3: Krankheitsstadien nach Hoehn und Yahr

0	Asymptomatisch
1	Nur einseitige Beteiligung
2	Beidseitige Beteiligung ohne Gleichgewichtsstörung
3	Leichte bis mäßig ausgeprägte beidseitige Beteiligung: gewisse Haltungsverstabilität, jedoch körperlich unabhängig
4	Starke Behinderung: kann aber noch ohne Hilfe gehen oder stehen
5	Ohne fremde Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig

3.4.3 L-Dopa-Äquivalenzdosis

Die L-Dopa-Äquivalenzdosis wurde gemäß Tomlinson et al. (2010) berechnet. Der Wirkstoff Safinamid wurde erst 2015 zugelassen, so dass hierfür kein allgemein anerkannter Umrechnungsfaktor vorliegt. Aufgrund der jeweils zumindest anteilig anti-glutamaterg vermittelten Wirkung (Caccia et al. 2006, Engber et al. 1994, Stocchi und Torti 2016, Verhagen Metman et al. 1998) wurde Safinamid mit Amantadin gleichgesetzt. Anticholinergika wurden in der Arbeit von Tomlinson et al. (2010) wegen ihres geringen Effektes auf die Akinesie und ihres geringen klinischen Einsatzes bewusst nicht berücksichtigt. Beim Wirkstoff Budipin ist unklar, welcher der vielfältigen Wirkmechanismen am relevantesten ist (Reichmann 2006). Zudem liegt kein allgemein anerkannter Umrechnungsfaktor vor. Daher wurden Anticholinergika (n=6 Patienten) und Budipin (n=2 Patienten) für die Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis nicht berücksichtigt. Diese Vorgehensweise deckt sich mit einer anderen Studie (von Lewinski et al. 2013).

3.5 Phoniatische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasste folgende Punkte: Zahnstatus, Kieferöffnung, orofaciale Hyperkinese bzw. Tremor, Zungenmotilität, Zungenkraft (Widerstand gegen Spatel), Wangenkraft (gegen Fingerwiderstand), orale und pharyngeale Sensibilität, Velumhebung bei Phonation, Würgereflex und Speichelschluck auf Aufforderung (Schluckkontrollgriff). Desweiteren wurde vom Untersucher nach Aspirationszeichen gefragt. Diese umfassten Husten bzw. Räuspern beim oder kurz nach dem Schlucken, Verschlucken und eine Pneumonie innerhalb des letzten Jahres.

3.5.1 Ernährung

Die Ernährungssituation wurde vor (vom Probanden bislang umgesetzt) und nach der FEES (ärztliche Empfehlung) mit der Schluckbeeinträchtigungsskala (SBS) erhoben (Tabelle 4). Diese Skala wird in den Leitlinien empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Kompensationsmanöver umfassen u.a. Haltungsänderungen während des Schluckens wie z.B. eine Kopfanteflexion (Prosiegel et al. 2005).

Tabelle 4: Schluckbeeinträchtigungsskala (SBS)

0	Keine Einschränkung
1	Voll-orale Ernährung mit Kompensation, aber ohne Konsistenzeinschränkung
2	Voll-orale Ernährung ohne Kompensation, aber mit Konsistenzeinschränkung
3	Voll-orale Ernährung mit Kompensation und mit Konsistenzeinschränkung
4	Partiell-orale Ernährung
5	Partiell-orale Ernährung mit Kompensation
6	Ernährung ausschließlich über Sonde

3.5.2 Sialorrhoe

Evatt et al. (2009) bewerteten verschiedene Skalen zur Erfassung eines unwillkürlichen Speichelflusses aus der Mundhöhle (Sialorrhoe). Die DSFS (Drooling Severity and Frequency Scale) von Thomas-Stonell und Greenberg (1988) ist einfach anwendbar, weit verbreitet und schnitt nicht schlechter als die beiden Vergleichs-Skalen ab. Es werden Frequenz und räumliche Ausdehnung erfasst (Tabelle 5). Die beiden Einzelwerte ergeben zusammen einen Gesamtwert zwischen 2 (niemals) und 9.

Tabelle 5: Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS)

<i>Frequenz</i>			<i>Räumliche Ausdehnung</i>	
1	Niemals	+	1	Niemals
2	Gelegentlich		2	Nur Lippen
3	Häufig		3	Lippen und Kinn
4	Stetig		4	Kleidung
			5	Kleidung, Hände und Gegenstände

3.6 FEES

Die FEES wurde durch fünf in der Dysphagie-Diagnostik sehr erfahrene HNO-Ärzte bzw. Phoniater durchgeführt.

3.6.1 Technische Ausstattung

Die Geräte stammten vom Hersteller Olympus (Medical Systems Division). Als CCD-Rhino-Laryngo-Videoskop wurde das ENF-V3 mit einem distalen Durchmesser von 2,6 mm eingesetzt. Die Patienten wurden überwiegend mit dem System CV-170 (LED-Lichtquelle) und in einzelnen Fällen mit dem System CV-190 (Xenon-Kaltlichtquelle) untersucht.

Während der Untersuchung kam neben dem konventionellen Weißlicht auch Narrow Band Imaging (NBI) zum Einsatz. Der NBI-Filter lässt nur zwei schmale Wellenlängenbereiche passieren, wobei der erste Gipfel um 415 nm der besseren Visualisierung der oberflächlichen Kapillaren (Absorptionsmaximum von Hämoglobin) dient. Entsprechend wird diese Methode im Bereich des Larynx vorzüglich zur Detektion und Einordnung von Karzinomen eingesetzt (Qi et al. 2014). Allerdings lassen sich hiermit auch zuvor grün eingefärbte Flüssigkeiten besser darstellen (Abbildung 2 und Abbildung 3).

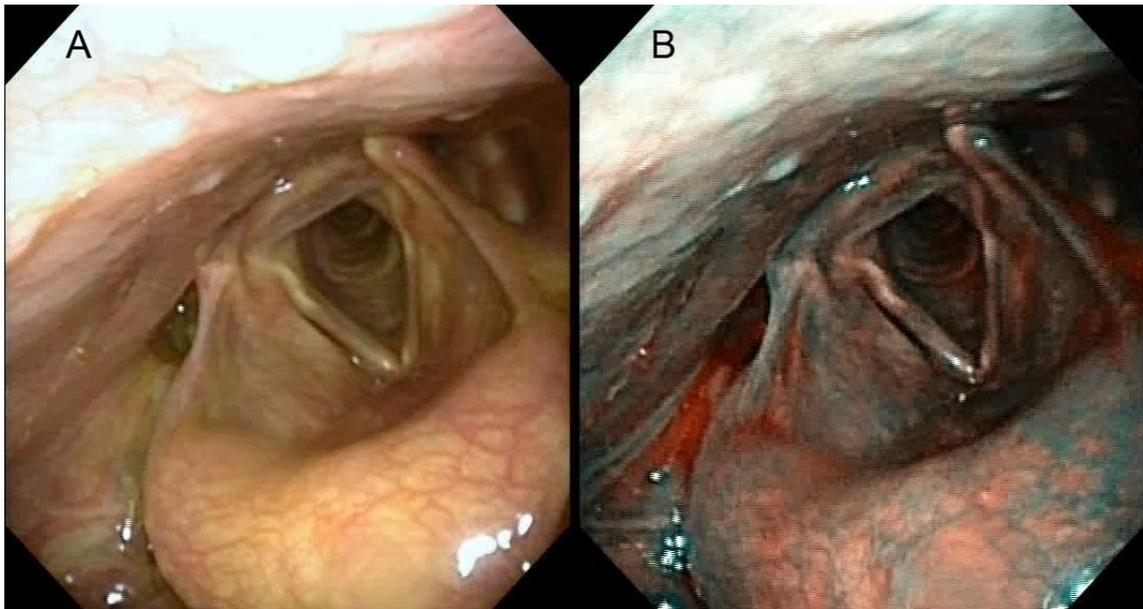


Abbildung 2: PAS 8 für Wasser. **A** ohne NBI. **B** mit NBI.

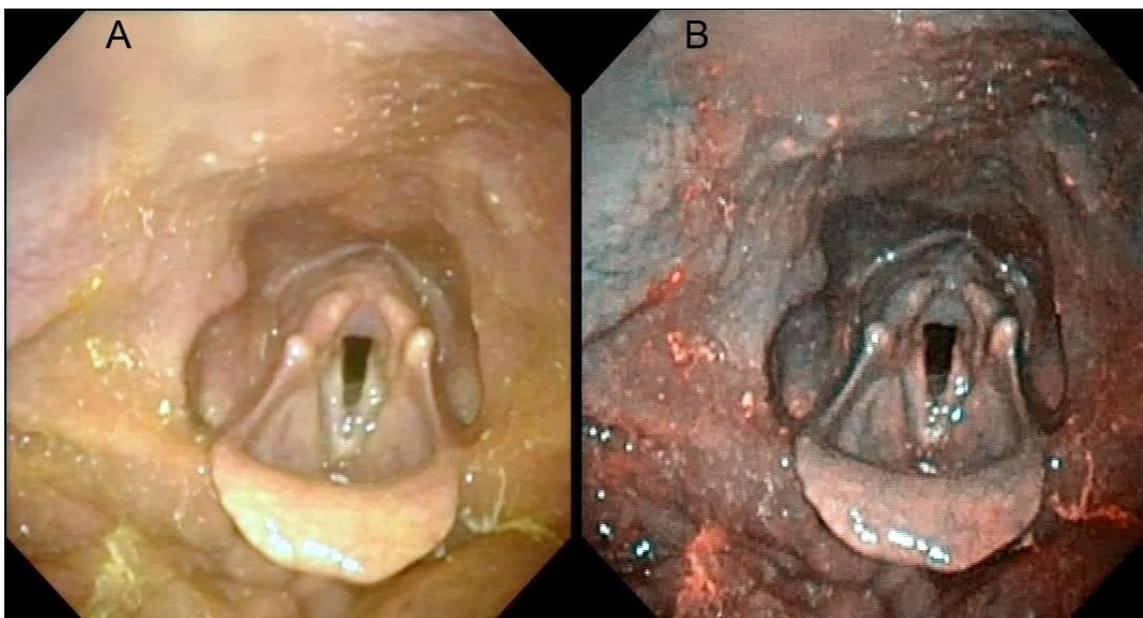


Abbildung 3: Residuen einer in Apfelsaft aufgelösten Tablette. **A** ohne NBI. **B** mit NBI.

3.6.2 Vorbereitung

In das als Zugangsweg dienende Nasenloch wurden jeweils als Sprühstoß Naphazolin (Privin®) zur Schleimhautabschwellung und anschließend das Lokalanästhetikum Lidocain in einer Konzentration von 4% appliziert. Für bessere Sichtverhältnisse wurde die Endoskopspitze mittels einer Tropfpipette mit dem Antibeschlagmittel Ultrastop des Herstellers Sigmapharm Arzneimittel GmbH (1200 Wien, Leystraße 129) beträufelt. Es enthält oberflächenaktive Substanzen in einer alkoholisch-wässrigen Matrix.

3.6.3 Morphologie und Funktionsprüfungen

Folgende Strukturen wurden morphologisch beurteilt: Pharynxwände, Valleculae, Hypopharynx und Larynx. Es wurden folgende Funktionsprüfungen durchgeführt: velopharyngealer Abschluss, Zungengrundrektion, Stimmlippen-Beweglichkeit und Glottisverschluss unter verschiedenen Manövern (Atemanhalten, Pressen, Leerschluck). Ferner wurden, sofern vorhanden, erfasst: Glottistremor und Taschenfaltenhyperadduktion. Die laryngeale Sensibilität wurde mit Hilfe der Endoskopspitze beurteilt.

Sekretansammlungen wurden anhand der Kurzversion der 4-Punkte-Sekretbeurteilungsskala nach Murray et al. (1996) beurteilt. Diese wurde in der deutschen Fassung validiert und gilt als reliabel und valide (Hey et al. 2015b).

3.6.4 Konsistenzprüfungen

Wenn eine Mundspatelspitze Brei (angedicktes Wasser) aspirationsfrei geschluckt wurde, folgten folgende Konsistenzen:

1. Ein Schluck Flüssigkeit
2. 90ml Flüssigkeit aus einem Becher mit Hilfe eines Strohhalmes
3. Eine halbe, mit Butter bestrichene Scheibe Weizenmischbrot (Abbildung 4)
4. Placebo-Medikamente: drei Tabletten und eine Kapsel (Abbildung 5)
5. Ein Keks (Abbildung 6)

Der Schluck Flüssigkeit sollte zur Beurteilung eines möglichen Leakings vor dem bewussten Abschlucken zunächst für einige Sekunden in der Mundhöhle behalten werden. Erst nach dem Schlucken des jeweils ersten Bissens sollten die halbe Brotscheibe und der Keks zu Ende gegessen werden. Es wurden die Zeiten für 90ml Flüssigkeit sowie Keks und Brot (jeweils bis zum Ende des ersten Schlucks und Gesamtzeit) gemessen. Für die Konsistenzen Brot und Keks wurde zudem ein Build Up-Phänomen beurteilt. Hierunter versteht man das sukzessive Anhäufen von Residuen. Die Placebo-Medikamente wurden mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Die Einteilung des Leakings erfolgte gemäß Langmore et al. (2007).

Brei

Als Andickungspulver wurde „Thick&Easy™“ der Diamond Crystal Brands Inc. (Savannah, GA 31405) verwendet. Die Inhaltsstoffe sind modifizierte Maisstärke (E1442) und Maltodextrin.

Flüssigkeit

Die Anfärbung der Flüssigkeit erfolgte mit „Condi Lebensmittelfarbe Farbton hellgrün“ der Schreiber-Essenzen GmbH & Co. KG (Fahrenberg 26-34, 22885 Barsbüttel) mit den beiden Inhaltsstoffen E104 Chinolingelb und E132 Indigotin I.

Brot

Es wurde eine halbe Scheibe Weizenmischbrot (56% Weizenmehl, ca. 28 g) mit weicher Rinde und einer Scheibendicke von ca. 9 mm verwendet. Die Inhaltsstoffe sind: Weizenmehl, Wasser, Natursauerteig, Roggenmehl, Salz, Hefe, Rapsöl, Invertzuckersirup, Mono- und Diglyceride von Speisefettsäuren, Natriumacetate. Das Brot wurde mit 5 g der Süßrahmbutter „Feine Butter“ der Molkerei Meggle (Wasserburg GmbH & Co. KG, Megglestraße 6–12, 83512 Wasserburg) bestrichen.

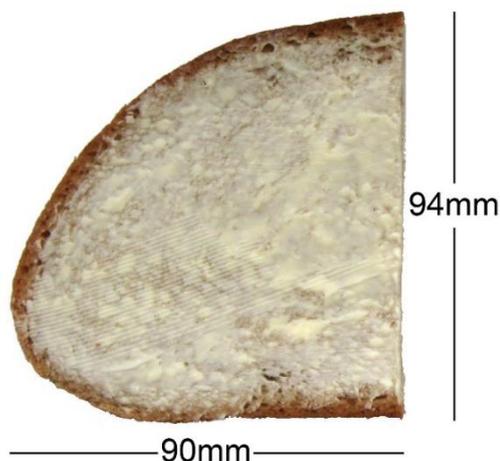


Abbildung 4: Brot

Placebo-Medikamente

Die runden Placebo-Tabletten hatten einen Durchmesser von etwa 7 mm bzw. 10 mm, stammten von der Winthrop Arzneimittel GmbH (65927 Frankfurt am Main) und beinhalteten Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Magnesiumstearat sowie im Falle der kleineren Tablette auch mikrokristalline Cellulose. Die längs-ovale Placebo-Tablette hatte eine Länge von etwa 17 mm, stammte von der Fagron GmbH & CO. KG (Von-Bronst-Str. 12, 22825 Barsbüttel) und beinhaltete Cellulose, Lactose sowie Magnesiumstearat. Die Placebo-Kapsel hatte eine Länge von etwa 22 mm, stammte von der Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Martinistraße 52, 20246 Hamburg) und beinhaltete Gelatine.

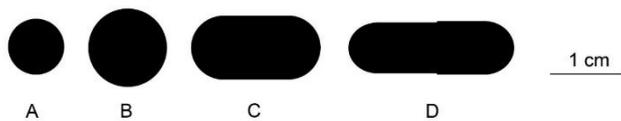


Abbildung 5: Form und Größe der Placebo-Medikamente. **A** runde Tablette mit 7 mm Durchmesser. **B** runde Tablette mit 10 mm Durchmesser. **C** längs-ovale Tablette. **D** Kapsel.

Keks

Es wurde der kranzförmige, auf der Oberseite mit Zuckerkrystallen bestreute Keks „Kaffee-Kränze“ der Wilhelm Gruyters GmbH (Tannenstraße 106–112, 47798 Krefeld) verwendet. Der Keks hat ein Gewicht von ca. 20 g und eine Höhe von ca. 6 mm. Die Zutaten beinhalten Weizenmehl, Zucker, pflanzliches Fett (Raps und Palm), Süßmolkenpulver, Kochsalz, Aroma, Ammonium- und Natriumhydrogencarbonat.

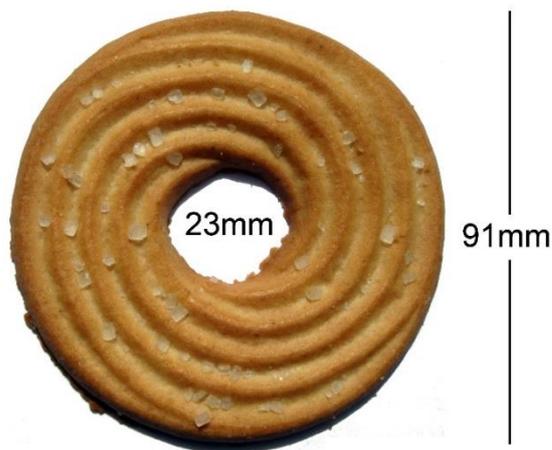


Abbildung 6: Keks

3.7 Statistische Methoden

3.7.1 Signifikanz-Tests

Für intervallskalierte Daten wurden die Mittelwerte mit Standardabweichungen verglichen und mit dem t-Test auf Signifikanz getestet. Für nominal- und ordinal-skalierte Daten wurden die Häufigkeiten verglichen und mit dem exakten Test nach Fisher auf Signifikanz getestet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0.05$ festgelegt. Es wurde zweiseitig getestet.

3.7.2 Korrelation

Die Stärke eines Zusammenhangs lässt sich mit einem Korrelationskoeffizienten ausdrücken. Dessen Interpretation nach Evans (1996) ist in Tabelle 6 aufgeführt. Es wurde Kendall's Tau angewendet, da die ordinale Skalierung der Daten viele Bindungen aufweist (Field 2013).

Tabelle 6: Interpretation des Korrelationskoeffizienten

0,00 – 0,19	Sehr schwach
0,20 – 0,39	Schwach
0,40 – 0,59	Mäßig
0,60 – 0,79	Stark
0,80 – 1,00	Sehr stark

3.7.3 Binäre logistische Regression

Die binäre logistische Regression bietet sich an, um die Zugehörigkeit zu einer von zwei Gruppen vorherzusagen (Field 2013). Die Funktion hat einen S-förmigen Verlauf (Abbildung 7) von der geringsten Wahrscheinlichkeit (0%) zur höchsten Wahrscheinlichkeit (100%), denen sie sich jeweils asymptotisch annähert. Es wird eine Grenzwahrscheinlichkeit p^* für die Zuordnung zum Zielereignis (z.B. 0=nicht vorhanden und 1=vorhanden) definiert.

$$\text{Zielereignis} = \begin{cases} 0, & \text{wenn } pk \leq p^* \\ 1, & \text{wenn } pk > p^* \end{cases}$$

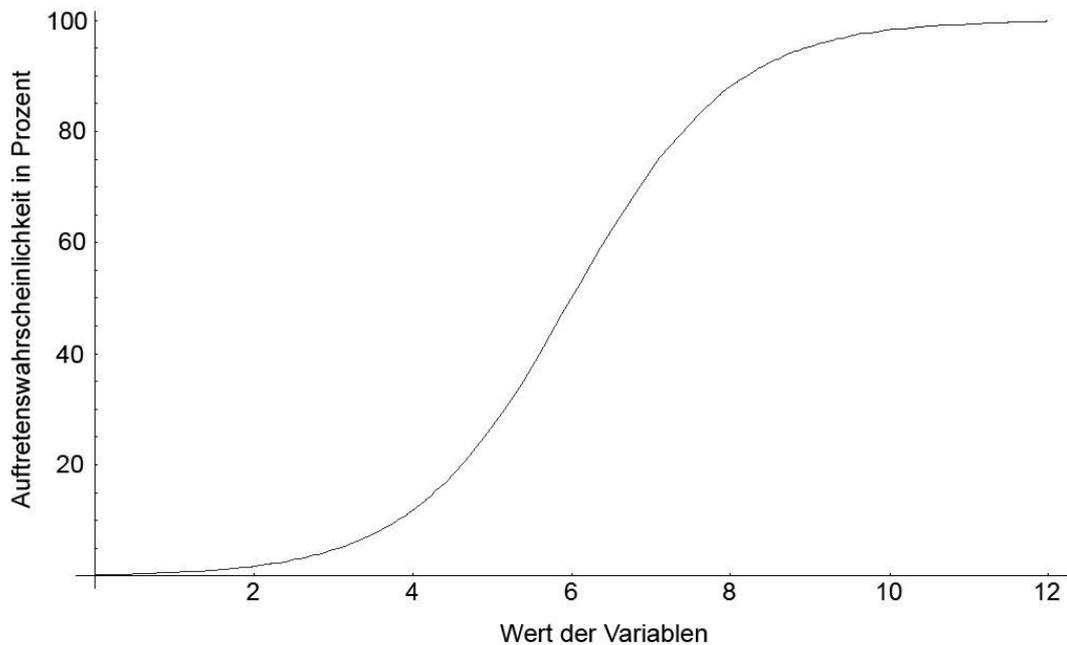


Abbildung 7: Beispiel einer binär-logistischen Regressionsfunktion

3.7.4 ROC-Kurve und AUC

In einer ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) wird für jeden Grenzwert p^* die zugehörige Kombination aus Sensitivität und 1-Spezifität eingetragen. Als Referenz gilt eine Diagonale (von links unten nach rechts oben verlaufend), welche den Gütewerten einer rein zufälligen Zuordnung (z.B. mittels Münzwurf) entspricht. Die durch die ROC-Kurve eingeschlossene Fläche (AUC: area under curve) dient als Marker für die Prognosegüte des Modells (Backhaus et al. 2016). Werte $>0,9$ sind extrem selten zu erreichen. Hierfür wäre ein sehr steiler Anstieg der S-förmigen logistischen Regressionsfunktion nötig, was jedoch die korrekte Schätzung der Koeffizienten unmöglich machen würde (Hosmer und Lemeshow 2000).

3.7.5 Statistik-Software

Die statistischen Analysen wurden überwiegend mit IBM® SPSS® Statistics Version 23 durchgeführt. Einzig die Konfidenzintervalle nach der Likelihood-Methode wurden mit R Version 3.3.1 berechnet. Die mathematischen Zeichnungen erfolgten mit Wolfram Mathematica Version 9.

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Probanden

Tabelle 7: Aufteilung der Probanden

A	Patienten	Alle Parkinsonpatienten (n=119)
B	Kontrollen	Probanden ohne Parkinsonsyndrom sowie ohne offensichtliche Einschränkung des Schluckens (n=32)
C	NMS3 Nein	Parkinsonpatienten, die Frage 3 (subjektive Dysphagie) des Fragebogens zu nicht-motorischen Symptomen (NMS) mit Nein beantwortet haben (n=87)
D	NMS3 Ja	Parkinsonpatienten, die Frage 3 (subjektive Dysphagie) des Fragebogens zu nicht-motorischen Symptomen (NMS) mit Ja beantwortet haben (n=32)

4.1.1 Patienten und Kontrollprobanden

Die Altersspanne der Patienten reichte von 40,4 bis 87,5 Jahre. Die Erkrankungsdauer seit Diagnose reichte von einer Neuerkrankung bis zu 32,3 Jahren. Bei 28 Patienten (24%) wurde im Vorfeld eine tiefe Hirnstimulation (THS) durchgeführt. Die Zielregion war mehrheitlich der Nucleus subthalamicus (STN) beidseits.

Als Aspirationszeichen traten die Symptome mit folgenden Häufigkeiten unter den Patienten auf (Mehrfachnennungen möglich): Husten (n=15), Räuspern (n=9) und Verschlucken (n=8). Sechs Kontrollprobanden gaben ein Räuspern an, wobei in vier Fällen dessen Häufigkeit ohne Nachfrage durch den Untersucher als selten angegeben wurde.

Patienten mit einer subjektiven Dysphagie wiesen im Vergleich zu den restlichen Patienten statistisch signifikant häufiger kognitive Defizite auf. Hinsichtlich einer Depression ergaben sich keine Unterschiede (Tabelle 8).

Zwischen den Patienten ohne subjektive Dysphagie und den Kontrollprobanden ergaben sich nur hinsichtlich der MOCA- und BDI-Werte signifikante Unterschiede (Tabelle 10). Gleiches gilt für den Vergleich zwischen allen Patienten und den Kontrollprobanden (Tabelle 9). Für die klinische Einteilung (Vorhandensein kognitiver Defizite bzw. einer Depression) fand sich hingegen jeweils kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 8: Patienten

	Patienten A (n=119)	NMS3 Nein C (n=87)	p-Wert C-D	NMS3 Ja D (n=32)
Alter, Jahre	68,9 +/- 10,1	67,5 +/- 10,3	0.02 ^a	72,6 +/- 8,9
Männer, n (%)	80 (67%)	56 (64%)	0.38 ^b	24 (75%)
Aspirationszeichen, n (%)	28 (24%)	10 (11%)	<0.001 ^b	18 (56%)
- Pneumonie, n (%)	2 (2%)	2 (2%)	1.00 ^b	0 (0%)
BMI	25,5 +/- 4,0	25,7 +/- 4,2	0.28 ^a	24,8 +/- 3,1
Mangelernährung, n (%)	5 (4%)	4 (5%)	1.00 ^b	1 (3%)
DSFS (Sialorrhoe), Median	4	2	n.a.	5
MOCA	21,9 +/- 4,8	22,5 +/- 4,3	0.02 ^a	20,2 +/- 5,6
- Kognitive Defizite (<26 P.)	85 (71%)	57 (66%)	0.02 ^b	28 (88%)
BDI-II (Depression)	10,6 +/- 8,9	10,1 +/- 9,3	0.32 ^a	11,9 +/- 7,7
- Keine (0-13 P.), n (%)	91 (76%)	67 (77%)	0.56 ^b	24 (75%)
- Mild (14-19 P.), n (%)	12 (10%)	7 (8%)		5 (16%)
- Moderat (20-28 P.), n (%)	8 (7%)	7 (8%)		1 (3%)
- Schwer (29-63 P.), n (%)	8 (7%)	6 (7%)		2 (6%)
Erkrankungsdauer, Jahre	9,7 +/- 7,1	9,4 +/- 7,2	0.35 ^a	10,8 +/- 6,8
HY Stadium 1, n (%)	5 (4%)	3 (3%)	0.01 ^b	2 (6%)
HY Stadium 2, n (%)	58 (49%)	49 (41%)		9 (28%)
HY Stadium 3, n (%)	32 (27%)	23 (19%)		9 (28%)
HY Stadium 4, n (%)	20 (17%)	11 (9%)		9 (28%)
HY Stadium 5, n (%)	4 (3%)	1 (1%)		3 (9%)
UPDRS Total	58,8 +/- 28,4	53,3 +/- 26,4	<0.001 ^a	73,4 +/- 28,9
- UPDRS 3	31,3 +/- 14,4	28,9 +/- 13,0	<0.01 ^a	37,8 +/- 16,3
NMS, Ja-Antworten	9,8 +/- 5,0	8,8 +/- 5,0	<0.001 ^a	12,7 +/- 3,7
THS, n (%)	28 (24%)	19 (22%)	0.47 ^b	9 (28%)

NMS3 Nein Patienten ohne subjektive Dysphagie. **NMS3 Ja** Patienten mit subjektiver Dysphagie. **BMI** Body-Mass-Index. **DSFS** Drooling Severity and Frequency Scale. **MOCA** Montreal Cognitive Assessment. **BDI-II** Beck-Depressions-Inventar. **HY** Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr. **UPDRS** Unified Parkinson's Disease Rating Scale. **NMS** Nicht-motorische Symptome. **THS** Tiefe Hirnstimulation. Mittelwerte mit Standardabweichung (sofern nicht anders angegeben). Signifikanztests: ^a t-Test, ^b Fisher exakt. Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

Tabelle 9: Vergleich Patienten mit Kontrollen

	Patienten A (n=119)	p-Wert A-B	Kontrollen B (n=32)
Alter, Jahre	68,9 +/- 10,1	0.69 ^a	68,1 +/- 10,7
Männer, n (%)	80 (67%)	0.10 ^b	16 (50%)
Aspirationszeichen, n (%)	28 (24%)	0.65 ^b	9 (28%)
- Pneumonie, n (%)	2 (2%)	0.06 ^b	3 (9%)
BMI	25,5 +/- 4,0	0.17 ^a	24,4 +/- 3,6
Mangelernährung, n (%)	5 (4%)	1.00 ^b	1 (3%)
DSFS (Sialorrhoe), Median	4	n.a.	2
MOCA	21,9 +/- 4,8	<0.01 ^a	25,3 +/- 3,0
- Kognitive Defizite (<26 P.)	85 (71%)	0.06 ^b	17 (53%)
BDI-II (Depression)	10,6 +/- 8,9	<0.001 ^a	6,1 +/- 7,0
- Keine (0-13 P.), n (%)	91 (76%)	0.56 ^b	26 (81%)
- Mild (14-19 P.), n (%)	12 (10%)		4 (13%)
- Moderat (20-28 P.), n (%)	8 (7%)		2 (6%)
- Schwer (29-63 P.), n (%)	8 (7%)		0 (0%)

Mittelwerte mit Standardabweichung (sofern nicht anders angegeben). Signifikanztests: ^a t-Test, ^b Fisher exakt. Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

Tabelle 10: Vergleich Kontrollen mit Patienten ohne subjektive Dysphagie

	Kontrollen B (n=32)	p-Wert B-C	NMS3 Nein C (n=87)
Alter, Jahre	68,1 +/- 10,7	0.81 ^a	67,5 +/- 10,3
Männer, n (%)	16 (50%)	0.21 ^b	56 (64%)
Aspirationszeichen, n (%)	9 (28%)	0.45 ^b	10 (11%)
- Pneumonie, n (%)	3 (9%)	0.12 ^b	2 (2%)
BMI	24,4 +/- 3,6	0.12 ^a	25,7 +/- 4,2
Mangelernährung, n (%)	1 (3%)	1.00 ^b	4 (5%)
DSFS (Sialorrhoe), Median	2	n.a.	2
MOCA	25,3 +/- 3,0	<0.01 ^a	22,5 +/- 4,3
- Kognitive Defizite (<26 P.)	17 (53%)	0.29 ^b	57 (66%)
BDI-II (Depression)	6,1 +/- 7,0	0.03 ^a	10,1 +/- 9,3
- Keine (0-13 P.), n (%)	26 (81%)	0.47 ^b	67 (77%)
- Mild (14-19 P.), n (%)	4 (13%)		7 (8%)
- Moderat (20-28 P.), n (%)	2 (6%)		7 (8%)
- Schwer (29-63 P.), n (%)	0 (0%)		6 (7%)

NMS3 Nein Patienten ohne subjektive Dysphagie. Mittelwerte mit Standardabweichung (sofern nicht anders angegeben). Signifikanztests: ^a t-Test, ^b Fisher exakt. Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

Dopaminerge Medikamente

Die L-Dopa-Äquivalenzdosis betrug im Mittel 752 mg (+/- 419 mg). 66 Probanden (56%) erhielten eine Kombinationstherapie aus L-Dopa und einem Dopaminagonisten, 38 (32%) eine L-Dopa-Monotherapie, 12 (10%) eine Dopaminagonisten-Monotherapie und 3 (3%) weder L-Dopa noch einen Dopaminagonisten.

Zustand des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt

Gefragt wurde nach dem aktuellen Zustand bezüglich des Parkinsonsyndroms. 93 Patienten (78%) gaben an, sich in ihrem gewohnten Zustand zu befinden. 10 Patienten (8%) nahmen sich besser und 16 Patienten (13%) schlechter als sonst war.

Dyskinesien

Unter den Patienten traten bei 22% Dyskinesien auf. Diese waren überwiegend gering ausgeprägt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Dyskinesien

UPDRS 4.1+4.2	0	1	2	3	4	5	6
Anzahl	93	9	5	4	4	2	2
(%)	(78%)	(8%)	(4%)	(3%)	(3%)	(2%)	(2%)

Summenscore aus UPDRS 4.1 (Dauer der Dyskinesien) und 4.2 (funktionelle Beeinträchtigung durch Dyskinesien) mit einer möglichen Spannbreite von 0 Punkte (keine Dyskinesien) bis 8 Punkte (maximale Ausprägung). N=119.

4.1.2 Nicht-Teilnehmer

Für den Vergleich wurden die drei nachträglich ausgeschlossenen Patienten als Teilnehmer berücksichtigt, da deren Einverständnis zur Teilnahme vorlag (Tabelle 12). Die Nicht-Teilnehmer waren jünger als die Studienteilnehmer. Hinsichtlich Geschlecht und Erkrankungsdauer ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 12: Vergleich Studienteilnehmer mit Nicht-Teilnehmern

	Teilnehmer (n=122)	Nicht-Teilnehmer (n=24)	p-Wert
Alter, Jahre	68,8 +/- 10,0	62,8 +/- 9,9	<0.01 ^a
Männliches Geschlecht, n (%)	82 (67%)	11 (46%)	0.06 ^b
Erkrankungsdauer, Jahre	9,7 +/- 7,1	8,4 +/- 5,9	0.42 ^a

Mittelwerte mit Standardabweichung (sofern nicht anders angegeben). Signifikanztests: ^a t-Test, ^b Fisher exakt. Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

4.2 Subjektive Dysphagie

4.2.1 Visuelle Analogskala (VAS)

In Abbildung 8 ist die visuelle Analogskala (VAS) getrennt aufgetragen: nach oben für die Patienten mit subjektiver Dysphagie und nach unten für die Patienten ohne subjektive Dysphagie. Bei einer VAS von 0 wurde eine subjektive Dysphagie stets verneint. Es lässt sich erkennen, dass auch Patienten, die eine Schluckstörung verneinten, hohe Werte auf der VAS angaben (bis zu 6,9/10).

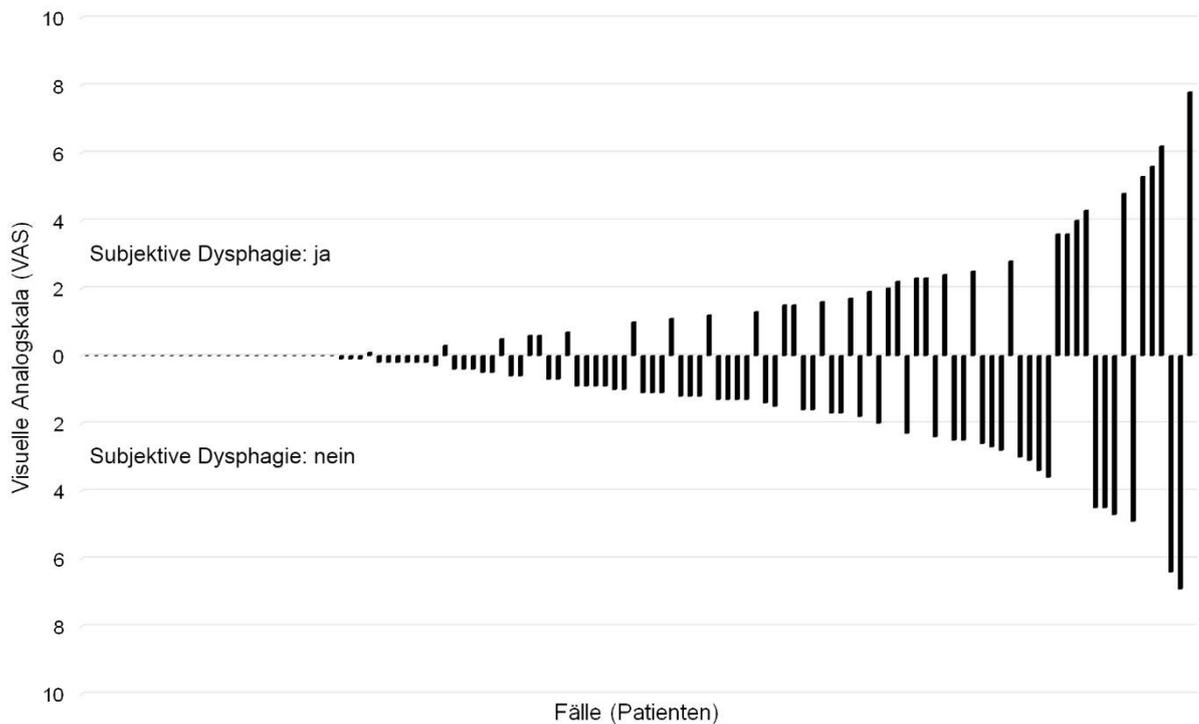


Abbildung 8: Visuelle Analogskala (VAS). Skalierung von 0 bis 10. Nach oben sind die Patienten mit subjektiver Dysphagie aufgetragen, nach unten diejenigen ohne subjektive Dysphagie. Grundlage ist Frage 3 des Fragebogens zu nicht-motorischen Symptomen. N=118.

4.2.2 UPDRS Frage 2.3

Es fanden sich Diskrepanzen zwischen den Antworten auf die UPDRS Frage 2.3 und der NMS Frage 3 (Tabelle 13). Wenn die Formulierung „angedeutet vorhanden“ der UPDRS Frage 2.3 bereits als Vorliegen einer Dysphagie gewertet wird, finden sich 26 Fälle mit diskrepanten Angaben (9 NMS positiv und UPDRS negativ sowie 17 NMS negativ und UPDRS positiv). Wird die die Formulierung „angedeutet vorhanden“ noch als Normalbefund gewertet, finden sich ebenso 26 Fälle mit diskrepanten Angaben (22 NMS positiv und UPDRS negativ sowie 4 NMS negativ und UPDRS positiv). Bezogen auf das hierfür auswertbare Kollektiv (n=118) entspricht dies 22% der Fälle mit fehlender Übereinstimmung.

Tabelle 13: UPDRS Frage 2.3 im Vergleich zu NMS Frage 3

		NMS Frage 3	
		Ja	Nein
UPDRS Frage 2.3	Normal	9	69
	Angedeutet vorhanden	13	13
	Leicht ausgeprägt	3	3
	Mäßig ausgeprägt	7	1
	Schwer ausgeprägt	0	0

N=118.

4.3 FEES-Befunde

Die Ergebnisse zum Schluckvermögen der Placebo-Medikamente sind Bestandteil einer anderen Dissertation. Die Befunde sind jeweils aufsteigend sortiert hin zur schwerwiegendsten Pathologie.

4.3.1 Leaking

Ein Leaking wurde erst ab einem Überschreiten von Zungengrund und Valleculae als relevant gewertet. Für die Konsistenz Kekes trat ein relevantes Leaking bei den Kontrollprobanden seltener auf als bei den Parkinsonpatienten (Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16). Zwischen den Patienten mit und ohne subjektiver Dysphagie fand sich kein relevanter Unterschied (Abbildung 9).

Tabelle 14: Leaking für Wasser

Wasser	Patienten A (n=119)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=87)	NMS3 Ja D (n=32)
0: Kein Leaking	90	31	65	25
1: Zungengrund oder Vallecula	18	0	14	4
2: Lateral channels oder Epiglottisspitze	6	0	4	2
3: Sinus piriformis oder tangiert Larynx seitlich/hinten	3	1	2	1
4: Larynxeingang (ggf. mit As- piration vor Schluck)	2	0	2	0
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: 0.46		C-D: 1.00	

Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen eines relevanten Leakings (Grenze ist als dicke Linie dargestellt).

Tabelle 15: Leaking für Brot

Brot	Patienten A (n=119)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=87)	NMS3 Ja D (n=32)
0: Kein Leaking	60	22	41	19
1: Zungengrund oder Vallecula	55	10	43	12
2: Lateral channels oder Epiglottisspitze	4	0	3	1
3: Sinus piriformis oder tangiert Larynx seitlich/hinten	0	0	0	0
4: Larynxeingang (ggf. mit As- piration vor Schluck)	0	0	0	0
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: 0.58		C-D: 1.00	

Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen eines relevanten Leakings (Grenze ist als dicke Linie dargestellt).

Tabelle 16: Leaking für Kekse

Keks	Patienten A (n=116)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=86)	NMS3 Ja D (n=30)
0: Kein Leaking	50	19	38	12
1: Zungengrund oder Vallecula	45	12	32	13
2: Lateral channels oder Epiglottisspitze	14	1	11	3
3: Sinus piriformis oder tangiert Larynx seitlich/hinten	5	0	3	2
4: Larynxeingang (ggf. mit Aspiration vor Schluck)	2	0	2	0
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: 0.046		C-D: 1.00	

Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen eines relevanten Leakings (Grenze ist als dicke Linie dargestellt). Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

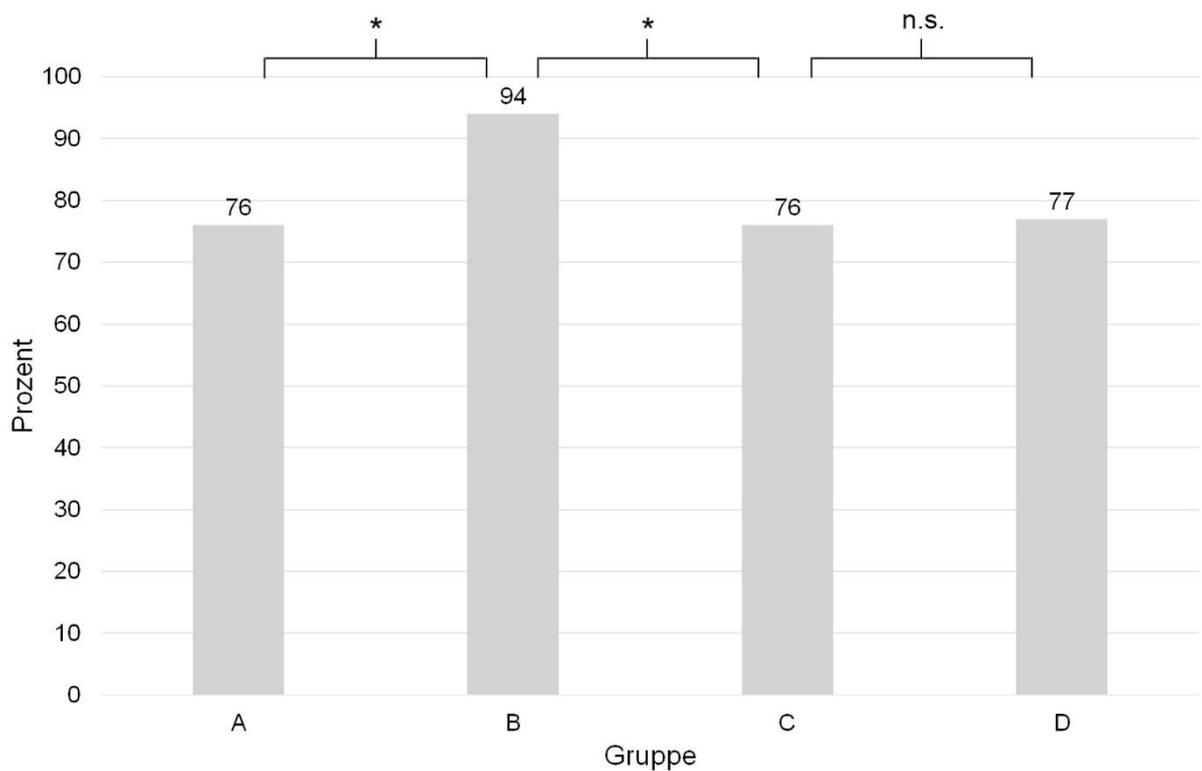


Abbildung 9: Probanden ohne relevantes Leaking über alle 3 Konsistenzen. **A** Patienten (n=88/116). **B** Kontrollen (n=30/32). **C** Patienten ohne subjektive Dysphagie (n=65/86), **D** Patienten mit subjektiver Dysphagie (n=23/30). * p<0.05. n.s. nicht signifikant.

4.3.2 Residuen

Es wurde jeweils die maximal erreichte Tiefe dokumentiert. Für jede Konsistenz traten Residuen bei den Kontrollprobanden seltener auf als bei den Parkinsonpatienten (Tabelle 17, Tabelle 18, Tabelle 19). Für die Probanden ohne jegliche Residuen fand sich zwischen den Patienten mit und ohne subjektiver Dysphagie kein Unterschied (Abbildung 10).

Tabelle 17: Residuen für Wasser

Wasser	Patienten A (n=119)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=87)	NMS3 Ja D (n=32)
0: Keine Residuen	52	29	42	10
1: Zungengrund oder Vallecula	13	2	12	1
2: Sinus piriformis, laterale Pharynxwände oder Postkrikoidregion	20	0	15	5
3: Larynxeingang	34	1	18	16
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: <0.001		C-D: 0.14	

Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen von Residuen (Grenze ist als dicke Linie dargestellt). Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

Tabelle 18: Residuen für Brot

Brot	Patienten A (n=117)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=86)	NMS3 Ja D (n=31)
0: Keine Residuen	11	15	6	5
1: Zungengrund oder Vallecula	62	13	49	13
2: Sinus piriformis, laterale Pharynxwände oder Postkrikoidregion	35	4	25	10
3: Larynxeingang	9	0	6	3
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: <0.001		C-D: 0.16	

Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen von Residuen (Grenze ist als dicke Linie dargestellt). Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

Tabelle 19: Residuen für Kekse

Keks	Patienten A (n=115)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=85)	NMS3 Ja D (n=30)
0: Keine Residuen	17	15	12	5
1: Zungengrund oder Vallecula	59	16	44	15
2: Sinus piriformis, laterale Pharynxwände oder Postkrikoidregion	33	1	26	7
3: Larynxeingang	6	0	3	3
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: <0.001		C-D: 0.77	

Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen von Residuen (Grenze ist als dicke Linie dargestellt). Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

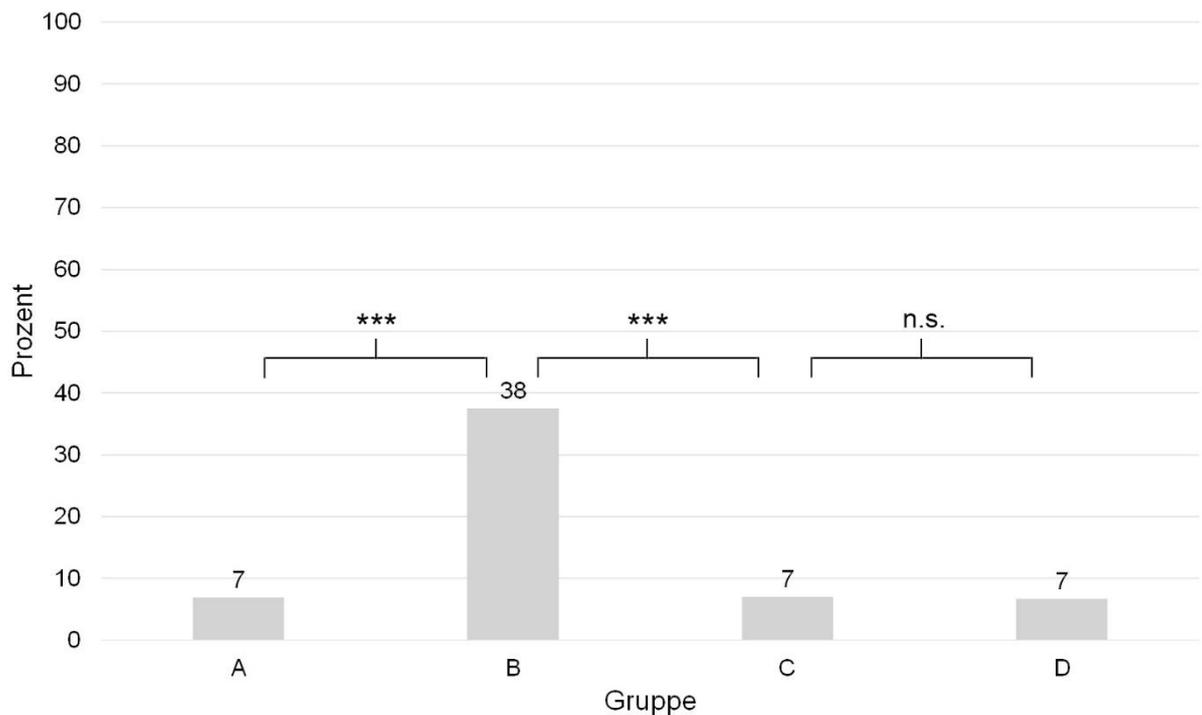


Abbildung 10: Probanden ohne Residuen über alle 3 Konsistenzen. **A** Patienten (n=8/115). **B** Kontrollen (n=12/32). **C** Patienten ohne subjektive Dysphagie (n=6/85), **D** Patienten mit subjektiver Dysphagie (n=2/30). *** p<0.001. n.s. nicht signifikant.

4.3.3 Penetrations-Aspirations-Skala (PAS)

Die PAS-Werte fielen vor allem auf die Randbereiche, wohingegen der mittlere Bereich von PAS 3-7 deutlich schwächer besetzt war (Tabelle 20, Tabelle 21, Tabelle 22). Bezogen auf alle Aspirationsereignisse (PAS 6-8) trat eine stille Aspiration (PAS 8) in 83% (n=30/36) auf. Bezogen auf eine klinisch kritische Dysphagie (PAS 7-8) betrug der Anteil der stillen Aspirationen (PAS 8) 88% (n=30/34). Für die Probanden ohne jegliche Penetration oder Aspiration fand sich zwischen den Patienten mit und ohne subjektiver Dysphagie kein Unterschied (Abbildung 11). Mit zunehmendem Krankheitsstadium stieg der relative Anteil an Patienten mit einer klinisch kritischen Dysphagie (Abbildung 12). Bei einer Unterteilung der Patienten nach ihrem maximal erreichten PAS-Wert über alle drei Konsistenzen (Abbildung 13) ergab sich, dass der PAS-Wert für Wasser in 87% (n=104/119) mit diesem übereinstimmte und damit mehr zum maximalen PAS-Wert beitrug als die beiden anderen Konsistenzen Keks (61%, n=71/117) und Brot (60%, n=71/119). Die 15 Patienten, die ihren maximalen PAS-Wert für Keks oder Brot erreichten, hatten einen maximalen PAS-Wert von 2 (n=14) oder 4 (n=1).

Tabelle 20: PAS für Wasser

Wasser	Patienten A (n=119)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=87)	NMS3 Ja D (n=32)
1: Keine	69	30	55	14
2: Penetration oberhalb Glottis mit effektiver Reinigung	13	2	11	2
3-5: Sonstige Penetration	7	0	6	1
6: Aspiration mit effektiver Reinigung	2	0	1	1
7: Aspiration mit ineffektiver Reinigung	4	0	1	3
8: Stille Aspiration	24	0	13	11
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: <0.001		C-D: 0.06	

Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen von Penetration oder Aspiration (Grenze ist als dicke Linie dargestellt). Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

Tabelle 21: PAS für Brot

Brot	Patienten A (n=119)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=87)	NMS3 Ja D (n=32)
1: Keine	95	30	71	24
2: Penetration oberhalb Glottis mit effektiver Reinigung	17	2	12	5
3-5: Sonstige Penetration	4	0	3	1
6: Aspiration mit effektiver Reinigung	0	0	0	0
7: Aspiration mit ineffektiver Reinigung	0	0	0	0
8: Stille Aspiration	3	0	1	2
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: 0.07		C-D: 0.45	

Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen von Penetration oder Aspiration (Grenze ist als dicke Linie dargestellt).

Tabelle 22: PAS für Kekis

Kekis	Patienten A (n=117)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=86)	NMS3 Ja D (n=31)
1: Keine	89	30	68	21
2: Penetration oberhalb Glottis mit effektiver Reinigung	21	2	14	7
3-5: Sonstige Penetration	4	0	3	1
6: Aspiration mit effektiver Reinigung	0	0	0	0
7: Aspiration mit ineffektiver Reinigung	0	0	0	0
8: Stille Aspiration	3	0	1	2
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: 0.03		C-D: 0.23	

Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen von Penetration oder Aspiration (Grenze ist als dicke Linie dargestellt). Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

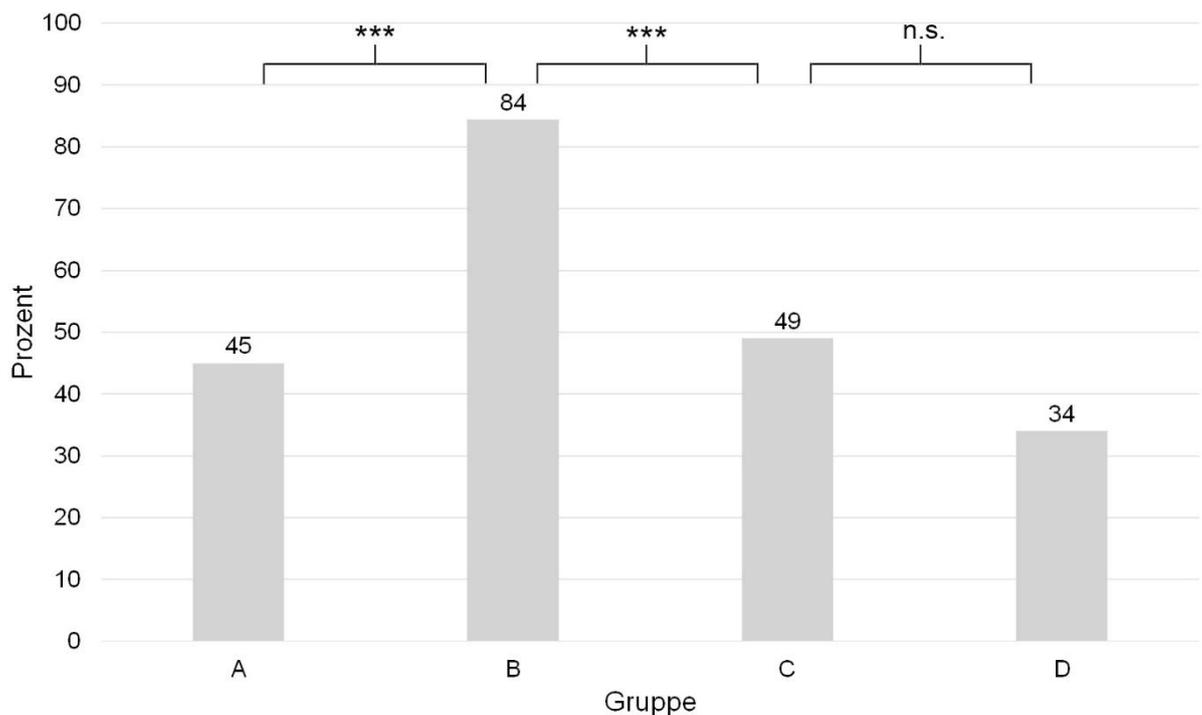


Abbildung 11: Probanden ohne Penetration/Aspiration über alle 3 Konsistenzen. **A** Patienten (n=54/119). **B** Kontrollen (n=27/32). **C** Patienten ohne subjektive Dysphagie (n=43/87), **D** Patienten mit subjektiver Dysphagie (n=11/32). *** p<0.001. **n.s.** nicht signifikant.

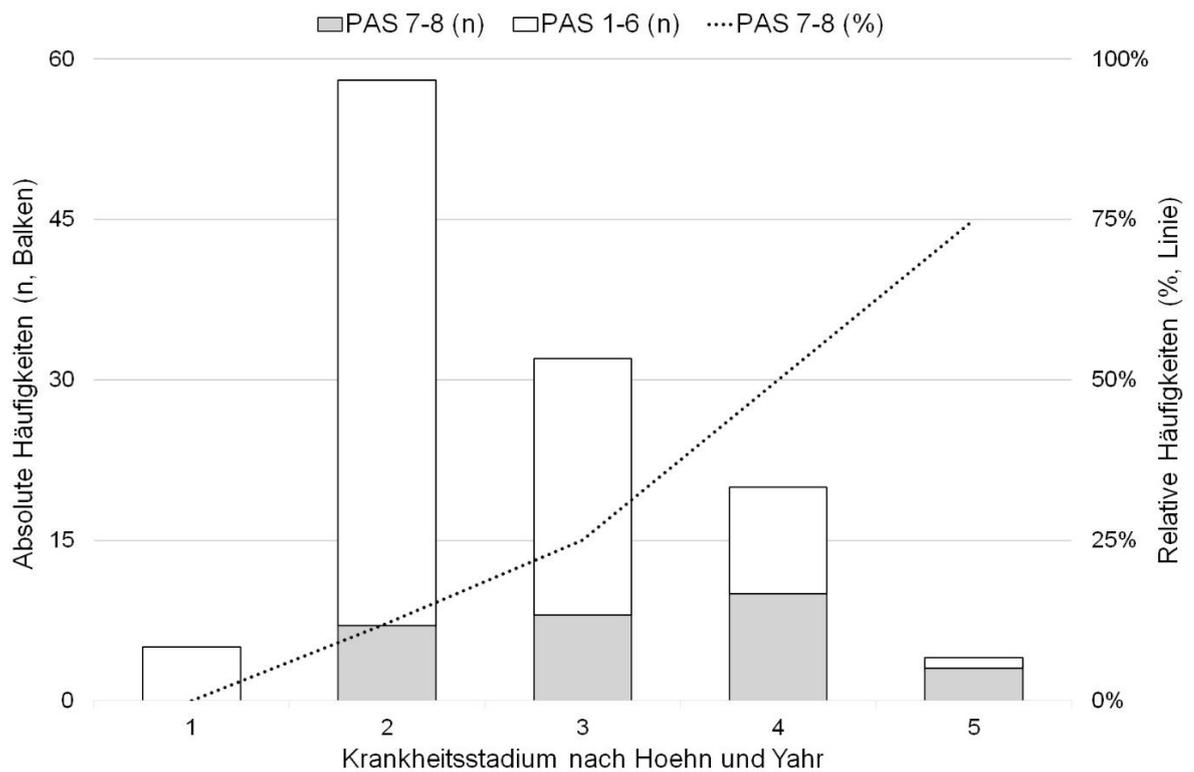


Abbildung 12: PAS in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Dargestellt ist der absolute und relative Anteil an Patienten mit einer klinisch kritischen Dysphagie (PAS 7-8).

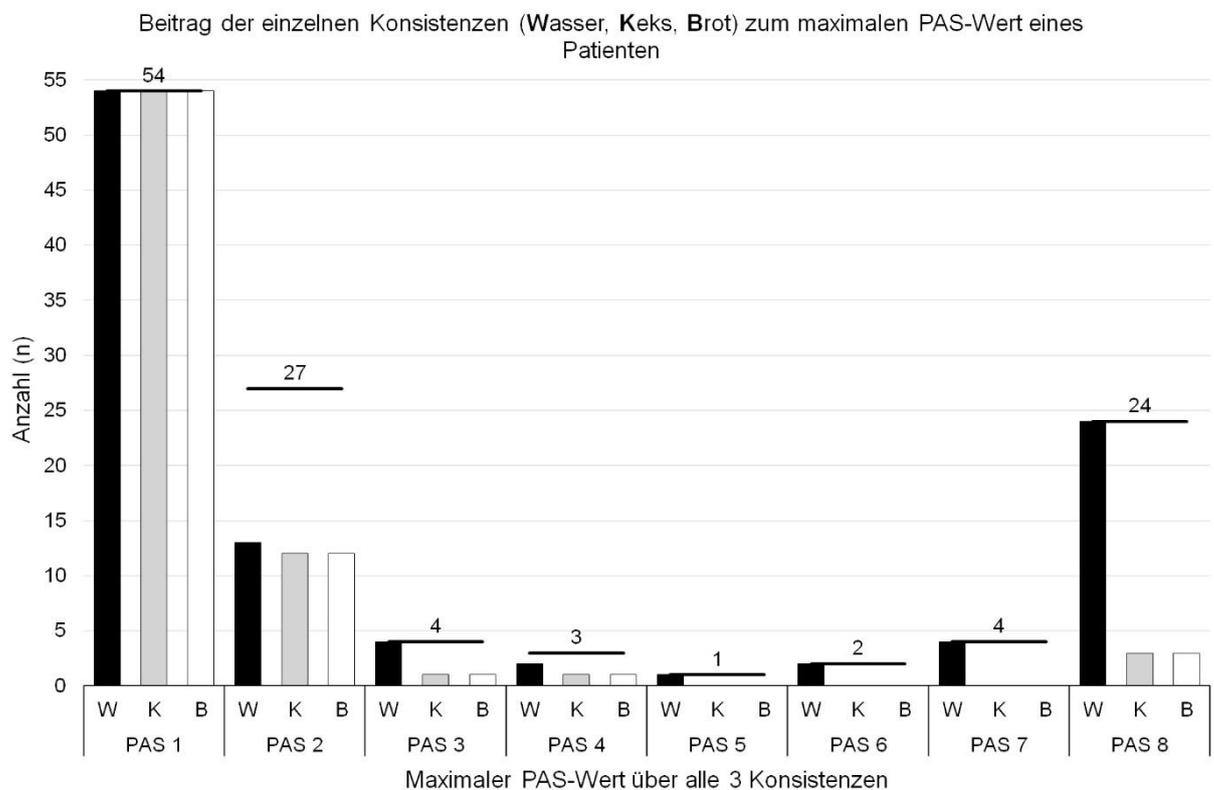


Abbildung 13: Detailbetrachtung des maximalen PAS-Wertes. Die Patienten (n=119) wurden nach dem Maximum aus den PAS-Werten der drei Konsistenzen aufgeteilt. Dargestellt ist die jeweilige Anzahl an Patienten, bei denen der Konsistenz-spezifische PAS-Wert mit dem maximalen PAS-Wert übereinstimmte. Die Querstriche repräsentieren die Patientenzahl pro PAS-Gruppe. **W** Wasser. **K** Keks. **B** Brot.

4.3.4 Synopsis der FEES-Befunde

Werden nun die einzelnen Kategorien Leaking, Residuen sowie Penetration und Aspiration gemäß den oben aufgeführten Grenzen kombiniert betrachtet (Abbildung 14), wiesen 6 Parkinsonpatienten (5%) und 10 Kontrollprobanden (31%) einen gänzlich unauffälligen Befund auf. Zwischen den Patienten mit und ohne subjektiver Dysphagie fand sich kein Unterschied.

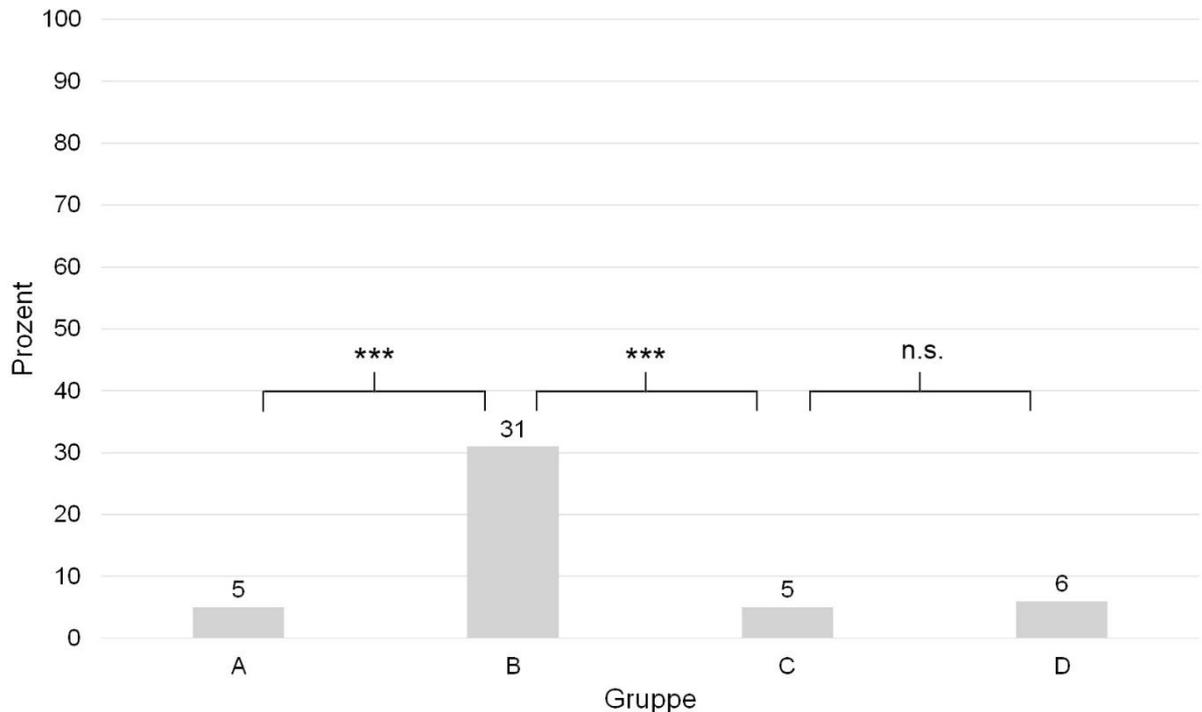


Abbildung 14: Probanden mit einem gänzlich unauffälligen FEES-Befund. **A** Patienten (n=6/119). **B** Kontrollen (n=10/32). **C** Patienten ohne subjektive Dysphagie (n=4/87), **D** Patienten mit subjektiver Dysphagie (n=2/32). *** p<0.001. n.s. nicht signifikant.

4.3.5 Sekretansammlungen

Zwischen den Patienten und den Kontrollprobanden fand sich für das Vorliegen von Sekretansammlungen kein signifikanter Unterschied (Tabelle 23).

Tabelle 23: Sekretansammlungen

	Patienten A (n=119)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=87)	NMS3 Ja D (n=32)
0: Normal	88	28	67	21
1: Valleculae/Sinus piriformes	25	3	17	8
2: Transient im Aditus laryngis	3	0	3	0
3: Konstant im Aditus laryngis	3	1	0	3
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: 0.16		C-D: 0.24	

Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen von Sekretansammlungen (Grenze ist als dicke Linie dargestellt).

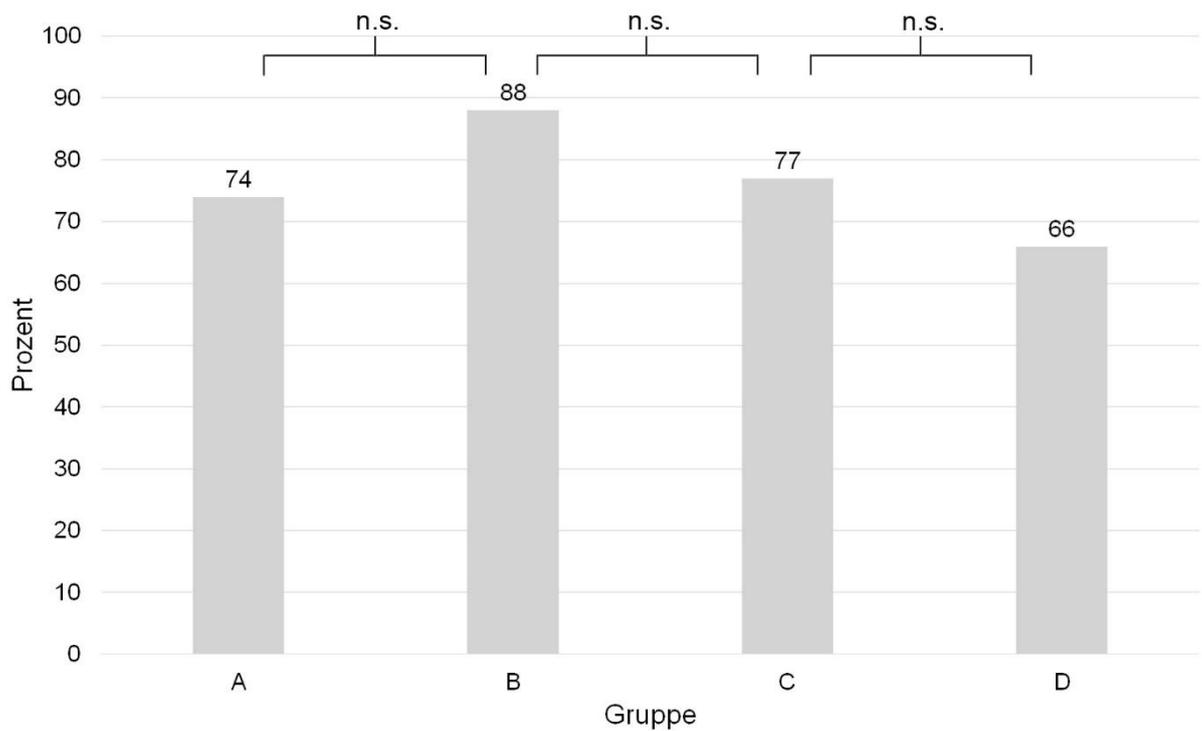


Abbildung 15: Probanden ohne Sekretansammlungen. **A** Patienten (n=88/119). **B** Kontrollen (n=28/32). **C** Patienten ohne subjektive Dysphagie (n=67/87), **D** Patienten mit subjektiver Dysphagie (n=21/32). **n.s.** nicht signifikant.

4.3.6 Build Up-Phänomen

Build Up für Brot

Ein Build Up-Phänomen für Brot (Abbildung 16) trat bei 52% der auswertbaren Patienten (n=116) auf. In starker Ausprägung fand es sich bei 23 Probanden (20%).

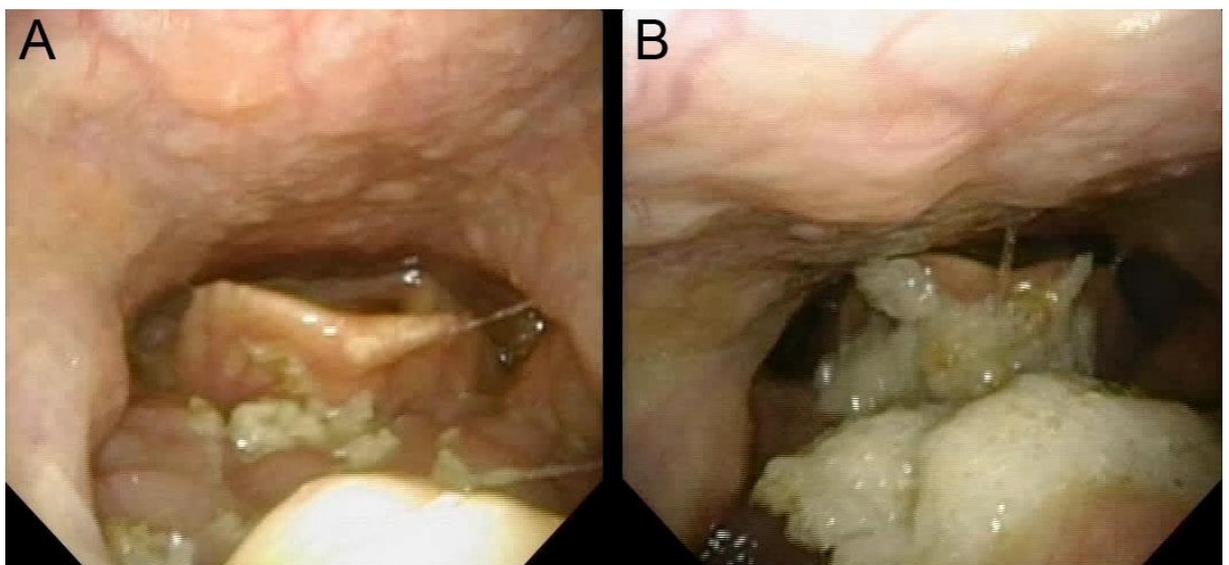


Abbildung 16: Build Up Brot. **A** erste Residuen. **B** 130 Sekunden später

Zwischen dem Build Up für Brot und dem PAS-Wert für Brot (Tabelle 24) fand sich eine schwache Korrelation (Koeffizient 0,27; $p=0.002$). Mit der laryngealen Sensibilität ($p=0.16$) und der Zeit zum Essen einer halben Scheibe Brot ($p=0.58$) fand sich jeweils keine Korrelation.

Tabelle 24: Build Up Brot und Penetrations-Aspirations-Skala (PAS)

PAS für Brot	Build Up für Brot (n=116)		
	Kein n=56	Mäßig n=37	Stark n=23
Keine (1)	50	28	14
Penetration über Glottis mit effektiver Reinigung (2)	6	7	4
Sonstige Penetration (3-5)	0	0	4
Aspiration mit effektiver Reinigung (6)	0	0	0
Aspiration mit ineffektiver Reinigung (7)	0	0	0
Stille Aspiration (8)	0	2	1

Build Up für Kekse

Ein Build Up-Phänomen für Kekse (Abbildung 17) trat bei 21% der auswertbaren Patienten (n=112) auf. In starker Ausprägung fand es sich bei 2 Probanden (2%).

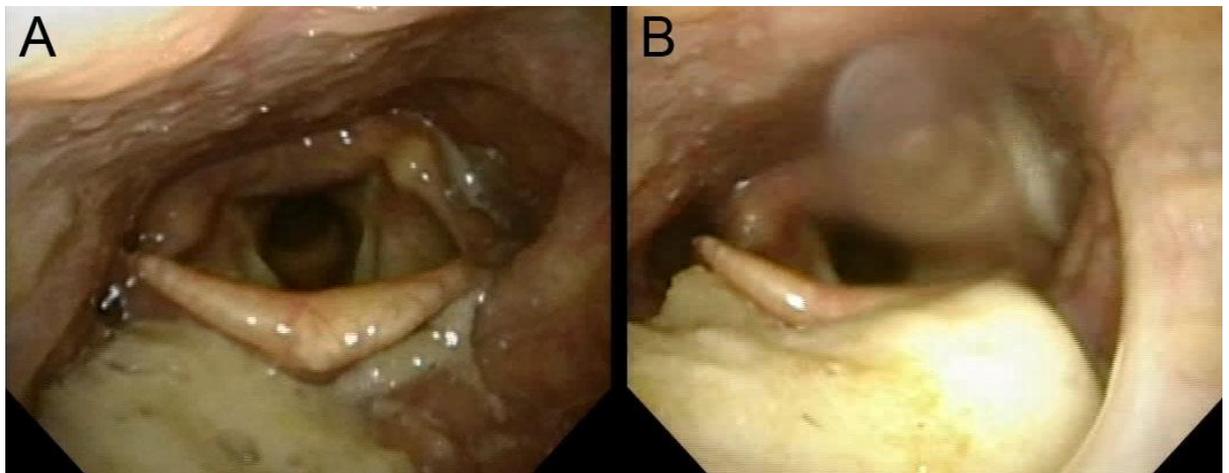


Abbildung 17: Build Up Kekse. **A** erste Residuen. **B** 68 Sekunden später.

Zwischen dem Build Up für Kekse und dem PAS-Wert für Kekse (Tabelle 25) fand sich keine Korrelation ($p=0.61$). Mit der laryngealen Sensibilität ($p=0.74$) und der Zeit zum Essen eines ganzen Kekses ($p=0.45$) fand sich jeweils keine Korrelation.

Tabelle 25: Build Up Keks und Penetrations-Aspirations-Skala (PAS)

PAS für Keks	Build Up für Keks (n=112)		
	Kein n=89	Mäßig n=21	Stark n=2
Keine (1)	69	16	1
Penetration über Glottis mit effektiver Reinigung (2)	17	3	1
Sonstige Penetration (3-5)	2	1	0
Aspiration mit effektiver Reinigung (6)	0	0	0
Aspiration mit ineffektiver Reinigung (7)	0	0	0
Stille Aspiration (8)	1	1	0

4.3.7 Schluckgeschwindigkeiten

Die Zeiten für den ersten Schluck Wasser sowie die ersten Bissen von Keks und Brot waren nicht verwertbar. Im Laufe der Studie stellte sich heraus, dass die vom Probanden selbst gewählte Menge bzw. Größe sehr stark variierte.

Für 4 Patienten konnte keine Zeit für 90ml Wasser bestimmt werden. In 2 Fällen wurde vom Untersucher wegen einer Aspiration vorzeitig abgebrochen.

Für 16 Patienten konnte keine Zeit für die halbe Schreibe Brot bestimmt werden. In 7 Fällen war die Zeit wegen eines nötigen Zwischentrinkens nicht mehr verwertbar.

Für 13 Patienten konnte keine Zeit für den Keks bestimmt werden. In 3 Fällen war die Zeit wegen eines nötigen Zwischentrinkens nicht mehr verwertbar.

Insgesamt lagen bei 7 von 28 Patienten (25%) mit einer klinisch kritischen Dysphagie (PAS 7-8) unvollständige bzw. gänzlich fehlende Schluckgeschwindigkeiten vor. Daher wurde auf eine Korrelation bzw. Regression verzichtet.

Schluckgeschwindigkeiten für Wasser

Für die Schluckgeschwindigkeiten für 90ml Wasser ergaben sich bei den Kontrollprobanden einzelne und bei den Patienten sehr viele Ausreißer (Abbildung 18). Die mediane Schluckgeschwindigkeit war bei den Patienten etwas langsamer (Tabelle 26).

Tabelle 26: Schluckgeschwindigkeiten für 90ml Wasser

Wasser	Patienten (n=115)	Kontrollen (n=32)
Minimum	5 s	5 s
Median	15 s	11 s
Maximum	190 s	24 s

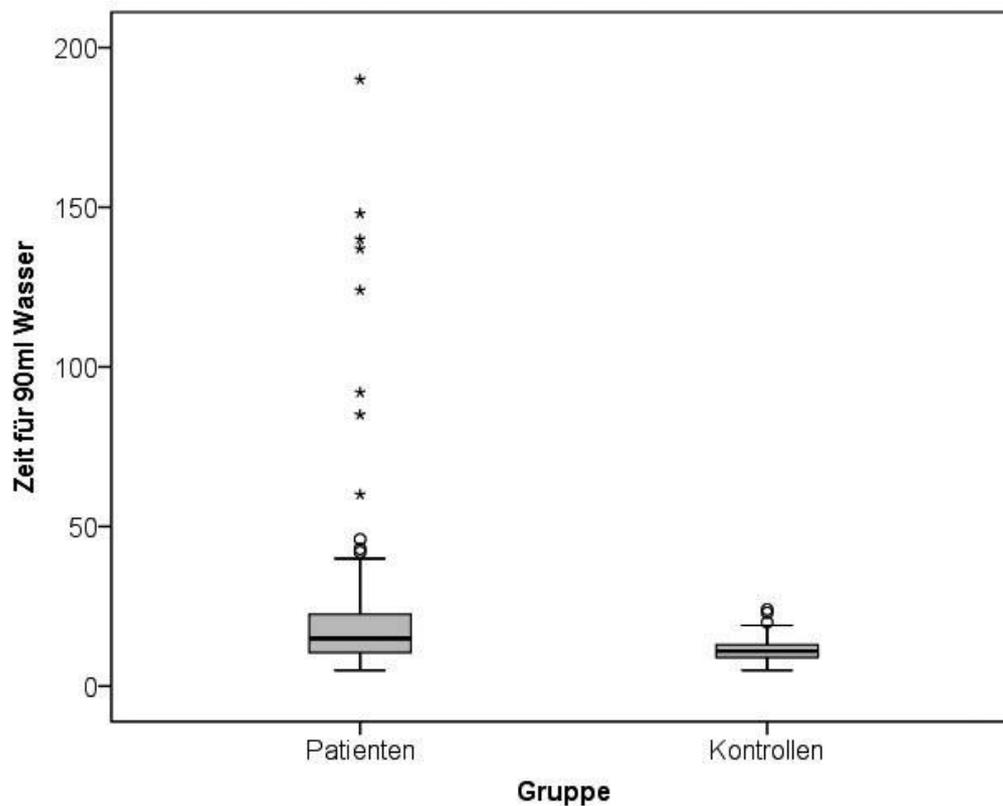


Abbildung 18: Schluckgeschwindigkeiten für 90ml Wasser. Patienten (n=115) und Kontrollen (n=32). Zeit in Sekunden.

Schluckgeschwindigkeiten für Brot

Für die Schluckgeschwindigkeiten für eine halbe Scheibe Brot fanden sich bei den Patienten etwas mehr Ausreißer als bei den Kontrollprobanden (Abbildung 19). Die mediane Schluckgeschwindigkeit war bei den Patienten langsamer (Tabelle 27).

Tabelle 27: Schluckgeschwindigkeiten für halbe Scheibe Brot

Brot	Patienten (n=103)	Kontrollen (n=32)
Minimum	47 s	90 s
Median	167 s	146 s
Maximum	720 s	320 s

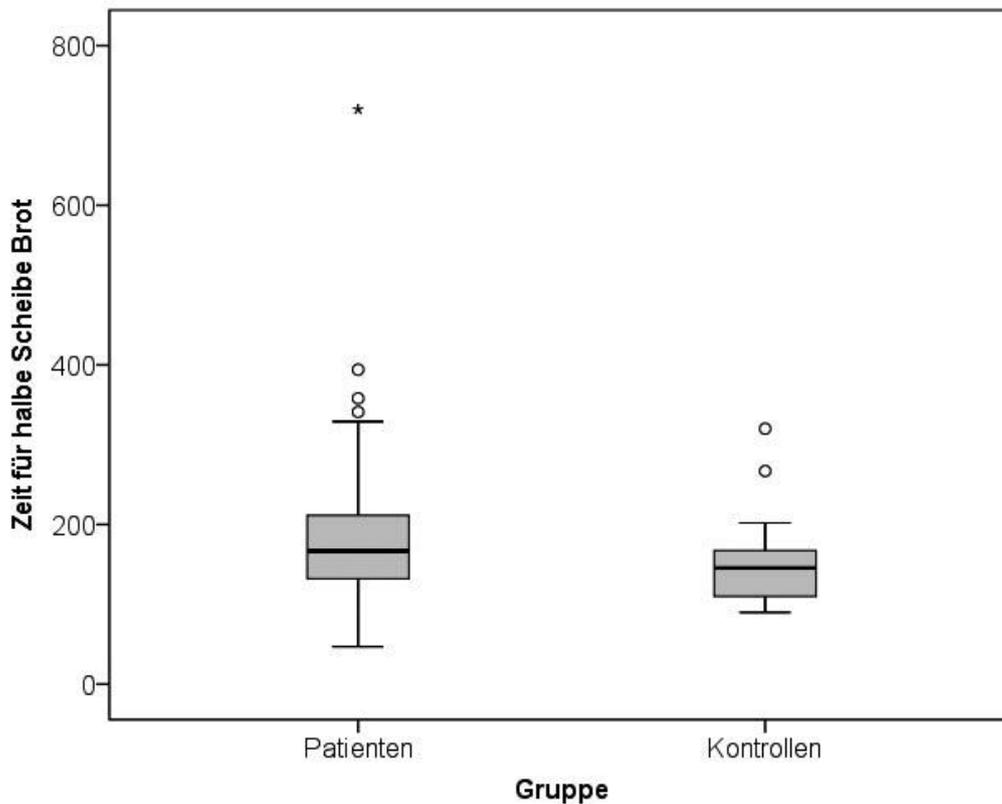


Abbildung 19: Schluckgeschwindigkeiten für halbe Scheibe Brot. Patienten (n=103) und Kontrollen (n=32). Zeit in Sekunden.

Schluckgeschwindigkeiten für Kekse

Für die Schluckgeschwindigkeiten für einen Keks fanden sich bei den Patienten einige Ausreißer (Abbildung 20). Die mediane Schluckgeschwindigkeit war für Patienten und Kontrollprobanden identisch (Tabelle 28).

Tabelle 28: Schluckgeschwindigkeiten für einen Keks

Keks	Patienten (n=106)	Kontrollen (n=31)
Minimum	59 s	67 s
Median	126 s	126 s
Maximum	467 s	205 s

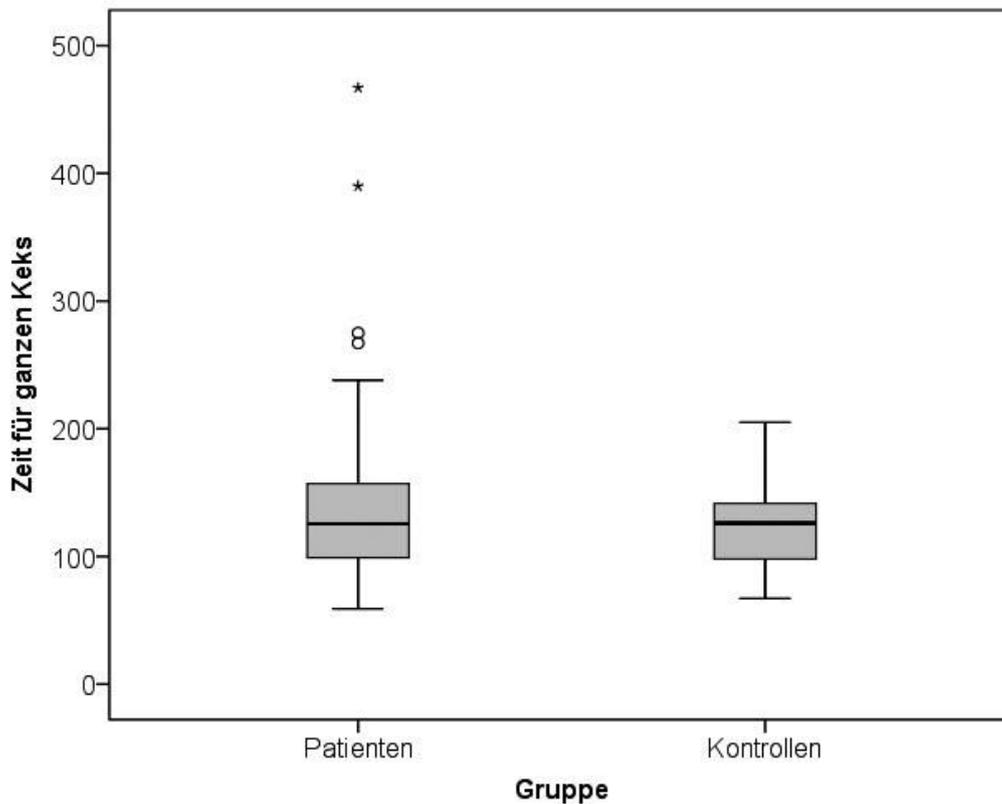


Abbildung 20: Schluckgeschwindigkeiten für einen Keks. Patienten (n=106) und Kontrollen (n=31). Zeit in Sekunden.

4.3.8 Sialorrhoe

Eine Sialorrhoe trat bei den Kontrollprobanden (9%) seltener als bei den Parkinsonpatienten (50%) auf (Tabelle 29).

Tabelle 29: Ausmaß der Sialorrhoe

DSFS	Patienten A (n=119)	Kontrollen B (n=32)	NMS3 Nein C (n=87)	NMS3 Ja D (n=32)
2 (keine)	59	29	48	11
4	18	3	15	3
5	20	0	10	10
6	10	0	7	3
7	8	0	4	4
8	1	0	0	1
9 (maximal)	3	0	3	0
p-Wert (Fisher exakt)	A-B: <0.001		C-D: 0.06	

DSFS Drooling Severity and Frequency Scale. Absolute Häufigkeiten. Der p-Wert bezieht sich auf das Vorliegen einer Sialorrhoe (Grenze ist als dicke Linie dargestellt). Signifikante Unterschiede sind grau unterlegt.

Wasser

Im Streudiagramm fand sich für die Patienten kein klarer Zusammenhang zwischen den PAS-Werten für Wasser und den Werten auf der DSFS (Abbildung 21). Es lag eine schwache Korrelation vor (Koeffizient 0,22; $p=0.005$). Bei 10 von 24 Patienten mit einer stillen Aspiration für Wasser (PAS 8) fand sich keine Sialorrhoe (DSFS 2).

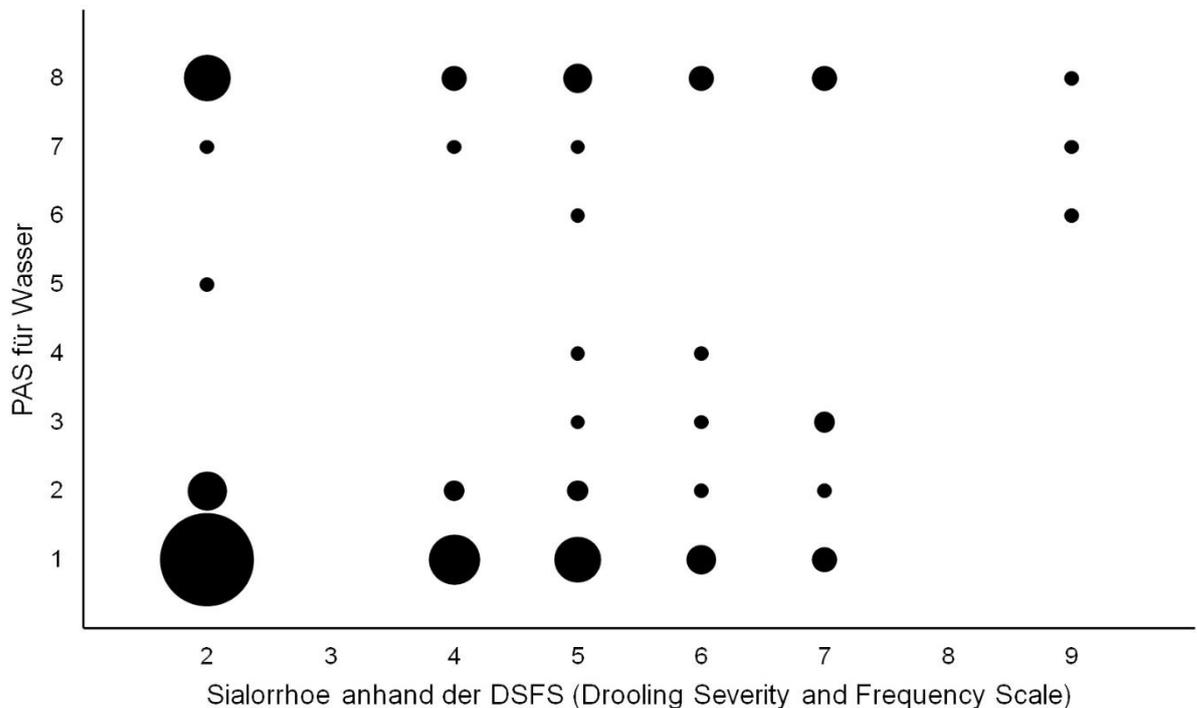


Abbildung 21: Zusammenhang von Sialorrhoe und PAS für Wasser. Patienten (n=119). Der Radius ist proportional zur Fallzahl n für die jeweilige Kombination.

Brot

Im Streudiagramm fand sich für die Patienten kein Zusammenhang zwischen den PAS-Werten für Brot und den Werten auf der DSFS (Abbildung 22). Es ließ sich keine Korrelation nachweisen ($p=0.60$).

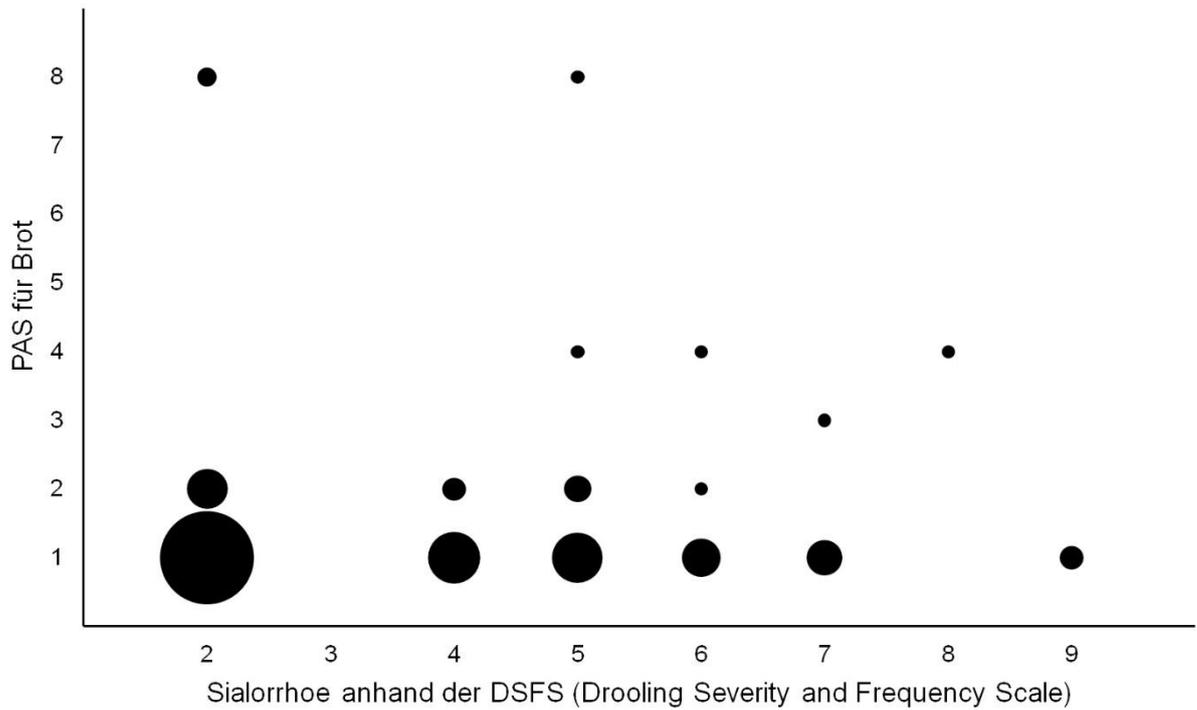


Abbildung 22: Zusammenhang von Sialorrhoe und PAS für Brot. Patienten (n=119). Der Radius ist proportional zur Fallzahl n für die jeweilige Kombination.

Keks

Im Streudiagramm fand sich für die Patienten kein Zusammenhang zwischen den PAS-Werten für Keks und den Werten auf der DSFS (Abbildung 23). Es ließ sich keine Korrelation nachweisen ($p=0.35$).

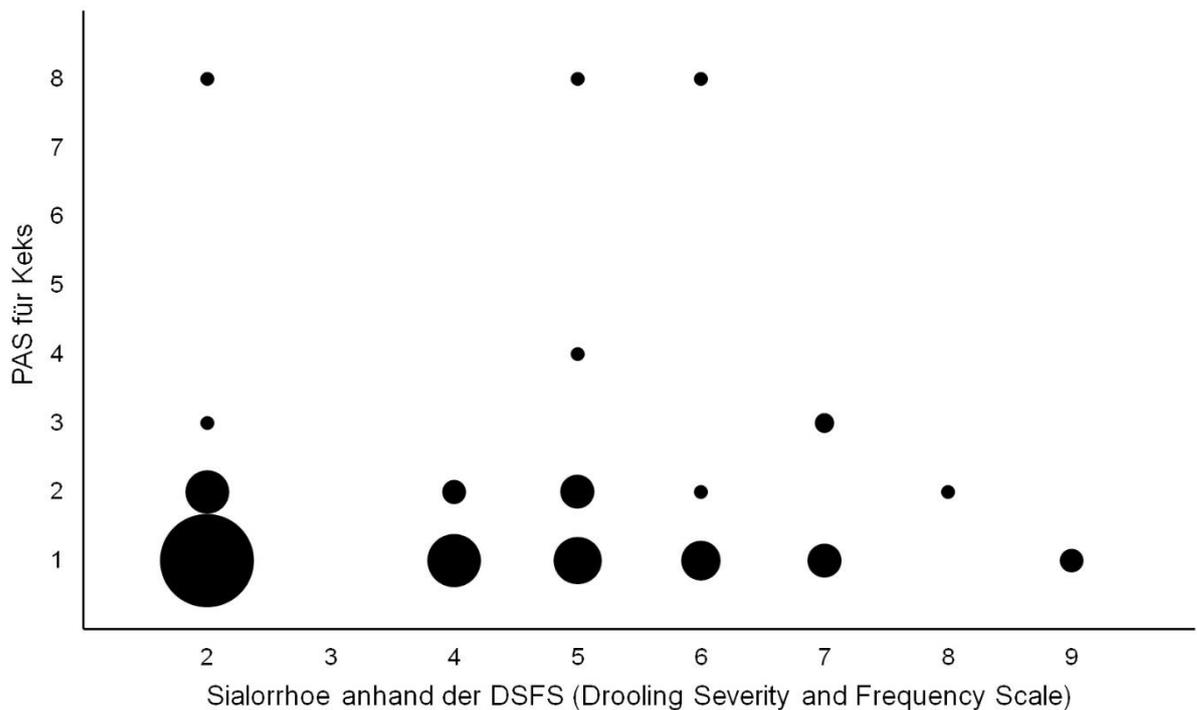


Abbildung 23: Zusammenhang von Sialorrhoe und PAS für Keks. Patienten (n=117). Der Radius ist proportional zur Fallzahl n für die jeweilige Kombination.

4.4 Klinische Konsequenzen aus der FEES-Untersuchung

Ab dem Krankheitsstadium 2 nach Hoehn und Yahr fanden sich für einzelne Patienten Verschlechterungen auf der Schluckbeeinträchtigungsskala (SBS). Der Anteil dieser Patienten steigt kontinuierlich von 17% auf bis zu 75% im höchsten Krankheitsstadium 5 an (Tabelle 30). Über alle Patienten betrachtet trat eine Verschlechterung bei 30 Patienten (25%) auf. Eine Verbesserung fand sich bei einem Patienten (1%). Bei 10 Patienten (8,4%) wurde die Anlage einer PEG-Sonde empfohlen. Zum Studienzeitpunkt war keiner der 119 Patienten mit einer PEG-Sonde versorgt.

Tabelle 30: Veränderung auf der Schluckbeeinträchtigungsskala (SBS)

Veränderung auf der SBS	Stadium n. Hoehn und Yahr					Alle (n=119)
	1 (n=5)	2 (n=58)	3 (n=32)	4 (n=20)	5 (n=4)	
Besser	1	0	0	0	0	1 (1%)
Keine	4	48	25	10	1	88 (74%)
Schlechter	0 (0%)	10 (17%)	7 (22%)	10 (50%)	3 (75%)	30 (25%)

Unterteilt nach dem Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr. Absolute Häufigkeiten (Prozent).

4.5 Prädiktoren für eine klinisch kritische Dysphagie

4.5.1 Auswahl der Prädiktoren

Die Analyse erfolgte mit einer binären logistischen Regression. Neun potentielle Prädiktoren wurden berücksichtigt: Aspirationszeichen, Alter, Geschlecht, Krankheitschwere (UPDRS 3), tiefe Hirnstimulation, Erkrankungsdauer, Depression (BDI-II), subjektive Dysphagie (NMS3) und kognitive Funktionen (MOCA). Allerdings fand sich eine starke Kollinearität zwischen dem Alter und den kognitiven Funktionen (siehe hierzu Anhang 8.1.1 Auswahl der Prädiktoren). Hierdurch ist eine eindeutige Zuordnung des Effektes zu einer der Variablen nicht mehr möglich, wodurch Informationen verloren gehen (Backhaus et al. 2016). Daher musste eine Variable ausgeschlossen werden. Es wurde das Alter beibehalten, da die Erhebung der kognitiven Funktionen (MOCA) mehr Zeit in Anspruch nimmt. Letztendlich verblieben drei Variablen, die das Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$ unterschritten (Tabelle 31).

Tabelle 31: Ergebnisse der binären logistischen Regression

	p-Wert [Methode]	Regressionskoeffi- zient [KI]	Odds Ratio [KI]
Aspirationszeichen (ja)	<0.001 [L]	2.150 [1.11 3.28]	8.59 [3.05 26.52]
Alter (Jahre)	0.002 [L]	0.091 [0.03 0.17]	1.10 [1.03 1.18]
Geschlecht (weiblich)	0.043 [L]	-1.169 [-2.48 -0.03]	0.31 [0.08 0.97]
Konstante	0.001 [W]	-8.043 [-13.62 -3.61]	

KI Konfidenzintervalle mittels profiled log-likelihood. P-Wert: **L** Likelihood Ratio **W** Wald.

4.5.2 Klassifizierungsergebnisse

ROC-Kurve und AUC

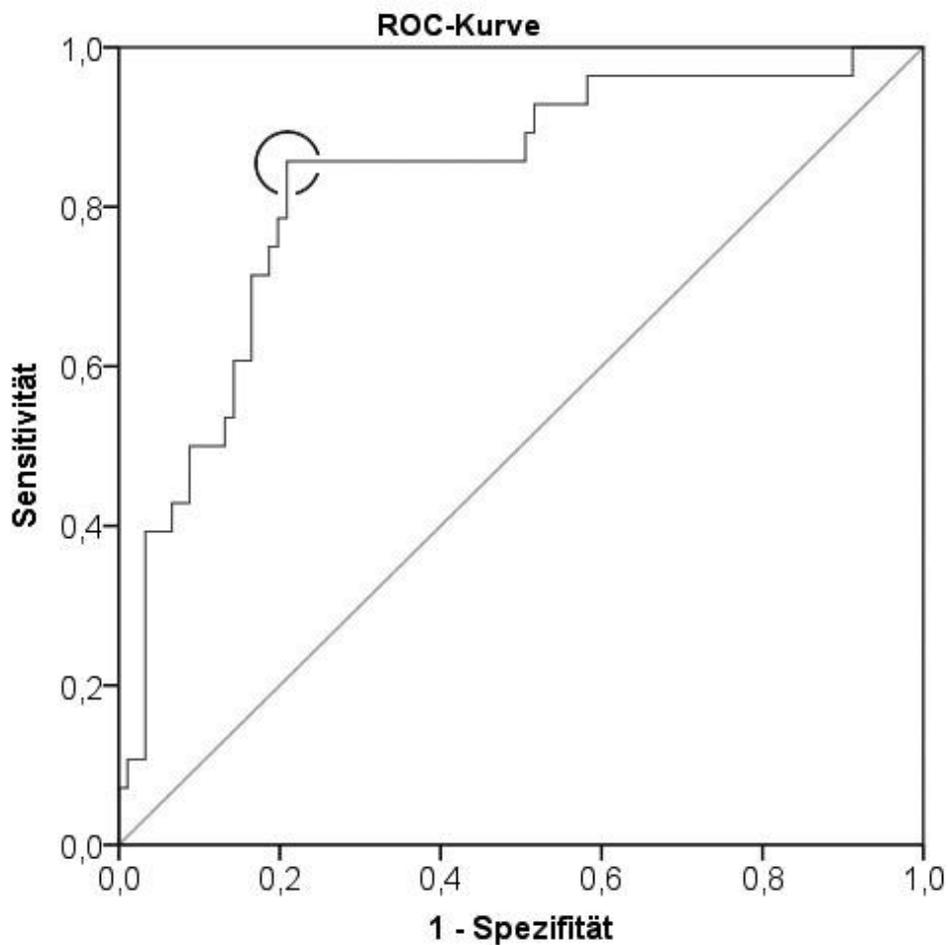


Abbildung 24: ROC-Kurve. Im Kreis ist der mutmaßlich beste Kompromiss aus Sensitivität und Spezifität markiert.

Die AUC (area under the curve) betrug 0,83 (95%-Konfidenzintervall 0,74 – 0,92, $p < 0.001$) und ist somit als exzellent einzustufen (Backhaus et al. 2016). In Abbildung 24 ist der Punkt mit dem mutmaßlich besten Kompromiss aus Sensitivität und Spezifität eingezeichnet. Für diesen Grenzwert ($p^* = 0,242$, d.h. einer berechneten Wahrscheinlichkeit von 24,2% entsprechend) ergab sich eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 79%.

Klassifizierungstabelle

Tabelle 32: Klassifizierungstabelle

		Vorhergesagt		
		Ja	nein	
Tatsächlich	Ja	24	4	28
	Nein	19	72	91
		43	76	119

Zielparameter: klinisch kritische Dysphagie. **Vorhergesagt** anhand des Regressionsmodells. **Tatsächlich** FEES-Befund.

4.5.3 Vergleich des Regressionsmodells mit anderen Modellen

Subjektive Dysphagie

Mit dem Kriterium einer subjektiven Dysphagie (NMS3 Ja) wurden 14 von 28 Patienten mit einer klinisch kritischen Dysphagie detektiert. 4 der 14 Patienten, die nicht detektiert wurden, konnten auch anhand des Regressionsmodells nicht identifiziert werden (ID 16, 80, 86, 106). Bei 9 der restlichen 10 Patienten fand sich eine Verschlechterung auf der Schluckbeeinträchtigungsskala (SBS).

Überblick

Für den Überblick (Tabelle 33) wird der Münchner Dysphagie Test (MDT) mit eingeschlossen. Dieser kennt zwei Kategorien: Dysphagie jeglicher Form bzw. nur Patienten mit Aspirationsrisiko.

Tabelle 33: Überblick über die verschiedenen Screening-Verfahren

	Subjektive Dysphagie	Regressionsmodell	MDT Risiko für Aspiration	MDT jegliche Dysphagie
Erhebungsdauer	<1 min	1 min	5-10 min	5-10 min
Sensitivität	14/28 (50%)	24/28 (86%)	10/28 (36%)	14/28 (50%)
Spezifität	73/91 (80%)	72/91 (79%)	69/91 (76%)	52/91 (57%)
Falsch-positiv	18/32 (56%)	19/43 (44%)	22/32 (69%)	39/53 (74%)
Zu untersuchen	32/119 (27%)	43/119 (36%)	32/119 (27%)	53/119 (45%)

Ziel-Kriterium: klinisch kritische Dysphagie (PAS 7-8 für mind. eine der drei Konsistenzen Wasser, Brot und Keks). Grau unterlegt ist das jeweils beste Modell für die jeweilige Kategorie. Subjektive Dysphagie wurde anhand der NMS Frage 3 definiert. **MDT** Münchner Dysphagie Test. **Falsch-positiv** Das Screeningverfahren führt zu einer FEES, aber es findet sich keine klinisch kritische Dysphagie. **Zu untersuchen** Probanden, die laut Screening mit einer FEES untersucht werden sollten in Relation zum Gesamtkollektiv.

4.5.4 Falsch-positive Befunde im Regressionsmodell

Durch das Regressionsmodell fand sich bei 19 Patienten mit einem positiven Screening-Ergebnis (Wahrscheinlichkeit über dem Grenzwert von 24,2%) in der FEES keine klinisch kritische Dysphagie (Tabelle 32). Keiner dieser Patienten wies einen komplett unauffälligen FEES-Befund auf. Eine reduzierte laryngeale Sensibilität und/oder ein stark ausgeprägtes Build Up für Brot fanden sich bei 13 der 19 Patienten (68%).

5. Diskussion

5.1 Subjektive Dysphagie

Die dichotome Frage Nr. 3 (ja oder nein) aus dem NMSQuest-Fragebogen scheint sich von den drei angewandten Selbstbeurteilungsskalen noch am besten zu eignen, um eine Dysphagie zu erfragen. 27% der Patienten gaben eine subjektive Dysphagie an, wohingegen Cereda et al. (2014) mit derselben Frage unter 6.462 ambulanten Parkinsonpatienten eine Prävalenz von 11,7% erhoben.

Trotz der deutlich höheren Prävalenz in unserem Kollektiv gab nur die Hälfte der Patienten mit einer klinisch kritischen Dysphagie eine subjektive Dysphagie an. Darüber hinaus wiesen nur 5% der Patienten, welche eine subjektive Dysphagie verneinten, bezüglich Leaking, Residuen sowie Penetration und Aspiration einen unauffälligen FEES-Befund auf. Hingegen konnten die Kontrollprobanden ihre Schluckfunktion realistischer einschätzen. Unter ihnen fand sich in keinem einzigen Fall eine klinisch kritische Dysphagie und immerhin 31% von ihnen wiesen einen gänzlich unauffälligen FEES-Befund auf. Zwar unterschieden sich die Patienten von den Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer MOCA- und BDI-II-Punktwerte. Doch ging dies nicht über eine statistische Signifikanz hinaus, denn bezüglich der klinisch relevanten Einteilung in kognitive Defizite (MOCA <26 Punkte) sowie Depression (BDI-II >13 Punkte) ergaben sich jeweils keine signifikanten Unterschiede.

Zwischen den Patienten mit und ohne subjektiver Dysphagie fand sich hinsichtlich Residuen, Leaking, Penetration und Aspiration jeweils kein relevanter Unterschied. Dies unterstreicht, dass sich das Erfragen einer subjektiven Dysphagie offensichtlich nicht eignet, um eine Dysphagie zuverlässig zu erkennen. Dies ist hauptsächlich auf den hohen Anteil stiller und damit unbemerkter Aspirationseignisse (PAS 8) zurückzuführen, welche bei 20% der Patienten auftraten. Es ist allerdings anzunehmen, dass es gängige Praxis ist, erst bei Vorliegen einer subjektiven Dysphagie eine weiterführende Diagnostik einzuleiten und ansonsten davon abzusehen. Entsprechend wurde z.B. bei der Studie von Manor et al. (2007) für die Entwicklung des SDQ-Fragebogens verfahren.

5.1.1 Charakteristika von Patienten mit subjektiver Dysphagie

Für die Abfrage einer subjektiven Dysphagie wären nachlassende kognitive Fähigkeiten als Störvariable zu vermuten, d.h. dass entsprechende Beschwerden nicht mehr einer Schluckstörung zugeordnet werden können. Jedoch fanden sich bei den Patienten mit einer subjektiven Dysphagie signifikant häufiger kognitive Defizite. Das deutet darauf hin, dass kognitive Defizite eine Dysphagie vielmehr zu begleiten scheinen.

Es fand sich ein hoch-signifikanter Unterschied hinsichtlich der durch einen Untersucher erfragten Aspirationszeichen (Husten bzw. Räuspern beim oder kurz nach dem Schlucken, Verschlucken, Pneumonie innerhalb des letzten Jahres), so dass deren Vorliegen wesentlich an der Selbstwahrnehmung einer Schluckstörung beteiligt zu sein scheinen. Ebihara et al. (2003) fanden heraus, dass der Hustenstoß bereits in frühen Krankheitsstadien reduziert ist. Durch das vermindert effiziente Reinigungsmanöver werden Aspirationspneumonien begünstigt. Im weiteren Verlauf nimmt die Schwelle zur Auslösung des Hustenreflexes zu. Dadurch steigt der Anteil der stillen Aspirationen, welche in unserem Kollektiv 83% aller Aspirationereignisse (PAS 6-8) ausmachten. Husten wurde am häufigsten als Aspirationszeichen genannt. Dessen Verlust im Krankheitsverlauf trägt dazu bei, dass die Patienten eine Dysphagie nicht mehr wahrnehmen.

5.1.2 Häufigkeit einer subjektiven Dysphagie

Von 360 älteren Patienten mit unterschiedlichen Ursachen für eine Dysphagie waren nur 39% davon überzeugt, diesbezüglich behandelt werden zu können (Ekberg et al. 2002). Diese Hoffnungslosigkeit könnte dazu beitragen, dass Patienten selten über ihre Schluckstörung berichten. In unserem Kollektiv waren relevante depressive Symptome selten: bei 87% lag keine bzw. nur eine milde Depression vor. Bei Cereda et al. (2014) wurden depressive Symptome nicht erhoben, so dass ein höherer Anteil an relevanten depressiven Symptomen zu den unterschiedlichen Prävalenzen (11,7% gegenüber 27%) beigetragen haben könnte.

5.1.3 Alternative Selbstbeurteilungsskalen

Die Befunde der drei Selbstbeurteilungsskalen waren in Übereinstimmung mit der Arbeit von Kalf et al. (2012) heterogen und schlecht reproduzierbar.

Visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS scheint sich nicht für ein Screening zu eignen, da sich kein geeigneter Grenzwert bestimmen lässt. Trotz Verneinen einer Schluckstörung wurden Werte bis zu 6,9/10 angegeben. Zudem konnte die VAS von einem der 28 Patienten mit einer kritischen Dysphagie nicht ausgefüllt werden und somit wäre dieser Fall für die statistische Auswertung verloren gegangen. Im Gegensatz zu den beiden Alternativen lässt sich die VAS nicht als Fremdanamnese erheben.

Nimmons et al. (2016) führten eine Studie an Nicht-Parkinson-Patienten durch, die im Abstand von 3 Jahren mit dem Fragebogen Sydney Swallow Questionnaire (SSQ) untersucht wurden. Dieser basiert fast ausschließlich auf VAS-skalierten Fragen und war nicht geeignet das Zielereignis Tod durch eine Pneumonie vorherzusagen. Dies unterstützt die eingeschränkte Aussagekraft der VAS bezüglich des Schluckens.

UPDRS Frage 2.3

Die Frage 2.3 aus dem UPDRS wäre bezüglich ihrer ordinalen Skalierung zwar prinzipiell besser geeignet. Doch resultiert aus der Formulierung „angedeutet vorhanden“, dass 26 Patienten (22%) im Vergleich zur Frage Nr. 3 des NMSQuest-Fragebogens abweichend antworteten. Zudem wird nur nach Schluckproblemen bezüglich Tabletten und Essen von Mahlzeiten gefragt, so dass viele Patienten diese Frage nicht mit Flüssigkeiten in Zusammenhang bringen werden. Doch gerade hierfür fanden wir im Hinblick auf die PAS-Werte die meisten Auffälligkeiten. Alle 28 Patienten mit einer klinisch kritischen Dysphagie wiesen diese für Flüssigkeiten auf, jedoch jeweils nur drei Fälle für die Konsistenzen Kekse und Brot.

5.2 Komplikationen einer Dysphagie und FEES-Befunde

Die meisten Auffälligkeiten betrafen Flüssigkeiten. Bei den Patienten, die ihren maximalen PAS-Wert für Brot oder Kekse erreichten (n=15/119, 13%), betrug der maximale PAS-Wert fast ausschließlich 2 (nur ein Patient mit PAS 4). Diese niedrigen PAS-Werte entsprechen einer Penetration und zeichnen sich durch eine gute Reinigung aus. Klinisch kritische PAS-Werte waren hingegen stets auf Flüssigkeiten zurückzuführen. Hierdurch droht eine Dehydratation und Medikamente, deren Einnahme üblicherweise mit Flüssigkeiten erfolgt, werden im schlimmsten Fall nicht mehr resorbiert.

Obwohl nur 5% der Patienten einen bezüglich Leaking, Residuen sowie Penetration und Aspiration unauffälligen FEES-Befund aufwiesen und eine klinisch kritische Dysphagie sogar bei 24% auftrat, fanden sich eine Pneumonie (innerhalb des letzten Jahres) und eine Mangelernährung nur selten (2% bzw. 4%). Deren Auftreten war jeweils nicht häufiger als bei den Kontrollprobanden.

Bei 30 Patienten (25%) empfahlen wir in Folge der FEES-Befunde eine Umstellung der Nahrungsaufnahme im Sinne einer Verschlechterung. Dies konnte eine Kostanpassung und/oder Kompensationsmanöver betreffen. Zehn Patienten wurde sogar die Anlage einer PEG-Sonde nahe gelegt, wohingegen zum Studienzeitpunkt kein einziger der 119 Patienten mit einer PEG-Sonde versorgt war.

Zwar nahm mit zunehmendem Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr der relative Anteil an Patienten mit einer klinisch kritischen Dysphagie zu, doch waren die fortgeschrittenen Stadien 4 und 5 (n=24, 20%) aufgrund des Studiendesigns (Einschluss von ambulanten Patienten) vergleichsweise unterrepräsentiert. Bereits im frühen Krankheitsstadium 2 fanden sich Patienten mit einer klinisch kritischen Dysphagie

bzw. einer notwendigen Umstellung der Nahrungsaufnahme. Dies deckt sich mit einer Studie, in der eine Dysphagie bereits im niedrigsten Krankheitsstadium gefunden wurde (Potulska et al. 2003).

Der frühzeitige und breite Einsatz der FEES könnte dazu beitragen, weitreichende Komplikationen zu vermeiden. Da die Untersuchung jedoch zeit- und personalintensiv ist, wird ein effizientes Screening benötigt.

5.2.1 Aspirationspneumonie

Pneumonien wurden in der Kontrollgruppe tendenziell häufiger berichtet, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Bei den Kontrollprobanden könnte eine von einer Aspiration abweichende pathophysiologische Ursache vorliegen. Das seltene Auftreten einer Pneumonie bei den Patienten könnte dadurch erklärbar sein, dass eine klinisch kritische Dysphagie fast ausschließlich unter der Konsistenz Wasser auftrat. Bei älteren Patienten ist bekannt, dass vor allem dünne Flüssigkeiten (niedrige Viskosität) zu Penetration und Aspiration führen (Butler et al. 2009). Flüssigkeiten prädestinieren vermutlich weniger für eine Aspirationspneumonie als solide Konsistenzen. Eine ähnliche Diskrepanz wurde auch von Volonte et al. (2002) beschrieben: während die klinische Untersuchung der oralen Phase bei 70% der 65 Patienten Auffälligkeiten zeigte und 40% Aspirationszeichen boten, lag bei keinem der Patienten eine Antibiotikapflichtige Lungenentzündung innerhalb des letzten Jahres vor. Somit gibt es Grund zu der Annahme, dass eine Dysphagie lange Zeit hinreichend kompensiert werden kann. Allerdings könnten fieberhafte Infekte innerhalb des letzten Jahres evtl. nicht als Pneumonie erkannt worden sein. Dies wird durch eine Untersuchung von Riquelme et al. (1997) an älteren Patienten mit einer Pneumonie unterstützt: nur bei 31% lag die klassische Trias aus Atemnot, Fieber und Husten vor.

5.2.2 Mangelernährung

Der geringe Anteil an mangelernährten Patienten könnte ebenso darauf zurückzuführen sein, dass vor allem Flüssigkeiten Schwierigkeiten bereiteten, wohingegen die Kalorienzufuhr hauptsächlich über solide Konsistenzen erfolgt. Dies ist im Einklang mit der Arbeit von Barichella et al. (2009). Fereshtehnejad et al. (2014) untersuchten 150 Parkinsonpatienten mit dem Mini Nutritional Assessment (MNA) Fragenbogen und fanden bei 25% ein Risiko für eine Mangelernährung und bei 2% eine manifeste Mangelernährung. Dies deckt sich gut mit unserer Rate von 4%.

Das Ausmaß von Dyskinesien zeigt eine mittlere Korrelation mit Unterernährung (Markus et al. 1993). Da nur sehr wenige Patienten deutliche Dyskinesien aufwiesen, könnte dies die geringe Rate an mangelernährten Patienten erklären. Das seltene Auftreten der Dyskinesien könnte durch den relativ hohen Anteil an Patienten mit einer tiefen Hirnstimulation (24%) bedingt sein.

Einschränkend muss festgestellt werden, dass die angewandten Kriterien zur Mangelernährung von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) sich am BMI und einem Gewichtsverlust orientieren. Ein Nährstoffmangel, der auch bei normal- oder gar übergewichtigen Menschen auftreten kann, wird hingegen nicht berücksichtigt. Dies könnte auch erklären, weshalb sich zwischen den Patienten und den Kontrollprobanden kein signifikanter Unterschied fand.

5.2.3 Sekretansammlungen

Zwischen den Patienten und den Kontrollprobanden fand sich bezüglich Sekretansammlungen kein signifikanter Unterschied. Doch gelten diese als eines der Kardinalmerkmale einer oropharyngealen Dysphagie und sollen Rückschlüsse auf die Schluckstärke und –frequenz sowie die Fähigkeit zur effektiven Rachenreinigung erlauben (Hey et al. 2015b). Die geringe Anzahl von Kontrollprobanden (n=32) und gute Kompensationsmechanismen bei den Patienten könnten dazu beigetragen haben, dass wir keine Unterschiede feststellen konnten. Allerdings spezifizierten Hey et al. (2015b) nicht die der Dysphagie zugrunde liegende Erkrankung (n=35 Probanden) und bei Murray et al. (1996) war ein Parkinsonsyndrom nur eine von vielen möglichen Erkrankungen (n=47 Probanden). Daher kommt auch in Betracht, dass die Sekretbeurteilungsskala nach Murray et al. (1996) nicht ohne Weiteres auf Parkinsonpatienten übertragen werden kann.

5.2.4 Build Up-Phänomen

Das Build Up-Phänomen ließ sich für die Konsistenz Kekse (21%) deutlich seltener als für Brot nachweisen (52%). Dies könnte damit zusammenhängen, dass der Keks unter dem Einfluss von Speichel rascher an Viskosität verliert, besser gereinigt werden kann und es somit entweder zu gar keinem oder einem weniger stark ausgeprägten Build Up-Phänomen kommt. Dies würde erklären, weshalb der Unterschied für die starke Ausprägung (für Brot bei 20% aller Probanden, für Kekse nur bei 2%) deutlicher ist.

Das Build Up-Phänomen für Brot korrelierte schwach mit einem höheren Wert auf der Penetrations-Aspirations-Skala (PAS) für Brot. Insgesamt trat eine kritische Dysphagie (PAS 7-8) für Brot nur bei 3 Probanden auf, doch hatten diese alle ein mäßiges oder schweres Build Up Phänomen. Für das Build Up-Phänomen für Kekse ließ sich eine solche Korrelation nicht finden.

Es handelt sich um ein häufiges Phänomen, doch bleibt die pathophysiologische Grundlage unklar. Theoretisch wäre eine verminderte Sensibilität oder eine eingeschränkte motorische Reinigungsfunktion oder eine Kombination aus beidem denkbar. Im Rahmen der FEES-Untersuchung prüften wir die laryngeale Sensibilität, womit sich

für beide Konsistenzen keine Korrelation nachweisen ließ. Allerdings lässt sich die erhobene laryngeale Sensibilität nicht direkt auf die Lokalisation des Build Ups (Valleculae) übertragen, an der keine Sensibilitätsprüfung stattfand. Bezüglich der motorischen Funktion könnte man einen Zusammenhang mit den Schluckgeschwindigkeiten als Surrogat-Parameter vermuten. Allerdings fand sich für beide Konsistenzen keine Korrelation. Da kein direktes Maß für die motorische Funktion erhoben wurde, ist ein solcher Zusammenhang jedoch keineswegs ausgeschlossen.

5.2.5 Schluckgeschwindigkeiten

Zwar wurden für Kekse und Brot auch die Schluckgeschwindigkeiten für den ersten Biss erfasst, doch stellte sich heraus, dass sich die selbstgewählte Größe des Bissens stark unterschied. Daher waren die Werte untereinander nicht vergleichbar. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit einer Schluckstörung kleinere Bissen nahmen und dadurch eine potentiell längere Schluckdauer verschleiert wird.

Auffällig häufig konnten die halbe Scheibe Brot (n=7) und der Keks (n=3) nicht ohne Zwischentrinken geschluckt werden. Daher waren diese Zeiten nicht verwertbar. Grund hierfür könnte eine Xerostomie (Mundtrockenheit) gewesen sein. Dieses Symptom wurde im Rahmen der Studie nicht erhoben. Wie einführend beschrieben liegt dem Morbus Parkinson eine Ablagerung von Alpha-Synuclein zugrunde. In einer neuropathologischen Studie fand sich eine hohe Konzentration in der Glandula submandibularis. Während der Nachweis in einer Autopsie bei allen 28 Parkinsonpatienten gelang, fanden sich diese Veränderungen bei keiner einzigen der 50 Kontrollpersonen (Beach et al. 2013). Da die Glandula submandibularis hauptverantwortlich für die Ruheseekretion des Speichels ist (Chou et al. 2007), könnte dies erklären, weshalb Cersosimo et al. (2011) neben der Sialorrhoe auch eine Xerostomie bei Parkinsonpatienten (61%) deutlich häufiger fanden als bei Kontrollpersonen (28%). Nicaretta et al. (2013) fanden bei 7 ihrer 17 Parkinsonpatienten mit Dysphagie eine Xerostomie. Dies schlug sich insbesondere im erschwerten Schlucken von festen Konsistenzen nieder. Für die Xerostomie konnte keine anticholinerge Nebenwirkung der Medikation verantwortlich gemacht werden.

Zwar waren die Schluckgeschwindigkeiten von einer halben Scheibe Brot und 90ml Wasser bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden etwas langsamer, doch fanden sich viele Ausreißer nach oben. Im Einzelfall scheint eine klinische Entscheidung anhand eines Grenzwertes für die Schluckgeschwindigkeit nicht möglich. Für diese Schlussfolgerung spricht insbesondere, dass sich die Schluckgeschwindigkeiten für einen Keks nicht unterschieden. Würden die Schluckgeschwindigkeiten gut mit dem Grad einer Dysphagie korrelieren, würde man diesen Effekt für alle Konsistenzen erwarten. Andererseits gilt Brei als die am einfachsten zu schluckende Konsistenz und der Keks nimmt nach kurzer Zeit eine Brei-artige Konsistenz an.

Parker et al. (2004) untersuchten 27 Schlaganfallpatienten mit Dysphagie. Ihnen wurden nach einem Wasserschlucktest Fragen zu klinischen Prädiktoren einer Schluckstörung gestellt. Dies wurde mit den Antworten des Therapeuten abgeglichen. Bei guter Übereinstimmung wurde dem Patienten ein gutes Krankheitsbewusstsein attestiert. Es fand sich, dass die Patienten mit einem schlechten Krankheitsbewusstsein schneller tranken und größere Volumina mit einem Schluck zu sich nahmen. Daher lässt sich im Umkehrschluss aus einer verlangsamten Schluckgeschwindigkeit nicht auf das Ausmaß der zugrunde liegenden Schluckstörung schließen. Stattdessen könnte gerade bei diesen Patienten ein stärkeres Bewusstsein für die Schluckstörung vorliegen mit entsprechender Kompensation, welche sie vor Penetration und Aspiration schützt.

Um Schluckgeschwindigkeiten vergleichen zu können, muss zudem eine standardisierte Testung erfolgen. Dies ist für Wasser problemlos möglich. Jedoch werden verschiedene Sorten von Brot und Keksen deutlich unterschiedliche Anforderungen an das Schluckvermögen stellen.

Aufgrund der willkürlichen Kontrolle der oralen Phasen gehen diese hauptsächlich in die Schluckgeschwindigkeit ein. Diese Schluckphasen scheinen hinsichtlich Penetration und Aspiration jedoch weniger wichtig zu sein und waren bei unseren Patienten selten betroffen. Denn ein relevantes Leaking (als Ausdruck einer gestörten oralen Boluskontrolle) trat im Vergleich zu Residuen, Penetration und Aspiration selten auf. Einzig für die Konsistenz Keksen war es bei den Patienten gegenüber den Kontrollprobanden statistisch signifikant häufiger anzutreffen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Schluckgeschwindigkeiten nicht geeignet scheinen, eine Dysphagie zu diagnostizieren. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Nagaya et al. (1998). Sie konnten anhand der Schluckdauer keine Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten mit und ohne Aspiration feststellen.

5.2.6 Sialorrhoe

Eine Sialorrhoe kann entweder durch eine Überproduktion oder durch ein Abflussbehinderung entstehen. Mehrere Studien (Nicaretta et al. 2008, Proulx et al. 2005, Tumilasci et al. 2006) liefern Hinweise für letzteren Pathomechanismus. Die orale Speichelretention wird auf eine - klinisch evtl. noch latente - Dysphagie zurückgeführt (Jost 2010, Nicaretta et al. 2013). Dies wird unterstützt durch die Tatsache, dass Sialorrhoe und Dysphagie (jeweils mit der UPDRS-Skala erhoben) eng miteinander korreliert auftreten (Perez-Lloret et al. 2012). Bei 42% von 207 unbehandelten de-novo-Patienten fand sich eine Sialorrhoe (Muller et al. 2011). Nobrega et al. (2008) untersuchten 19 Patienten mittels Videofluoroskopie und fanden in der Gruppe mit klinisch stummen Penetrationen bzw. Aspirationen einen höheren Wert auf der DSFS.

In unserem Patientenkollektiv fand sich zwar bei 50% der Patienten eine Sialorrhoe und es lag eine schwache Korrelation mit dem PAS für Wasser vor, doch wiesen 10 Patienten ohne Sialorrhoe eine stille Aspiration für Wasser auf (von insgesamt 24 Patienten mit einer stillen Aspiration). Ferner fand sich mit dem PAS für Brot und dem PAS für Keks keine Korrelation. Insofern sind unsere Daten nicht mit der These vereinbar, dass die Sialorrhoe ein Frühsymptom einer Dysphagie ist und den klinisch fassbaren Auffälligkeiten vorausgeht. Die Zusammenhänge zwischen Sialorrhoe und Dysphagie, die in früheren Studien aufgestellt wurden, könnten zu einem Großteil darauf zurückgehen, dass das Vorliegen einer Dysphagie per Selbsteinschätzung statt mittels technischer Untersuchung definiert wurde. Das Vorliegen einer Sialorrhoe könnte wesentlich dazu beigetragen haben, dass eine Dysphagie wahrgenommen wurde. Diesbezüglich ließ sich in unserem Kollektiv zwar kein signifikanter Unterschied ($p=0.06$) zwischen den Patienten mit und ohne subjektiver Dysphagie nachweisen, doch war der Median der DSFS bei den Patienten mit subjektiver Dysphagie höher.

Die Häufigkeiten von Sialorrhoe ($n=60$, 50%) und Sekretansammlungen ($n=31$, 26%) waren diskrepanz, obgleich bei einem Aufstau im Zuge einer Dysphagie zunächst Sekretansammlungen im Pharynx und im nächsten Schritt eine Sialorrhoe zu erwarten wären. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die orale Phase (Sialorrhoe) willkürlich abläuft, wohingegen die pharyngeale Phase (Sekretansammlungen) unwillkürlich gesteuert wird. Eventuell begünstigt ein selteneres bewusstes Schlucken mit hieraus resultierend reduzierter Schluckfrequenz das Auftreten einer Sialorrhoe, wohingegen Sekretansammlungen durch ein reflexhaftes (unwillkürliches) Schlucken gereinigt werden.

5.3 Prädiktoren für eine klinisch kritische Dysphagie

Für ein Screening-Verfahren zum Schluckvermögen ist es elementar, möglichst viele Patienten mit einer klinisch kritischen Dysphagie (PAS 7-8) zu erfassen. Denn durch die Aspiration mit insuffizienter (PAS 7) oder fehlender Reinigung (PAS 8) sind diese Patienten besonders gefährdet. Mit einer binären logistischen Regression wurden acht mögliche klinische Prädiktoren hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft überprüft. Dabei erwiesen sich Alter, Geschlecht und Aspirationszeichen als statistisch signifikant. Allerdings belegt dies keinen kausalen Zusammenhang. Vielmehr ist davon auszugehen, dass diese Prädiktoren eine klinisch kritische Dysphagie begleiten.

Mit zunehmenden Alter stieg die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch kritische Dysphagie (Odds Ratio von 1.10 für jedes Lebensjahr). Bei Frauen trat diese hingegen seltener auf (Odds Ratio von 0.31 für das weibliche Geschlecht). Zwar betrug das Verhältnis von Männern zu Frauen in unserem Kollektiv etwa 2:1 und könnte damit zu einer Verzerrung geführt haben, doch ist ein Überwiegen des männlichen Geschlechts im Einklang mit der Literatur. Eine Metaanalyse von Wooten et al. (2004) kam zu dem

Schluss, dass Männer ein relatives Risiko von 1,5 für die Entwicklung eines idiopathischen Parkinsonsyndroms haben. Dieser Faktor fand auch Einzug in die Leitlinie zum idiopathischen Parkinson-Syndrom (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016a). Bei Vorliegen mindestens eines Aspirationszeichens (Husten bzw. Räuspern beim oder kurz nach dem Schlucken, Verschlucken oder eine Pneumonie innerhalb des letzten Jahres) erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch kritische Dysphagie deutlich (Odds Ratio von 8.59). Dabei ist allerdings zu beachten, dass das 95%-Konfidenzintervall (3.05 – 26.52) sehr weit war. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die Kriterien für diesen Prädiktor unscharf sind und größtenteils auf dem subjektiven Empfinden des Patienten beruhen. Es wurde nicht nach der Häufigkeit differenziert. So nannten zwar sechs Kontrollprobanden ein Räuspern, doch gab die Mehrzahl dies von sich aus als selten an. Hierdurch lässt sich erklären, weshalb sich hinsichtlich der Aspirationszeichen zwischen Patienten und Kontrollprobanden kein signifikanter Unterschied fand.

5.3.1 Nicht-signifikante Prädiktoren

Die Prädiktoren Krankheitsschwere, tiefe Hirnstimulation, Depression, Erkrankungsdauer und subjektive Dysphagie verfehlten in der binären logistischen Regression das Signifikanzniveau. Hiervon hatten Krankheitsschwere und tiefe Hirnstimulation noch den größten Einfluss, da sich nach deren Wegfall ein größerer Abfall der Anpassungsgüte für das Regressionsmodell zeigte (siehe hierzu Anhang 8.1.2 Bestimmung der signifikanten Prädiktoren). Eventuell war die Power dieser Studie zu gering, um einen kleinen bis mittleren Effekt dieser beider möglichen Prädiktoren nachzuweisen. Für zukünftige Studien bietet es sich daher an, Krankheitsschwere und tiefe Hirnstimulation weiter zu berücksichtigen.

Krankheitsschwere

Das Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr leitet sich aus dem wesentlich differenzierteren Teil III des UPDRS ab, weshalb dieses Maß zur Anwendung kam. Einige Punkte sprachen dagegen, die L-Dopa-Äquivalenzdosis als Surrogatparameter für die Krankheitsschwere zu verwenden. Wie weiter oben ausgeführt konnten nicht alle Wirkstoffe berücksichtigt werden, da teils keine allgemein anerkannten Umrechnungsfaktoren vorliegen. Eine schlechte Verträglichkeit könnte bei manchen Patienten eine suffiziente Aufdosierung verhindert haben, womit die Krankheitsschwere unterschätzt wird. Die Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis basiert auf der Medikation zum Zeitpunkt der Vorstellung, jedoch bestand bei einigen Patienten die Indikation zur medikamentösen Umstellung im Rahmen des ambulanten Vorstellungstermins.

Durch den großen Anteil von Patienten mit einer tiefen Hirnstimulation (n=28, 24%) könnte die tatsächliche Krankheitsschwere maskiert worden sein. Postoperativ wird eine durchschnittliche Reduktion der L-Dopa-Äquivalenzdosis um 56% bzw. des

UPDRS 3 um 52% beschrieben (Kleiner-Fisman et al. 2006). Einschränkend muss auch angemerkt werden, dass die Krankheitsschwere nicht im OFF-Stadium untersucht wurde und damit Verzerrungen vorliegen könnten. Im OFF-Stadium wäre diese Studie an ambulanten Parkinsonpatienten jedoch nicht durchführbar gewesen, da ein Großteil der Patienten nicht zu ihrem Termin hätte erscheinen können.

Tiefe Hirnstimulation

Übereinstimmend mit unseren Daten stellten Troche et al. (2013) in einer Übersichtsarbeit fest, dass sich weder eine klinische signifikante Besserung noch Verschlechterung unter THS nachweisen lässt. Doch ist die Datenlage heterogen. So werden für einzelne Parameter Veränderungen - sowohl in positiver als auch in negativer Richtung - beschrieben. Hinzu kommt, dass nur 10% der Patienten (Kulneff et al. 2013, Sundstedt et al. 2012) aus den 9 zugrunde liegenden Studien mittels einer FEES evaluiert wurden. Neben dem Stimulationsort scheinen auch die Stimulationsparameter relevant zu sein (Xie et al. 2015). Dies erschwert die Klärung eines Zusammenhangs.

Depression

Die geringe Zahl von Patienten mit einer moderaten oder mittelschweren Depression (n=16, 13%) könnte dazu geführt haben, dass sich kein Zusammenhang fand. Doch ist dieses Ergebnis im Einklang mit der Studie von Verdonschot et al. (2016) an 107 Nicht-Parkinsonpatienten mit einer subjektiven Schluckstörung. Die FEES-Befunde wiesen keine Assoziation mit einer klinisch relevanten depressiven Symptomatik auf.

Erkrankungsdauer

Hierfür wurde die Dauer seit Diagnosestellung bestimmt, denn die Symptombdauer unterliegt starken Schwankungen durch die individuelle Wahrnehmung. Die Prognose unterscheidet sich unter den einzelnen Verlaufsformen eines Parkinsonsyndroms (Oertel et al. 2012). Dies könnte erklären, weshalb die Erkrankungsdauer sich als nicht-signifikant erwies. Die Patienten wurden nicht nach der Verlaufsform unterteilt, da zu deren Definition keine einheitlichen Kriterien vorliegen. Es kann ein akinetisch-rigider Typ bzw. PIGD (postural instability/gait difficulty) gegenüber einem Tremordominanz-Typ unterschieden werden (Eggers et al. 2012, Lewis et al. 2005, Stebbins et al. 2013). Die dichotome Einteilung ist umstritten (Kotagal 2016) und gestaltet sich im Einzelfall als schwierig. Dies drückt sich in einer intermediären dritten Gruppe (Äquivalenz-Typ) aus. Zudem könnte eine solche Einteilung demnächst zu Gunsten von nicht-motorischen Symptomen abgelöst werden. Fereshtehnejad et al. (2015) fanden heraus, dass das frühe Auftreten von orthostatischer Dysregulation, leichter kognitiver Störung und REM-Schlaf-Verhaltensstörung mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert sind.

Subjektive Dysphagie

Viele der Arbeiten zur Dysphagie bei Parkinsonpatienten beruhen auf einer Selbstausskunft des Patienten. Wir entschieden uns für die dichotome Frage Nr. 3 (ja oder nein) aus dem NMSQuest-Fragebogen, wie dies z.B. bei Cereda et al. (2014) Anwendung fand. Dass wir keinen Zusammenhang zur Selbsteinschätzung finden konnten, lässt sich damit erklären, dass für Brot und Kekse alle (jeweils $n=3/3$) und für Wasser 86% ($n=24/28$) der Ereignisse einer klinisch kritischen Aspiration als stille Aspiration stattfanden. Das bedeutet, dass der Patient das Aspirationsereignis nicht bemerkte und daher auch keine Reinigungsmanöver einleitete.

5.3.2 Kritische Betrachtung des Regressionsmodells

Bei der Analyse des Regressionsmodells fielen fünf Ausreißer auf, die sich außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls befanden (siehe hierzu Anhang 8.1.3 Ausreißer). Darunter befanden sich die vier Fälle mit einer klinisch kritischen Dysphagie, die nicht detektiert wurden (falsch-negativer Befund). Gemäß den signifikanten drei Prädiktoren ist vor allem bei älteren, männlichen Parkinsonpatienten mit Aspirationszeichen eine klinisch kritische Dysphagie zu erwarten. Bei den Fällen ID 80 und ID 106 lag der Grund für den Ausreißer-Status an der Kombination aus einem relativ jungen Alter (48,9 bzw. 63,0 Jahre) und fehlenden Aspirationszeichen. Bei den Fällen ID 16 und ID 86 war dies auf die Kombination aus weiblichem Geschlecht und fehlenden Aspirationszeichen zurückzuführen. Beim fünften Ausreißer handelt es sich um einen falsch-positiven Befund. Aufgrund des männlichen Geschlechts, dem relativ hohen Alter von 81,1 Jahren und dem Vorliegen von Aspirationszeichen wäre anhand des Modells eine klinisch kritische Dysphagie zu erwarten gewesen. Insgesamt ergaben sich somit für keinen der fünf Ausreißer Hinweise, diesen nachträglich von der Analyse auszuschließen.

Für aussagekräftige Schlüsse ist für eine binäre logistische Regression eine Mindestfallzahl einzuhalten. Diese richtet sich nach der Häufigkeit des gesuchten Ereignisses. Peduzzi et al. (1996) kamen zu dem Schluss, dass ab 10 Ereignissen pro unabhängiger Variable (Prädiktor) keine schwerwiegenden Probleme zu erwarten sind. Bei unserer Fallzahl von 119 Patienten mit 28 Fällen einer klinisch kritischen Dysphagie wird dieser Grenzwert mit drei Prädiktoren (9,3 Ereignisse pro Variable) leicht unterschritten. Allerdings gibt die Studie von Vittinghoff und McCulloch (2007) Anlass diese Regel zu relativieren. Für geringe Werte von 2-4 Ereignissen pro Variable ließen sich erwartungsgemäß deutliche Probleme feststellen. Doch traten bei 5-9 Ereignissen pro Variable keine schwerwiegenden Probleme mehr auf und es fand sich kein Unterschied zu der Gruppe mit 10-16 Ereignissen pro Variable. Zusammenfassend erscheint der Einschluss von 3 Prädiktoren gerechtfertigt.

5.4 Stärken und Limitationen dieser Studie

Die Teilnahmequote von 84% ist im Vergleich zu früheren Studien als hoch einzustufen. Muller et al. (2011) erreichten für ihre prospektive Kohortenstudie beispielsweise 80%.

Die Nicht-Teilnehmer waren signifikant jünger als die Studienteilnehmer. Wie die Regressionsanalyse zeigte, steht das Alter in einem positiven Zusammenhang mit dem Auftreten einer klinisch kritischen Dysphagie. Daher könnte das Auftreten einer Dysphagie überschätzt worden sein. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass vier der Nicht-Teilnehmer wenige Monate zuvor bereits eine FEES-Untersuchung erhielten. Somit bestanden bei diesen Patienten Zeichen einer Dysphagie.

Die Patienten wurden erst zum Zeitpunkt der Vorstellung zu ihrem Termin auf die Studie angesprochen und eingeschlossen. Dadurch wurde eine Verzerrung insofern verhindert, dass manche Patienten bei einer Vorabinformation bewusst ihren Termin hätten absagen können. Auch durch die Beschränkung auf wenige Ausschlusskriterien bildet diese Studie die Versorgungsrealität bestmöglich ab. Dies schlägt sich insbesondere in der Spannweite des Alters (40,4 bis 87,5 Jahre) und der Erkrankungsdauer (de novo bis 32,3 Jahre) nieder. Zudem waren alle Krankheitsstadien vertreten.

Die Daten wurden innerhalb weniger Wochen nahezu ausschließlich von zwei Doktoranden erhoben und sind daher als homogen zu betrachten. Eingabefehler wurden reduziert, indem beide Doktoranden den kompletten Datensatz digitalisierten und ein anschließender Abgleich erfolgte. Die FEES wurde von in der Dysphagie-Diagnostik sehr erfahrenen Ärzten durchgeführt. Zwar waren insgesamt fünf Ärzte an der Studie beteiligt, doch ist die Inter-Rater-Reliabilität für die FEES-Befundung mit >90% sehr hoch (Dziewas et al. 2016).

Es wurden viele Patienten mit einer tiefen Hirnstimulation (n=28, 24%) eingeschlossen, so dass diese Gruppe hinreichend repräsentiert ist. Es ist zu erwarten, dass die THS zukünftig noch häufiger zur Anwendung kommen wird.

Da viele klinische Studien aus dem angloamerikanischen Raum stammen und dort die Videofluoroskopie des Schluckens (VFSS) als technische Untersuchung bevorzugt wird, liegen nur wenige FEES-Studien vor. Die Erkenntnisse sind in Deutschland also nur eingeschränkt anwendbar. Nach unserer Kenntnis weist diese Studie die bislang höchste Anzahl von Parkinsonpatienten auf, die mit der FEES untersucht wurden. 2014 verabschiedeten die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) ein Curriculum zur Ausbildung in der FEES. Bis Juli 2016 wurden mehr als 300 Zertifikate verliehen und im selben Monat schloss sich auch die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) der Zusammenarbeit an (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016b). Dies unterstreicht den Stellenwert der

FEES zur Dysphagie-Diagnostik in Deutschland. Im Rahmen dieser Studie wurde zudem die Filtertechnik Narrow Band Imaging (NBI) eingesetzt. Alle 28 Patienten mit einer klinisch kritischen Dysphagie wiesen diese für Flüssigkeiten auf, jedoch jeweils nur drei Fälle für die Konsistenzen Kekse und Brot. Dies spricht für den Einsatz von NBI, um geringe Aspirationsmengen von Flüssigkeiten sicher detektieren zu können. Ebihara et al. (2016) konnten nachweisen, dass chronische Aspirationen von bereits geringen Mengen zu einer Entzündungsreaktion führen, die mit der einer Aspirationspneumonie vergleichbar ist. Der klinische Stellenwert dieser Aspirationsereignisse mit geringen Mengen sollte in prospektiven Studien evaluiert werden, u.a. hinsichtlich des Auftretens von Aspirationspneumonien. Hier stößt die Penetrations-Aspirationskala (PAS) aus dem Jahre 1996 an ihre Grenzen, denn sie berücksichtigt kein quantitatives Maß. Allerdings stellt sie weiterhin den Goldstandard dar und wurde folglich auch in dieser Studie eingesetzt. Von den 28 Patienten mit einem hohen PAS-Wert (7 oder 8) wurde nur bei 10 Patienten (36%) die Empfehlung zur Anlage einer PEG-Sonde ausgesprochen. Diese Empfehlungen basieren auf langjähriger klinischer Erfahrung. Die Entwicklung einer differenzierteren klinischen Skala zur Unterstützung dieser Entscheidung wäre wünschenswert.

Im Regressionsmodell wurden abschließend nur drei Prädiktoren berücksichtigt. In Anbetracht der komplexen und größtenteils unklaren pathophysiologischen Grundlagen kann das Zielsymptom einer klinisch kritischen Dysphagie damit nicht vollständig umrissen werden. Doch um breite Anwendung zu finden, sollte ein Screening-Verfahren rasch und idealerweise auch durch Nicht-Spezialisten (wie z.B. Hausärzte) durchgeführt werden können. Dies trifft auf unser Modell zu.

Die meisten Patienten füllten die Fragebögen aus bevor durch den Untersucher die Aspirationszeichen erhoben wurden. Es ist daher vorstellbar, dass die Patienten in der Zwischenzeit - angeregt durch den Fragebogen - ihr Schluckvermögen kritisch reflektierten und bei der mündlichen Abfrage ggf. anders (im Sinne einer erhöhten Positivrate) antworteten. Dies könnte dazu führen, dass sich die Ergebnisse bei Weglassen der Fragebögen nicht reproduzieren ließen. Dies spricht ebenso dafür die Ergebnisse vor einem klinischen Einsatz zunächst an einem Kontrollkollektiv zu replizieren.

Für die motorischen Symptome des Morbus Parkinson treten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien regelhaft Fluktuationen (ON- und OFF-Stadium) auf (Oertel et al. 2012). Dies lässt sich auch für den Schweregrad der Dysphagie erwarten. Zum Untersuchungszeitpunkt empfanden sich gegenüber ihrem gewohnten Zustand (bezüglich des Parkinsonsyndroms) mehr Patienten (n=16, 13%) schlechter als besser (n=10, 8%). Somit könnte eine Verzerrung in dem Sinne vorgelegen haben, dass sich mehr Patienten in einem OFF-Stadium befanden und dadurch schlechter als sonst abschnitten. Allerdings ist der Effekt von L-Dopa auf das Schlucken sehr umstritten. Die nachträgliche kritische Auswertung einer Meta-Analyse von Menezes und Melo (2009) durch Sutton (2013) führte zu der Einschätzung, dass sich kein signifikanter Effekt abgrenzen

ließ. Als Ursache der fehlenden Signifikanz wurden die kleinen Studienpopulationen bei gleichzeitig mutmaßlich geringem L-Dopa-Effekt diskutiert. Unsere Querschnittsstudie eignete sich methodenbedingt nicht zur Beurteilung dieser Fragestellung. Exemplarisch sollen zwei Längsschnittstudien zu dieser Fragestellung dargestellt werden. Lim et al. (2008) untersuchten 9 Patienten im zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche sowohl im ON- als auch im OFF-Stadium. Dabei fanden sich hinsichtlich Penetration und Aspiration keine Unterschiede. Warnecke et al. (2016) konnten hingegen bei 7 von 15 Patienten eine relevante Verbesserung nach der Gabe von L-Dopa beobachten.

Um dem Charakter einer Prävalenzstudie gerecht zu werden, wurden auch Patienten mit kurzer Krankheitsdauer eingeschlossen. Es ist möglich, dass trotz großer Sorgfalt bei der klinischen Untersuchung Patienten mit einem atypischen Parkinsonsyndrom eingeschlossen wurden. Bei einer Krankheitsdauer (seit Symptombeginn) von <5 Jahren, welche bei 26% der Patienten (n=31) vorlag, betrug die Fehldiagnoserate (Kontrolle anhand einer neuropathologischen Untersuchung) 53%, obwohl eine gute L-Dopa-Response vorlag (Adler et al. 2014). Der Einschluss von Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen würde zu einer Überschätzung der Prävalenz führen.

Es ist nicht auszuschließen, dass manche der beobachteten Schluckauffälligkeiten auf das eingeführte Endoskop zurückzuführen sind und beim normalen Schluckakt nicht auftreten würden. Das würde eine zu hohe Rate von falsch-positiven Befunden bedeuten. Durch die Verwendung eines sehr dünnen Endoskops (mit einem distalen Durchmesser von lediglich 2,6 mm) wurde dieser Effekt jedoch minimiert. Darüber hinaus wurde nasal ein topisches Anästhetikum (Lidocain in einer Konzentration von 4%) verabreicht. In den Studien von Fife et al. (2015) und O'Dea et al. (2015) wurde der gleiche Wirkstoff in gleicher Konzentration und gleicher Applikationsform verabreicht. Gegenüber einer Untersuchung ohne Anästhesie führte dies zu einer signifikant höheren Toleranz durch den Patienten. Anhand der Penetrations-Aspirations-Skala ließ sich hingegen keine signifikante Verschlechterung abgrenzen. Kamarunas et al. (2014) konnten nach einer lokalen nasalen Applikation von Lidocain keine Veränderung der laryngopharyngealen Sensibilität nachweisen. Allerdings wurde in dieser Studie eine Konzentration von 2% verwendet und das Anästhetikum aufgetupft statt gesprüht. Insofern lässt sich eine Verfälschung der laryngealen Sensibilität durch die Anästhesie nicht mit letzter Sicherheit ausschließen, doch erscheint dies wenig wahrscheinlich. Der Nutzen durch eine bessere Mitarbeit des Patienten mit konsekutiv besserer Beurteilbarkeit der FEES scheint deutlich zu überwiegen.

Während der FEES konzentrieren sich die Patienten auf den Schluckvorgang. Dies bildet allerdings nicht die Realität ab, in der die Patienten diversen Distraktoren ausgesetzt sind. Es wurde gezeigt, dass die Gangvariabilität bei begleitenden kognitiven Aufgaben (dual-task) deutlich zunimmt und zu einem erhöhten Sturzrisiko führt (Hausdorff et al. 2003). Ein ähnlicher Effekt ist für das Schlucken zu erwarten. Eine

Studie bei 20 Patienten gab für die Dysphagie jedoch widersprüchliche Ergebnisse mit einer Verschlechterung des Schluckens bei kognitiv gering beeinträchtigten Patienten sowie einer paradoxen Verbesserung des Schluckens bei kognitiv stark beeinträchtigten Patienten (Troche et al. 2014b). Daniels et al. (2006) stellten ebenso fest, dass kognitive Aufgaben zu einem veränderten Schlucken führen.

Die Patienten wurden in einer aufrechten Körperposition untersucht, was das Schlucken erleichtert. Es ist davon auszugehen, dass dieses Haltungsmanöver zu Hause nicht immer eingehalten wird. Dies führt zu einer Unterschätzung einer klinisch kritischen Dysphagie.

Methodenbedingt war die ösophageale Schluckphase mit der FEES nicht beurteilbar. Eine Dysfunktion wird bereits in frühen Krankheitsstadien beschrieben (Sung et al. 2010). Doch findet sich kein sicherer Zusammenhang mit einer oropharyngealen Dysphagie und gegenüber einem Normalkollektiv ließ sich eine Fehlfunktion des oberen Ösophagussphinkters nicht signifikant häufiger nachweisen (Suttrup et al. 2016). Somit scheint der Bolusübergang von Pharynx in Ösophagus nicht in relevanter Form gestört zu sein und damit sind vermehrte Aspirationen auch nicht zu erwarten (Wirth et al. 2016).

Zudem könnten konkurrierende Ursachen einer Dysphagie vorgelegen haben. Nicaretta et al. (2013) fanden solche bei 16 von 17 Patienten. Diese konnten für sich alleine genommen allerdings nicht für eine Dysphagie verantwortlich gemacht werden, diese jedoch sehr wohl verstärken. Durch die umfangreiche phoniatriisch-klinische Untersuchung scheint das Risiko in unserem Patientenkollektiv relevante Begleiterkrankungen übersehen zu haben jedoch gering.

5.5 Ausblick

Die hohe Teilnahmequote (84%) zeugt davon, dass Parkinsonpatienten ein starkes Interesse an der Abklärung einer potentiellen Schluckstörung haben, selbst wenn diese subjektiv nicht wahrgenommen wird (73%). Dies sollte dazu Anlass geben, entsprechende Screening-Maßnahmen im klinischen Alltag zu implementieren. Diese Studie gibt Anlass zur Hoffnung, dass ein solches Screening mit einfach zu erhebenden Parametern (Alter, Geschlecht und Aspirationszeichen) effizient umsetzbar ist, wenngleich die Ergebnisse in Folgestudien prospektiv validiert werden müssen. Sollte dies gelingen, könnten zudem Altersgrenzwerte berechnet werden, ab denen eine weiterführende Dysphagie-Diagnostik sinnvoll erscheint. In Abhängigkeit vom Geschlecht und dem Vorliegen von Aspirationszeichen würden sich vier Altersgrenzwerte ergeben (siehe Anhang 8.1.5 Regressionsfunktion und Altersgrenzwerte, Tabelle 42 auf S. 89). Für unser Patientenkollektiv ließ sich mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 79% eine klinisch kritische Dysphagie (PAS 7-8) in der FEES vorhersagen. Auf dieser Grundlage könnte die Indikation für eine weiterführende FEES-Diagnostik gestellt werden. Die drei Prädiktoren Alter, Geschlecht und Aspirationszeichen lassen sich rasch erheben und weisen im Vergleich zu anderen Screening-Verfahren (subjektive Dysphagie und Münchner Dysphagie Test) die mit Abstand höchste Sensitivität auf (86% gegenüber 36-50%). Allerdings ist anzumerken, dass der Zielparameter für die Entwicklung des Münchner Dysphagie Testes nicht mit dem dieser Studie übereinstimmte. Stattdessen wurde ein Kriterien-Summenscore (5-51 Punkte) berechnet, der sich aus der klinischen und technischen Untersuchung ergab (Simons et al. 2014). Insofern sind die beiden Modelle nur eingeschränkt vergleichbar.

Mit einem idealen Screening-Test müssten genau die 28 Patienten (24% des Gesamtkollektivs) untersucht werden, die tatsächlich eine klinisch kritische Dysphagie aufwiesen. Anhand des Regressionsmodells müssten hingegen 43 Patienten (36% des Gesamtkollektivs) untersucht werden, wenngleich dabei 4 der 28 Patienten nicht detektiert wurden (falsch-negative Screening-Befunde). Bei 19 der 43 Patienten (44%) fand sich keine klinisch kritische Dysphagie in der FEES (falsch-positive Screening-Befunde). Doch wies keiner dieser 19 Patienten einen komplett unauffälligen FEES-Befund auf und bei 13 dieser 19 Patienten (68%) fanden sich andere relevante Befunde. Dies waren eine reduzierte laryngeale Sensibilität und/oder ein stark ausgeprägtes Build Up für Brot. Beide erhöhen das Risiko für eine Aspiration durch das fehlende Bemerkens von Residuen (und damit ausbleibendem Reinigungsmanöver) bzw. durch ein mögliches direktes Abgleiten in die Atemwege.

Bislang liegen nur unzureichende Daten zu FEES-Befunden bei Menschen ohne offensichtliche Schluckstörung vor. Unsere Kontrollgruppe war mit 32 Probanden zu klein, um hiervon Grenzwerte ableiten zu können. So bleibt im Moment unklar, ab welcher Ausprägung der einzelnen Befunde überhaupt von einer Dysphagie gesprochen

werden sollte. Weniger als ein Drittel der Kontrollprobanden wies einen gänzlich unauffälligen FEES-Befund auf. Dies war vor allem auf die häufige Detektion von Residuen zurückzuführen. Nur 38% der Kontrollprobanden wiesen keine Residuen auf, wohingegen für die anderen Kategorien (Leaking, Penetration und Aspiration sowie Sekretansammlungen) 84-94% einen unauffälligen Befund hatten. Dies wird durch die Ergebnisse von Pisegna und Langmore (2016) unterstützt. Mit der FEES ließen sich im direkten Vergleich zur VFSS häufiger Residuen nachweisen und diese wurden von den 55 Befundern als schwergradiger eingestuft. Zur Festlegung geeigneter Grenzwerte für die FEES wäre eine Studie an einem großen Kollektiv von Menschen ohne offensichtliche Schluckstörung notwendig.

Durch eine Dysphagie-Therapie lässt sich die Lebensqualität verbessern (Ayres et al. 2016). Mittlerweile stehen vielversprechende Therapieverfahren, wie z.B. das Expiratory Muscle Strength Training (EMST) zur Verfügung (Troche et al. 2010). Stille Aspirationen bei Parkinsonpatienten mit Dysphagie können teilweise durch einen erhöhten Schwellenwert erklärt werden, der zur Auslösung eines Hustenreflexes (als Reinigungsmanöver) nötig ist (Troche et al. 2014a). Die Hustenfunktion wird durch EMST verbessert (Troche et al. 2014c). Eine Video-assistierte Schlucktherapie (VAST) zeigte signifikante subjektive und objektive Verbesserungen (Manor et al. 2013). Dabei wurde den Patienten ein Video eines normalen Schluckvorgangs und ihr eigener pathologischer Schluckvorgang (mittels FEES erhoben) demonstriert und das kompensatorische Manöver erläutert. Somit lassen sich Dysphagie-Diagnostik und -Therapie unmittelbar miteinander verknüpfen.

Die Ergebnisse von Therapiestudien sind allerdings heterogen und können aufgrund unterschiedlicher Methoden und Outcome-Parameter nicht miteinander verglichen werden. Hinzu kommen methodische Schwächen (Baijens und Speyer 2009). Umso wichtiger erscheint eine individualisierte Dysphagie-Diagnostik, die idealerweise eine direkte Evaluation kompensatorischer Manöver erlaubt. Dies ist durch die FEES gewährleistet. Dies wird weiter unterstrichen durch eine Untersuchung von Logemann et al. (2008). Es wurden drei verschiedene kompensatorische (Chin-Tuck-Manöver) und adaptierende (Honig- bzw. Nektar-artige Andickung) Verfahren getestet, um Aspirationsereignisse für Flüssigkeiten zu vermeiden. Dabei zeigte sich, dass bei etwa der Hälfte der Patienten mindestens ein Verfahren außerordentlich gut funktionierte, dies jedoch interindividuell sehr unterschiedlich war.

Um die Patienten einer Therapie zukommen lassen zu können, muss im ersten Schritt eine Dysphagie überhaupt detektiert werden. Dies ist angesichts der Ergebnisse zur subjektiven Wahrnehmung offensichtlich deutlich schwieriger als für andere Symptome im Rahmen eines Parkinsonsyndroms, wie z.B. der für den Patienten und dessen Angehörige offensichtlicheren Dysarthrophonie. Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines effizienten Screenings, zu dessen Entwicklung diese Studie beitragen könnte.

6. Zusammenfassung

Fragestellung: Eine Dysphagie hat bei Parkinsonpatienten durch Komplikationen wie Mangelernährung und Aspirationspneumonie wesentlichen Anteil an eingeschränkter Lebensqualität und erhöhter Mortalität. Es sollte erhoben werden, ob sich die Selbstwahrnehmung der Patienten mit der technischen Untersuchung deckt und Prädiktoren abgeleitet werden, um gefährdete Patienten frühzeitig zu entdecken.

Methoden: Im Zeitraum vom 30.03.2016 bis 02.05.2016 stellten sich 146 konsekutive ambulante Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom vor. Hiervon konnten 122 (84%) rekrutiert werden. Nach Ausschluss von 3 Patienten verblieben 119. Diese waren über alle Krankheitsstadien verteilt, 40 bis 88 Jahre alt und wiesen eine Erkrankungsdauer von 0-32 Jahren auf. Die Patienten schätzten ihr Schluckvermögen auf drei verschiedenen Skalen ein und wurden umfangreich klinisch und mit der FEES (flexibel endoskopische Evaluation des Schluckakts) untersucht. Die FEES-Befunde wurden mit 32 Kontrollpersonen ohne offensichtliche Schluckstörung verglichen.

Ergebnisse: Eine klinisch kritische Dysphagie (Aspiration mit fehlender oder insuffizienter Reinigung) trat bei 28 Patienten (24%) auf, wobei 88% dieser Aspirationsereignisse unbemerkt abliefen (PAS 8). Hiervon sowie von einer notwendigen Umstellung der Nahrungsaufnahme (Kostanpassung und/oder Kompensationsmanöver) waren bereits Patienten in frühen Krankheitsstadien (ab Hoehn und Yahr 2) betroffen. Insgesamt musste bei 30 Patienten (25%) eine Umstellung der Nahrungsaufnahme und bei 10 Patienten (8%) sogar die Anlage einer PEG-Sonde empfohlen werden. Eine Mangelernährung lag bei 5 Patienten (4%) und eine Pneumonie innerhalb des letzten Jahres bei 2 Patienten (2%) vor. Die Selbsteinschätzung durch den Patienten erwies sich mit einer Sensitivität von 50% für eine klinisch kritische Dysphagie als ungeeignet. Hingegen erreichte die Kombination der drei Prädiktoren Alter (OR 1.10 in Jahren, 95% KI 1.03-1.18, $p < 0.01$), Geschlecht (OR 0.31 für Frauen, 95% KI 0.08-0.97, $p = 0.04$) und Aspirationszeichen (OR 8.59, 95% KI 3.05-26.52, $p < 0.001$) eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 79%. Aspirationszeichen umfassten Husten bzw. Räuspern beim oder kurz nach dem Schlucken, Verschlucken oder eine Pneumonie innerhalb des letzten Jahres.

Schlussfolgerung: Durch den konsekutiven Patienteneinschluss und die hohe Teilnahmequote von 84% wurde die Versorgungsrealität ambulanter Parkinsonpatienten bestmöglich abgebildet. Die drei Prädiktoren lassen sich schnell und einfach erheben. Sollten sich die Klassifizierungsergebnisse in einer Folgestudie prospektiv validieren lassen, ist eine effiziente Zuweisung zu einer Dysphagie-Diagnostik (klinische Schluckuntersuchung und FEES) möglich. Komplikationen einer Dysphagie ließen sich in unserem Patientenkollektiv nur selten beobachten. Das lässt vermuten, dass bei rechtzeitiger Diagnosestellung ein großes Interventionspotential durch logopädische Therapie und ggf. Kostanpassung besteht.

6. Abstract

Objective: Dysphagia in patients with Parkinson's disease regularly leads to relevant complications like malnutrition and aspiration pneumonia. This results in decreased quality of life and high mortality. We put forward the question whether the patient's self-perception corresponds with the results of a technical examination. Furthermore, we aimed at specifying predictors to detect patients at risk early.

Methods: 146 consecutive outpatients with Parkinson's disease showed up over a five-week period. We recruited 122 patients (84%), from which 3 had to be excluded. Thus 119 patients remained for analysis. All disease stages were represented, age ranged from 40 to 88 years and disease duration ranged from 0 to 32 years. The patients rated their swallowing on three different scales and underwent a comprehensive clinical examination and FEES (flexible endoscopic evaluation of swallowing). The FEES results were compared to 32 controls who lacked an obvious swallowing disorder.

Results: Critical dysphagia was defined as aspiration without or with insufficient cleaning and was found in 28 patients (24%). 88% of these aspiration events were not recognized (PAS 8). Accordingly, the patient's self-perception proved itself ineligible with a sensitivity of 50%. Critical dysphagia and recommendation of diet modifications even affected patients in early disease stages (Hoehn and Yahr 2). In total, diet modifications were recommended to 30 patients (25%) and in 10 cases (8%) a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) was deemed necessary. Malnutrition was found in 5 patients (4%) and pneumonia within the last year in 2 patients (2%). There were three significant predictors for critical dysphagia: age (OR 1.10 in years, 95% CI 1.03-1.18, $p < 0.01$), sex (OR 0.31 for females, 95% CI 0.08-0.97, $p = 0.04$) and aspiration signs (OR 8.59, 95% CI 3.05-26.52, $p < 0.001$). Aspiration signs comprised the need to cough or harrumph during or shortly after swallowing, choking or pneumonia within the last year. These predictors as a whole reached a sensitivity of 86% and a specificity of 79%.

Conclusion: The high participation rate of 84% and the consecutive recruitment minimised bias. The three predictors can be collected easily and quickly. Provided that they prove valid in a future prospective study, these predictors allow efficient allocation to diagnostics (clinical swallowing examination and FEES). Complications of dysphagia were rarely found, suggesting that there is a high potential for intervention if dysphagia is diagnosed in due time.

7. Literaturverzeichnis

Abell ML, Braselton JP, Rafter JA (1999) *Statistics with Mathematica*, Academic Press, San Diego.

Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Sabbagh MN, Sue LI, Jacobson SA, Belden CM, Dugger BN (2014) Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology*. 83(5):406-12.

Akbar U, Dham B, He Y, Hack N, Wu S, Troche M, Tighe P, Nelson E, Friedman JH, Okun MS (2015) Incidence and mortality trends of aspiration pneumonia in Parkinson's disease in the United States, 1979-2010. *Parkinsonism Relat Disord*. 21(9):1082-6.

Ali GN, Wallace KL, Schwartz R, Decarle DJ, Zagami AS, Cook IJ (1996) Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology*. 110(2):383-92.

Ayres A, Jotz GP, Rieder CR, Schuh AF, Olchik MR (2016) The Impact of Dysphagia Therapy on Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease as Measured by the Swallowing Quality of Life Questionnaire (SWALQOL). *Int Arch Otorhinolaryngol*. 20(3):202-6.

Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (2016) *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung*, 14. Aufl., Springer Gabler, Berlin.

Baijens LW, Speyer R (2009) Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's disease: systematic review. *Dysphagia*. 24(1):91-102.

Barichella M, Cereda E, Pezzoli G (2009) Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 24(13):1881-92.

Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatralo R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD, Group PS (2009) The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 24(11):1641-9.

Bartolome G, Schröter-Morasch H, Buchholz D, Feussner H, Graf S, Holzapfel K, Neumann S, Pehl C, Prosiel M (2014) *Schluckstörungen. Diagnostik und Rehabilitation*, 5. Aufl., Elsevier, Urban & Fischer, München.

Beach TG, Adler CH, Dugger BN, Serrano G, Hidalgo J, Henry-Watson J, Shill HA, Sue LI, Sabbagh MN, Akiyama H, Arizona Parkinson's Disease C (2013) Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 72(2):130-6.

Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL, Akiyama H, Caviness JN, Shill HA, Sabbagh MN, Walker DG, Arizona Parkinson's Disease C (2010) Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 119(6):689-702.

Bird MR, Woodward MC, Gibson EM, Phyland DJ, Fonda D (1994) Asymptomatic swallowing disorders in elderly patients with Parkinson's disease: a description of findings on clinical examination and videofluoroscopy in sixteen patients. *Age Ageing.* 23(3):251-4.

Braak H, Muller CM, Rub U, Ackermann H, Bratzke H, De Vos RA, Del Tredici K (2006) Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? *J Neural Transm Suppl.* (70):89-97.

Bühner M, Ziegler M (2012) *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*, 3. Aufl., Pearson Studium, München.

Bushmann M, Dobmeyer SM, Leeker L, Perlmutter JS (1989) Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology.* 39(10):1309-14.

Butler SG, Stuart A, Markley L, Rees C (2009) Penetration and aspiration in healthy older adults as assessed during endoscopic evaluation of swallowing. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 118(3):190-8.

Caccia C, Maj R, Calabresi M, Maestroni S, Faravelli L, Curatolo L, Salvati P, Fariello RG (2006) Safinamide: from molecular targets to a new anti-Parkinson drug. *Neurology.* 67(7 Suppl 2):18-23.

Cereda E, Cilia R, Klersy C, Canesi M, Zecchinelli AL, Mariani CB, Tesei S, Sacilotto G, Meucci N, Zini M, Isaias IU, Cassani E, Goldwurm S, Barichella M, Pezzoli G (2014) Swallowing disturbances in Parkinson's disease: a multivariate analysis of contributing factors. *Parkinsonism Relat Disord.* 20(12):1382-7.

Cersosimo MG, Benarroch EE (2008) Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord.* 23(8):1065-75.

Cersosimo MG, Raina GB, Calandra CR, Pellene A, Gutierrez C, Micheli FE, Benarroch EE (2011) Dry mouth: an overlooked autonomic symptom of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 1(2):169-73.

Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, Macphee G, Kelly L, Rabey M, Macmahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW (2006) International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 21(7):916-23.

Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, Ruessmann A, Odin P, Macphee G, Stocchi F, Ondo W, Sethi K, Schapira AH, Martinez Castrillo JC, Martinez-Martin P (2010) The nondeclaration of nonmotor

symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord.* 25(6):704-9.

Chen H, Zhang SM, Hernan MA, Willett WC, Ascherio A (2003) Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 53(5):676-9.

Cheung MW (2009) Comparison of methods for constructing confidence intervals of standardized indirect effects. *Behav Res Methods.* 41(2):425-38.

Chou KL, Evatt M, Hinson V, Kompoliti K (2007) Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord.* 22(16):2306-13.

Coates C, Bakheit AM (1997) Dysphagia in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 38(1):49-52.

Coelho M, Marti MJ, Tolosa E, Ferreira JJ, Valldeoriola F, Rosa M, Sampaio C (2010) Late-stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort. *J Neurol.* 257(9):1524-32.

Daniels SK, Corey DM, Fraychinaud A, Depolo A, Foundas AL (2006) Swallowing lateralization: the effects of modified dual-task interference. *Dysphagia.* 21(1):21-7.

Davies KN, King D, Davies H (1994) A study of the nutritional status of elderly patients with Parkinson's disease. *Age Ageing.* 23(2):142-5.

Deutsche Gesellschaft Für Neurologie (2012) DGN S1-Leitlinie Neurogene Dysphagien [Online im Internet]. URL: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030111_DGN_LL_neurogene_dysphagien_final.pdf [Stand: 22.11.2016, 19:50].

Deutsche Gesellschaft Für Neurologie (2016a) DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom - Langversion [Online im Internet]. URL: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_langfassung_ips_2016.pdf [Stand: 30.04.2016, 18:00].

Deutsche Gesellschaft Für Neurologie (2016b) FEES-Curriculum: Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) [Online im Internet]. URL: <http://www.dgn.org/neuronews/52-neuronews-2016/3276-fees-curriculum-unterstuetzung-der-deutschen-gesellschaft-fuer-geriatrie-dgg> [Stand: 30.07.2016, 17:30].

Deutsche Gesellschaft Für Psychiatrie Und Psychotherapie Und Psychosomatik Und Nervenheilkunde (2015) S3-Leitlinie und Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Unipolare Depression: Langfassung, 2. Auflage, Version 3 [Online im Internet]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2aufl-vers3-lang.pdf> [Stand: 15.05.2016, 14:00].

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 68(5):384-6.

- Dziewas R, Glahn J, Helfer C, Ickenstein G, Keller J, Ledl C, Lindner-Pfleghar B, D GN, Prosiegel M, Riecker A, Lapa S, Stanschus S, Warnecke T, Busse O (2016) Flexible endoscopic evaluation of swallowing (FEES) for neurogenic dysphagia: training curriculum of the German Society of Neurology and the German stroke society. *BMC Med Educ.* 16(1):70.
- Dziewas R, Warnecke T (2013) *Neurogene Dysphagien. Diagnostik und Therapie*, 1. Aufl., Kohlhammer Verlag, Stuttgart.
- Ebihara S, Saito H, Kanda A, Nakajoh M, Takahashi H, Arai H, Sasaki H (2003) Impaired efficacy of cough in patients with Parkinson disease. *Chest.* 124(3):1009-15.
- Ebihara S, Sekiya H, Miyagi M, Ebihara T, Okazaki T (2016) Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people. *J Thorac Dis.* 8(3):632-9.
- Eggers C, Pedrosa DJ, Kahraman D, Maier F, Lewis CJ, Fink GR, Schmidt M, Timmermann L (2012) Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PLoS One.* 7(10):e46813.
- Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P (2002) Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia.* 17(2):139-46.
- Engber TM, Papa SM, Boldry RC, Chase TN (1994) NMDA receptor blockade reverses motor response alterations induced by levodopa. *Neuroreport.* 5(18):2586-8.
- Evans JD (1996) *Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences*, Brooks/Cole Publishing, Pacific Grove.
- Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, Yang C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG (2009) Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 24(5):635-46.
- Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granerus AK (2003) Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord.* 18(11):1312-6.
- Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF (2015) Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 14(6):625-39.
- Fereshtehnejad SM, Ghazi L, Shafieesabet M, Shahidi GA, Delbari A, Lokk J (2014) Motor, psychiatric and fatigue features associated with nutritional status and its effects on quality of life in Parkinson's disease patients. *PLoS One.* 9(3):e91153.
- Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang JB, Latreille V, Gagnon JF, Postuma RB (2015) *New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal*

Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurol.* 72(8):863-73.

Field A (2013) *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*, 4th Edition, Sage, Los Angeles.

Fife TA, Butler SG, Langmore SE, Lester S, Wright SC, Jr., Kemp S, Grace-Martin K, Lintzenich CR (2015) Use of topical nasal anesthesia during flexible endoscopic evaluation of swallowing in dysphagic patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124(3):206-11.

Fiorenzato E, Weis L, Falup-Pecurariu C, Diaconu S, Siri C, Reali E, Pezzoli G, Bisiacchi P, Antonini A, Biundo R (2016) Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *J Neural Transm.*

Fuh JL, Lee RC, Wang SJ, Lin CH, Wang PN, Chiang JH, Liu HC (1997) Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 99(2):106-12.

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, Lewitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, Lapelle N, Movement Disorder Society URTF (2008) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 23(15):2129-70.

Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA (1994) Parkinson's disease and its comorbid disorders: an analysis of Michigan mortality data, 1970 to 1990. *Neurology.* 44(10):1865-8.

Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, Booij J, Dluzen DE, Horstink MW (2007) Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78(8):819-24.

Hamdy S, Rothwell JC, Brooks DJ, Bailey D, Aziz Q, Thompson DG (1999) Identification of the cerebral loci processing human swallowing with H₂(15)O PET activation. *J Neurophysiol.* 81(4):1917-26.

Hausdorff JM, Balash J, Giladi N (2003) Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 16(1):53-8.

Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R (2005) Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 20(2):190-9.

Hey C, Pluschinski P, Pajunk R, Almahameed A, Girth L, Sader R, Stover T, Zaretsky Y (2015a) Penetration-Aspiration: Is Their Detection in FEES (R) Reliable Without Video Recording? *Dysphagia.* 30(4):418-22.

Hey C, Pluschinski P, Stover T, Zaretsky Y (2015b) [Validation of the German short version of the Murray Secretion Rating Scale]. *Laryngorhinootologie*. 94(3):169-72.

Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 17(5):427-42.

Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, Weintraub D (2009) Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 73(21):1738-45.

Hosmer DW, Lemeshow S (2000) *Applied logistic regression*, 2nd Edition, Wiley, New York.

Hudson HM, Daubert CR, Mills RH (2000) The interdependency of protein-energy malnutrition, aging, and dysphagia. *Dysphagia*. 15(1):31-8.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 55(3):181-4.

Jean A (2001) Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 81(2):929-69.

Jost WH (2010) Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci*. 289(1-2):69-73.

Kalf JG, De Swart BJ, Bloem BR, Munneke M (2012) Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 18(4):311-5.

Kalf JG, De Swart BJ, Munneke M, Bloem BR (2013) Author reply to "Oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: comments on paper by Kalf et al." by Boot & Chaudhuri. *Parkinsonism Relat Disord*. 19(2):276.

Kamarunas EE, Mccullough GH, Guidry TJ, Mennemeier M, Schluterman K (2014) Effects of topical nasal anesthetic on fiberoptic endoscopic examination of swallowing with sensory testing (FEESST). *Dysphagia*. 29(1):33-43.

Kim HJ, Park SY, Cho YJ, Hong KS, Cho JY, Seo SY, Lee DH, Jeon BS (2009) Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease before and after dopaminergic treatment. *J Neurol Sci*. 287(1-2):200-4.

Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G (2006) Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 21 Suppl 14:S290-304.

Klingelhoefer L, Reichmann H (2015) Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol*. 11(11):625-36.

Kotagal V (2016) Is PIGD a legitimate motor subtype in Parkinson disease? *Ann Clin Transl Neurol*. 3(6):473-7.

- Kuhner C, Burger C, Keller F, Hautzinger M (2007) [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*. 78(6):651-6.
- Kulneff L, Sundstedt S, Olofsson K, Van Doorn J, Linder J, Nordh E, Blomstedt P (2013) Deep brain stimulation - effects on swallowing function in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 127(5):329-36.
- Lam K, Lam FK, Lau KK, Chan YK, Kan EY, Woo J, Wong FK, Ko A (2007) Simple clinical tests may predict severe oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 22(5):640-4.
- Langmore SE, Olney RK, Lomen-Hoerth C, Miller BL (2007) Dysphagia in patients with frontotemporal lobar dementia. *Arch Neurol*. 64(1):58-62.
- Langmore SE, Schatz K, Olsen N (1988) Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure. *Dysphagia*. 2(4):216-9.
- Lee JJ, Ham JH, Lee PH, Sohn YH (2015) Gender Differences in Age-Related Striatal Dopamine Depletion in Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 8(3):130-5.
- Leopold NA, Daniels SK (2010) Supranuclear control of swallowing. *Dysphagia*. 25(3):250-7.
- Leow LP, Huckabee ML, Anderson T, Beckert L (2010) The impact of dysphagia on quality of life in ageing and Parkinson's disease as measured by the swallowing quality of life (SWAL-QOL) questionnaire. *Dysphagia*. 25(3):216-20.
- Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA (2005) Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76(3):343-8.
- Lim A, Leow L, Huckabee ML, Frampton C, Anderson T (2008) A pilot study of respiration and swallowing integration in Parkinson's disease: "on" and "off" levodopa. *Dysphagia*. 23(1):76-81.
- Logemann JA, Gensler G, Robbins J, Lindblad AS, Brandt D, Hind JA, Kosek S, Dikeman K, Kazandjian M, Gramigna GD, Lundy D, MCGarvey-Toler S, Miller Gardner PJ (2008) A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in patients with dementia or Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res*. 51(1):173-83.
- Low V, Ben-Shlomo Y, Coward E, Fletcher S, Walker R, Clarke CE (2015) Measuring the burden and mortality of hospitalisation in Parkinson's disease: A cross-sectional analysis of the English Hospital Episodes Statistics database 2009-2013. *Parkinsonism Relat Disord*. 21(5):449-54.
- Manabe T, Teramoto S, Tamiya N, Okochi J, Hizawa N (2015) Risk Factors for Aspiration Pneumonia in Older Adults. *PLoS One*. 10(10):e0140060.

Manor Y, Balas M, Giladi N, Mootanah R, Cohen JT (2009) Anxiety, depression and swallowing disorders in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 15(6):453-6.

Manor Y, Giladi N, Cohen A, Fliss DM, Cohen JT (2007) Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 22(13):1917-21.

Manor Y, Mootanah R, Freud D, Giladi N, Cohen JT (2013) Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 19(2):207-11.

Markus HS, Tomkins AM, Stern GM (1993) Increased prevalence of undernutrition in Parkinson's disease and its relationship to clinical disease parameters. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 5(2):117-25.

Menezes C, Melo A (2009) Does levodopa improve swallowing dysfunction in Parkinson's disease patients? *J Clin Pharm Ther.* 34(6):673-6.

Morgante L, Salemi G, Meneghini F, Di Rosa AE, Epifanio A, Grigoletto F, Ragonese P, Patti F, Reggio A, Di Perri R, Savettieri G (2000) Parkinson disease survival: a population-based study. *Arch Neurol.* 57(4):507-12.

Mu L, Sobotka S, Chen J, Su H, Sanders I, Adler CH, Shill HA, Caviness JN, Samanta JE, Beach TG, Arizona Parkinson's Disease C (2012) Altered pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 71(6):520-30.

Muhle P, Wirth R, Glahn J, Dziewas R (2015) [Age-related changes in swallowing. Physiology and pathophysiology]. *Nervenarzt.* 86(4):440-51.

Muller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Skeie GO, Tysnes OB, Parkwest Study G (2011) Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Mov Disord.* 26(1):65-72.

Muller J, Wenning GK, Verny M, Mckee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, Poewe W, Litvan I (2001) Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol.* 58(2):259-64.

Murray J, Langmore SE, Ginsberg S, Dostie A (1996) The significance of accumulated oropharyngeal secretions and swallowing frequency in predicting aspiration. *Dysphagia.* 11(2):99-103.

Nagaya M, Kachi T, Yamada T, Igata A (1998) Videofluorographic study of swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia.* 13(2):95-100.

Nicaretta DH, De Rosso AL, Maliska C, Costa MM (2008) Scintigraphic analysis of the parotid glands in patients with sialorrhea and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 14(4):338-41.

Nicaretta DH, Rosso AL, Mattos JP, Maliska C, Costa MM (2013) Dysphagia and sialorrhea: the relationship to Parkinson's disease. *Arq Gastroenterol.* 50(1):42-9.

- Nimmons D, Michou E, Jones M, Pendleton N, Horan M, Hamdy S (2016) A Longitudinal Study of Symptoms of Oropharyngeal Dysphagia in an Elderly Community-Dwelling Population. *Dysphagia*. 31(4):560-6.
- Nobrega AC, Rodrigues B, Melo A (2008) Silent aspiration in Parkinson's disease patients with diurnal sialorrhea. *Clin Neurol Neurosurg*. 110(2):117-9.
- Noyce AJ, Silveira-Moriyama L, Gilpin P, Ling H, Howard R, Lees AJ (2012) Severe dysphagia as a presentation of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 27(3):457-8.
- O'dea MB, Langmore SE, Krisciunas GP, Walsh M, Zanchetti LL, Scheel R, McNally E, Kaneoka AS, Guarino AJ, Butler SG (2015) Effect of Lidocaine on Swallowing During FEES in Patients With Dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 124(7):537-44.
- Oertel WH, Deuschl G, Poewe W (2012) *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Oguh O, Videnovic A (2012) Inpatient management of Parkinson disease: current challenges and future directions. *Neurohospitalist*. 2(1):28-35.
- Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, Knels L, Pursche S, Jung R, Jackson S, Gille G, Spillantini MG, Reichmann H, Funk RH (2010) Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One*. 5(1):e8762.
- Parker C, Power M, Hamdy S, Bowen A, Tyrrell P, Thompson DG (2004) Awareness of dysphagia by patients following stroke predicts swallowing performance. *Dysphagia*. 19(1):28-35.
- Parkinson J (2002) An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 14(2):223-36.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR (1996) A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 49(12):1373-9.
- Pek J, Wu H (2015) Profile Likelihood-Based Confidence Intervals and Regions for Structural Equation Models. *Psychometrika*. 80(4):1123-45.
- Perez-Lloret S, Negre-Page L, Ojero-Senard A, Damier P, Destee A, Tison F, Merello M, Rascol O, Group CS (2012) Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorrhea) in patients with Parkinson's disease: preliminary analysis from the French COPARK cohort. *Eur J Neurol*. 19(1):28-37.
- Pisegna JM, Langmore SE (2016) Parameters of Instrumental Swallowing Evaluations: Describing a Diagnostic Dilemma. *Dysphagia*. 31(3):462-72.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR,

Adler CH, Deuschl G (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 30(12):1591-601.

Potulska A, Friedman A, Krolicki L, Spychala A (2003) Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 9(6):349-53.

Prosiegel M, Holing R, Heintze M, Wagner-Sonntag E, Wiseman K (2005) The localization of central pattern generators for swallowing in humans--a clinical-anatomical study on patients with unilateral paresis of the vagal nerve, Avellis' syndrome, Wallenberg's syndrome, posterior fossa tumours and cerebellar hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 93:85-8.

Prosiegel M, Weber S (2013) *Dysphagie: Diagnostik und Therapie. Ein Wegweiser für kompetentes Handeln*, 2. Aufl., Springer, Berlin.

Proulx M, De Courval FP, Wiseman MA, Panisset M (2005) Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 20(2):204-7.

Qi X, Yu D, Zhao X, Jin C, Sun C, Liu X, Cheng J, Zhang D (2014) Clinical experiences of NBI laryngoscope in diagnosis of laryngeal lesions. *Int J Clin Exp Med.* 7(10):3305-12.

Reichmann H (2006) Budipine in Parkinson's tremor. *J Neurol Sci.* 248(1-2):53-5.

Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, Mensa J, Estruch R, Ruiz M, Angrill J, Soler N (1997) Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med.* 156(6):1908-14.

Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL (1996) A penetration-aspiration scale. *Dysphagia.* 11(2):93-8.

Sheard JM, Ash S, Silburn PA, Kerr GK (2011) Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Rev.* 69(9):520-32.

Simons JA, Fietzek UM, Waldmann A, Warnecke T, Schuster T, Ceballos-Baumann AO (2014) Development and validation of a new screening questionnaire for dysphagia in early stages of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 20(9):992-8.

Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC (2013) How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord.* 28(5):668-70.

Stevens JP (2009) *Applied multivariate statistics for the social sciences*, 5th Edition, Routledge, New York.

Stocchi F, Torti M (2016) Adjuvant therapies for Parkinson's disease: critical evaluation of safinamide. *Drug Des Devel Ther.* 10:609-18.

Sundstedt S, Olofsson K, Van Doorn J, Linder J, Nordh E, Blomstedt P (2012) Swallowing function in Parkinson's patients following Zona Incerta deep brain stimulation. *Acta Neurol Scand.* 126(5):350-6.

Sung HY, Kim JS, Lee KS, Kim YI, Song IU, Chung SW, Yang DW, Cho YK, Park JM, Lee IS, Kim SW, Chung IS, Choi MG (2010) The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Mov Disord.* 25(14):2361-8.

Suntrup S, Teismann I, Bejer J, Suttrup I, Winkels M, Mehler D, Pantev C, Dziewas R, Warnecke T (2013) Evidence for adaptive cortical changes in swallowing in Parkinson's disease. *Brain.* 136(Pt 3):726-38.

Sutton JP (2013) Dysphagia in Parkinson's disease is responsive to levodopa. *Parkinsonism Relat Disord.* 19(3):282-4.

Suttrup I, Suttrup J, Suntrup-Krueger S, Siemer ML, Bauer J, Hamacher C, Oelenberg S, Domagk D, Dziewas R, Warnecke T (2016) Esophageal dysfunction in different stages of Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil.*

Suttrup I, Warnecke T (2016) Dysphagia in Parkinson's Disease. *Dysphagia.* 31(1):24-32.

Thomas-Stonell N, Greenberg J (1988) Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia.* 3(2):73-8.

Thomas M, Haigh RA (1995) Dysphagia, a reversible cause not to be forgotten. *Postgrad Med J.* 71(832):94-5.

Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE (2010) Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 25(15):2649-53.

Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, Okun MS (2013) Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 19(9):783-8.

Troche MS, Brandimore AE, Okun MS, Davenport PW, Hegland KW (2014a) Decreased cough sensitivity and aspiration in Parkinson disease. *Chest.* 146(5):1294-9.

Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, Altmann LJ, Sapienza CM (2014b) Attentional resource allocation and swallowing safety in Parkinson's disease: a dual task study. *Parkinsonism Relat Disord.* 20(4):439-43.

Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, Musson N, Fernandez HH, Rodriguez R, Romrell J, Pitts T, Wheeler-Hegland KM, Sapienza CM (2010) Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: a randomized trial. *Neurology.* 75(21):1912-9.

- Troche MS, Rosenbek JC, Okun MS, Sapienza CM (2014c) Detraining outcomes with expiratory muscle strength training in Parkinson disease. *J Rehabil Res Dev.* 51(2):305-10.
- Tuite PJ, Maxwell RE, Ikramuddin S, Kotz CM, Billington CJ, Laseski MA, Thielen SD (2005) Weight and body mass index in Parkinson's disease patients after deep brain stimulation surgery. *Parkinsonism Relat Disord.* 11(4):247-52.
- Tumilasci OR, Cersosimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH (2006) Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 21(5):660-7.
- Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Drum W, Schindler K, Ballmer PE, Bischoff SC, Weimann A, Lochs H (2013) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). DGEM-Terminologie in der Klinischen Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed.* 38:97-111.
- Verdonschot RJ, Baijens L, Vanbelle S, Florie M, Kremer B, Leue C (2016) The relationship between fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing outcome and symptoms of anxiety and depression in dysphagic patients. *Laryngoscope.* 126(5):E199-207.
- Verhagen Metman L, Del Dotto P, Van Den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN (1998) Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology.* 50(5):1323-6.
- Vittinghoff E, McCulloch CE (2007) Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol.* 165(6):710-8.
- Volonte MA, Porta M, Comi G (2002) Clinical assessment of dysphagia in early phases of Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 23 Suppl 2:S121-2.
- Von Lewinski F, Schwan M, Paulus W, Trenkwalder C, Sommer M (2013) Impairment of brainstem implicit learning paradigms differentiates multiple system atrophy (MSA) from idiopathic Parkinson syndrome. *BMJ Open.* 3(9):e003098.
- Walker RW, Dunn JR, Gray WK (2011) Self-reported dysphagia and its correlates within a prevalent population of people with Parkinson's disease. *Dysphagia.* 26(1):92-6.
- Warnecke T, Suttrup I, Schroder JB, Osada N, Oelenberg S, Hamacher C, Suntrup S, Dziewas R (2016) Levodopa responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson's disease and reliability testing of the FEES-Levodopa-test. *Parkinsonism Relat Disord.* 28:100-6.
- Winter Y, Balzer-Geldsetzer M, Spottke A, Reese JP, Baum E, Klotsche J, Rieke J, Simonow A, Eggert K, Oertel WH, Dodel R (2010) Longitudinal study of the socioeconomic burden of Parkinson's disease in Germany. *Eur J Neurol.* 17(9):1156-63.

Wirth R, Dziewas R, Beck AM, Clave P, Hamdy S, Heppner HJ, Langmore S, Leischker AH, Martino R, Pluschinski P, Rosler A, Shaker R, Warnecke T, Sieber CC, Volkert D (2016) Oropharyngeal dysphagia in older persons - from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. *Clin Interv Aging*. 11:189-208.

Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J (2004) Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75(4):637-9.

Xie T, Vigil J, Maccracken E, Gasparaitis A, Young J, Kang W, Bernard J, Warnke P, Kang UJ (2015) Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology*. 84(4):415-20.

Zald DH, Pardo JV (1999) The functional neuroanatomy of voluntary swallowing. *Ann Neurol*. 46(3):281-6.

8. Anhang

8.1 Detailbetrachtung der binären logistischen Regression

8.1.1 Auswahl der Prädiktoren

Im Falle einer Multikollinearität liegt zwischen zwei oder mehreren Variablen eine hohe Korrelation vor. Durch die Überschneidungen ist eine eindeutige Zuordnung des Effektes zu einer der Variablen nicht mehr möglich, wodurch Informationen verloren gehen (Backhaus et al. 2016). Die Toleranz ist ein Maß für Multikollinearität: Werte $<0,2$ zeigen ein mögliches Problem und Werte $<0,1$ zeigen ein schweres Problem an. Für die neun potentiellen Prädiktoren sind die Toleranzwerte in Tabelle 34 aufgeführt.

Tabelle 34: Toleranz als Maß für Multikollinearität

	Toleranz
Aspirationszeichen	0,68
Alter	0,72
Geschlecht	0,86
UPDRS 3	0,54
Tiefe Hirnstimulation	0,66
Erkrankungsdauer	0,57
Depression (BDI-II)	0,73
Subjektive Dysphagie (NMS3)	0,71
Kognitive Funktionen (MOCA)	0,57

Ergänzend sollte eine Kollinearitätsdiagnostik anhand der Eigenwerte eingesetzt werden. Dabei wird für jede Variable ihre Varianz (Streuung) auf die einzelnen Eigenwerte berechnet. Im idealen (rein theoretischen) Fall, dass keinerlei Korrelation zwischen den Variablen besteht, besetzt jede Variable mit jeweils vollem Varianzanteil (100%) einen eigenen Eigenwert. Je niedriger der Eigenwert ist, desto relevanter wird eine Besetzung durch mehrere Variablen (Field 2013). Die Konditionsindizes erleichtern die Auswertung: bei Werten >15 ist von mäßiger und bei Werten >30 von starker Kollinearität auszugehen (Bühner und Ziegler 2012).

Ein Großteil der Varianz von Alter (68%) und kognitive Funktionen (60%) entfiel auf den kleinsten Eigenwert 0,01 (Tabelle 35). Dies drückt sich auch in einem hohen Konditionsindex von 37,6 aus. Aufgrund der starken Kollinearität musste eine Variable ausgeschlossen werden. Da die Erhebung der kognitiven Funktionen (MOCA) mehr Zeit in Anspruch nimmt, wurde Alter beibehalten. Die Kollinearität zwischen Alter und kognitive Funktionen erklärt auch den mäßig hohen Konditionsindex von 16 für den Eigenwert 0,03. Zwar entfallen für Aspirationszeichen und subjektive Dysphagie ebenso jeweils große Varianzanteile (55% bzw. 65%) auf denselben Eigenwert. Doch

ist dieser mit 0,35 deutlich größer, so dass hier keine relevante Kollinearität vorliegt, wie sich auch an dem unauffälligen Konditionsindex von 4,3 erkennen lässt.

Tabelle 35: Multikollinearitätsdiagnostik

Dimension	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Eigenwert	6,6	1,0	0,7	0,6	0,4	0,3	0,2	0,1	0,03	0,01
Konditionsindex	1,0	2,5	2,9	3,3	4,3	4,4	5,7	8,3	16,0	37,6
Aspirationszeichen	0	19	0	13	55	5	3	1	0	3
Alter	0	0	0	0	0	0	0	0	32	68
Geschlecht	1	9	0	63	10	5	8	2	2	2
UPDRS 3	0	0	0	0	1	1	3	62	26	7
Tiefe Hirnstimulation	0	2	45	0	13	0	21	17	0	1
Erkrankungsdauer	0	0	2	1	0	0	57	33	4	2
Depression	0	0	0	1	1	62	10	22	0	3
Subjektive Dysphagie	0	17	12	0	64	1	1	3	1	2
Kognitive Funktionen	0	0	0	0	0	1	1	2	36	60

Angabe der Varianzanteile in Prozent. Die maximalen Varianzanteile für jede einzelne Variable sind jeweils grau unterlegt.

8.1.2 Bestimmung der signifikanten Prädiktoren

Unter Parsimonie wird die Suche nach der sparsamsten Erklärung verstanden. Hierfür wird ein Modell mit möglichst wenigen Variablen gesucht, ohne dabei zu viel an Aussagekraft zu verlieren.

Um die Anpassungsgüte des Modells zu prüfen, werden die berechneten Wahrscheinlichkeiten mit den tatsächlichen Gruppenzugehörigkeiten verglichen. Das Maß nennt sich -2 Log-Likelihood und niedrige Werte zeigen eine bessere Anpassungsgüte an. Dieser Wert wird zunächst für ein Null-Modell berechnet, in das keine Variablen einfließen. Stattdessen werden alle Fälle derjenigen Zielkategorie zugeordnet, welche insgesamt häufiger vorkommt. Die Folge Modelle unter Einschluss der Variablen müssen sich an diesem Null-Modell messen lassen. Mittels der Likelihood-Ratio (Differenz der Log-likelihood-Werte) lassen sich zwei Modelle miteinander vergleichen. Somit lässt sich für jede Variable prüfen, ob sein Weglassen das Modell signifikant verschlechtert (Field 2013). Ist dies nicht der Fall, sollte aus Gründen der Parsimonie die Variable nicht im Modell verbleiben.

Die Koeffizienten der Variablen werden i.d.R. mit der Wald-Statistik bewertet. Diese tendiert jedoch zu einem Typ II Fehler. Das bedeutet, dass ein Koeffizient fälschlicherweise als nicht-signifikant bewertet wird, obwohl er tatsächlich einen wesentlichen Bei-

trag zum Modell leistet. Die Bewertung anhand der Likelihood-Ratio eignet sich hingegen besser (Backhaus et al. 2016). Entsprechend sollte das Konfidenzintervall nicht auf der Methode vom Wald-Typ, sondern auf der Likelihood-Methode basieren. Dies gilt insbesondere für kleine Fallgrößen (Cheung 2009, Pek und Wu 2015).

Die schrittweise Durchführung einer logistischen Regression wird von Hosmer und Lemeshow (2000) als schnelle und effektive Methode beschrieben, um eine große Anzahl von Variablen zu untersuchen. Einem rückwärts gerichteten Verfahren (initial sind alle Variablen im Modell enthalten und mit jedem Schritt wird die jeweils am wenigsten beitragende Variable ausgeschlossen) sollte der Vorzug gegeben werden (Field 2013).

Für die binäre logistische Regression verblieben nach der Multikollinearitätsdiagnostik 8 Prädiktoren (Tabelle 36). Im ersten Schritt gingen alle Variablen ein. Für jeden weiteren Schritt wurde die Variable mit dem schlechtesten Signifikanz-Wert (anhand der Likelihood-Ratio) eliminiert (rückwärts gerichtetes Verfahren). Allerdings wurden die ausgeschlossenen Variablen stets weiterhin berücksichtigt und wären bei Unterschreiten des Signifikanzniveaus von $\alpha=0.05$ erneut in das Modell aufgenommen worden.

Tabelle 36: Signifikanz der Prädiktoren

Schritt	1	2	3	4	5	6
Aspirationszeichen	0.008	0.003	0.003	0.003	0.000	0.000
Alter	0.013	0.010	0.012	0.016	0.021	0.002
Geschlecht	0.017	0.015	0.020	0.016	0.027	0.043
UPDRS 3	0.129	0.119	0.046	0.069	0.090	0.091
Tiefe Hirnstimulation	0.060	0.062	0.049	0.078	0.072	0.095
Erkrankungsdauer	0.379	0.372	0.377	0.380	0.894	0.603
Depression	0.493	0.485	0.482	0.490	0.342	0.116
Subjektive Dysphagie	0.800	0.799	0.773	0.736	0.875	0.679

Signifikanzwerte (p) für Änderung des Modells anhand der Likelihood Ratio (LR). **Weißer Flächen:** eingeschlossene Variablen (p-Wert für den Fall, dass die Variable aus dem Modell genommen wird).

Graue Flächen: ausgeschlossene Variablen (p-Wert für den Fall, dass die Variable wieder in das Modell aufgenommen wird)

In Tabelle 37 ist die Veränderung der -2 Log-Likelihood als Parameter der Anpassungsgüte (je niedriger, desto besser) dargestellt. Das Null-Modell beinhaltete keine Variablen. Schritt 1 beinhaltete alle acht Variablen, Schritt 6 hingegen nur noch 3 Variablen. Ergänzend ist Nagelkerkes Pseudo-R-Quadrat dargestellt, da es sich um ein gängiges Maß handelt. Allerdings ist dessen Aussagekraft eingeschränkt und sollte nicht mit dem R-Quadrat der linearen Regression verwechselt werden (Field 2013). Bis zu Schritt 4 mit 5 Variablen trat nur ein marginaler Verlust an Anpassungsgüte auf. Dies drückt sich im Nagelkerkes Pseudo-R-Quadrat aus. Nach Herausnahme der ersten drei von initial acht Prädiktoren fiel dieses absolut nur um 1%. Nach Herausnahme

der beiden folgenden Variablen UPDRS 3 und tiefe Hirnstimulation hingegen um absolut weitere 6%. Jedoch unterschritten die beiden Variablen UPDRS 3 und Tiefe Hirnstimulation jeweils nicht das Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$, so dass die binäre logistische Regression bis Schritt 6 fortgeführt wurde.

Tabelle 37: -2 Log Likelihood-Verlauf für die einzelnen Schritte

Schritt (Variablen)	-2 Log-Likelihood	Nagelkerkes Pseudo-R-Quadrat
Null-Modell (0)	129,85	
1 (8)	90,90	0,42
2 (7)	90,97	0,42
3 (6)	91,46	0,42
4 (5)	92,24	0,41
5 (4)	95,33	0,38
6 (3)	98,21	0,35

8.1.3 Ausreißer

In Abbildung 25 sind die Ausreißer (normalisierte Residuen) gegenüber einer Normalverteilungskurve aufgetragen. Diese sollten sich erwartungsgemäß zu 95% im Intervall von -1,96 bis +1,96, zu 99% im Intervall von -2,58 bis +2,58 und zu 99,9% im Intervall -3,29 bis +3,29 befinden (Field 2013). In Tabelle 38 sind die außerhalb des jeweiligen Erwartungsbereichs liegenden Fälle aufgelistet. Bezüglich des 95%-Konfidenzintervalls befanden sich die Ausreißer im erwarteten Bereich. Allerdings war das Ausmaß von vier der fünf Ausreißer so groß, dass der Erwartungsbereich des 99%-Konfidenzintervalls nicht eingehalten wurde. Der Fall ID 80 war sogar ein außergewöhnlich starker Ausreißer, so dass der Erwartungsbereich für das 99,9%-Konfidenzintervall nicht eingehalten wurde.

Tabelle 38: Ausreißer

ID	Normalisiertes Residuum	Außerhalb 95%-KI	Außerhalb 99%-KI	Außerhalb 99,9%-KI
16	2,94	ja	ja	nein
80	5,98	ja	ja	ja
86	2,89	ja	ja	nein
88	-2,14	ja	nein	nein
106	3,14	ja	ja	nein
	Soll	≤5%	≤1%	≤0,1%
	Ist	4,2% (5/119)	3,4% (4/119)	0,8% (1/119)

KI Konfidenzintervall.

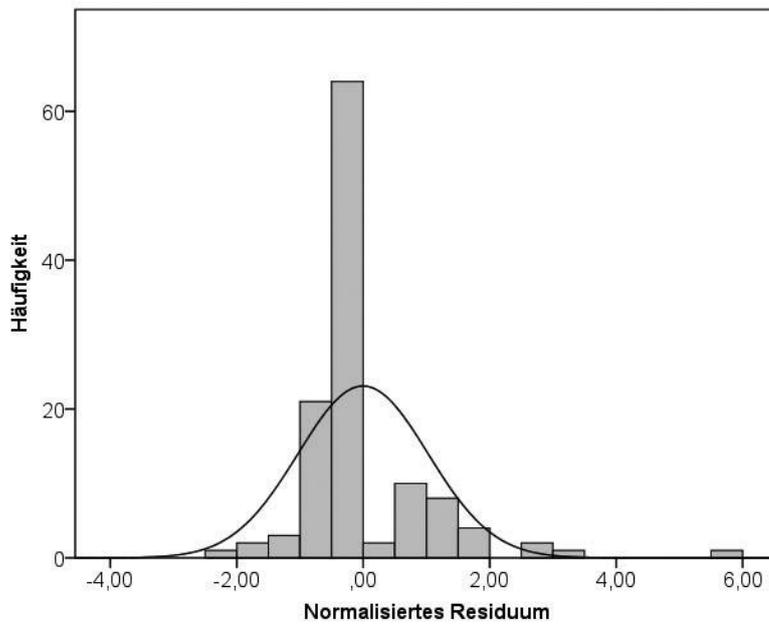


Abbildung 25: Ausreißer

Detailbetrachtung der Ausreißer

Der Fall ID 80 als außergewöhnlich starker Ausreißer war mit 48,9 Jahren (Tabelle 39) deutlich jünger als die restlichen Patienten mit einer klinisch kritischen Dysphagie (Abbildung 26).

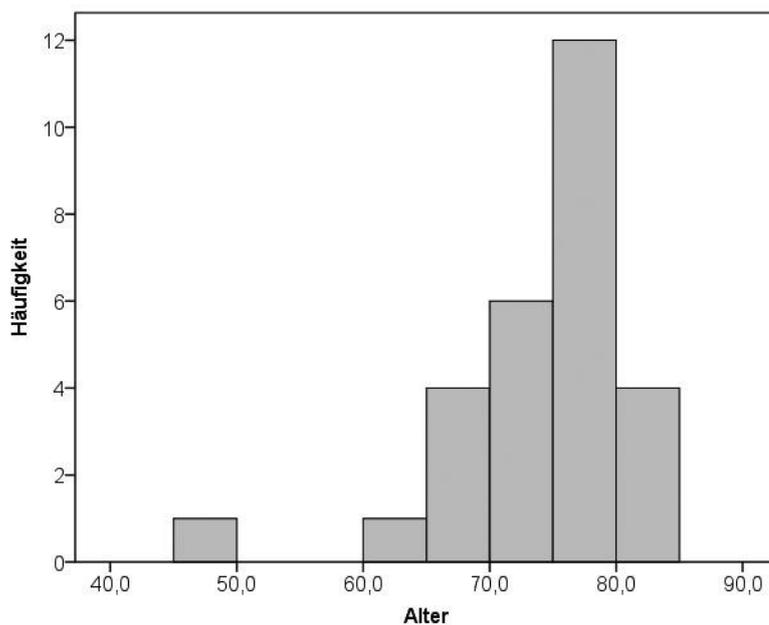


Abbildung 26: Altersverteilung der Patienten mit kritischer Aspiration (PAS 7-8)

Tabelle 39: Werte der Ausreißer

	ID 16	ID 80	ID 86	ID 88	ID 106
Aspirationszeichen	nein	nein	nein	ja	nein
Alter (Jahre)	77,2	48,9	77,5	81,1	63,0
Geschlecht	Frau	Mann	Frau	Mann	Mann
Klinisch kritische Dysphagie	ja	ja	ja	nein	ja

8.1.4 Residuenanalyse

Die Residuenanalyse dient zur Feststellung, ob Ausreißer einen relevanten Einfluss auf das Modell haben. Dies ist nämlich nicht zwangsläufig der Fall (Stevens 2009).

Einfluss der Ausreißer auf das Gesamtmodell

Die Cook's Distance ist ein Gesamtmaß für den Einfluss eines Falles auf das Modell (Field 2013). Die Werte für jeden einzelnen Fall sind in Abbildung 27 aufgeführt. Die maximale Cook's Distance lag bei 0,80 (ID 80). Es ließ sich kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtmodell abgrenzen, da kein Wert die Grenze von 1 überschritt (Field 2013).

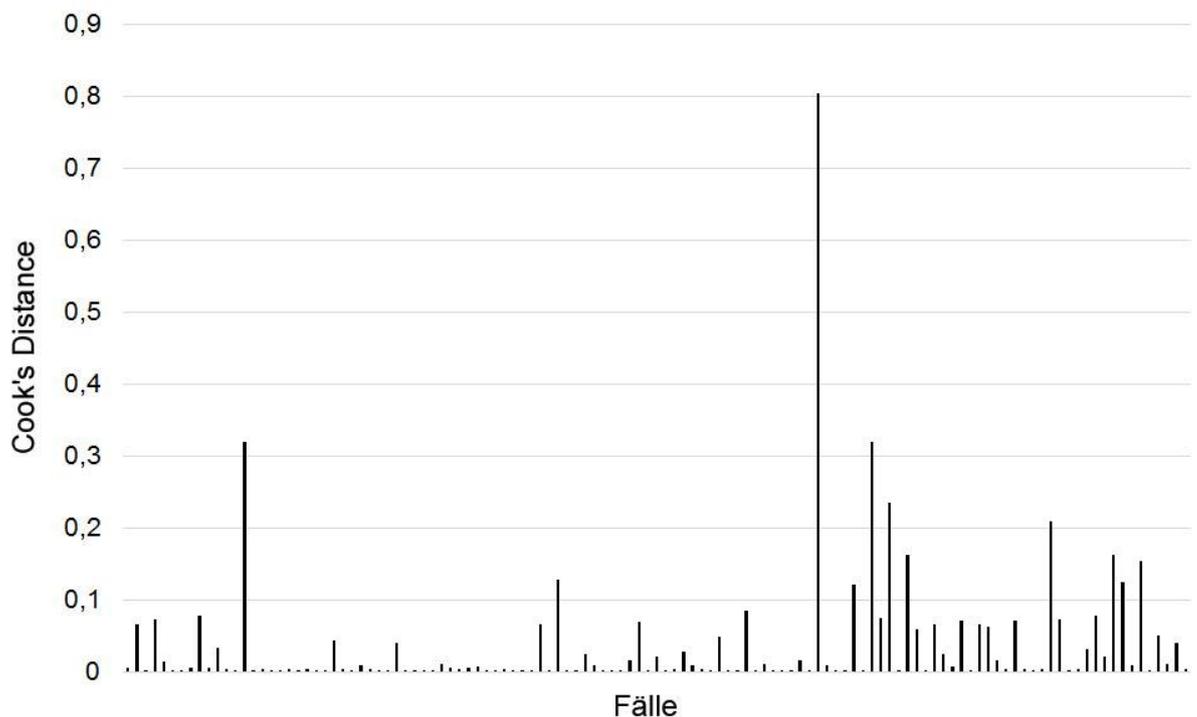


Abbildung 27: Cook's Distance

Einfluss der Ausreißer auf die Koeffizienten

Mit den DFBeta-Werten lässt sich erkennen, wie stark die einzelnen Koeffizienten durch den jeweiligen Fall beeinflusst werden. Dabei handelt es sich um die Anzahl der Standardfehler, mit denen sich der entsprechende Koeffizient ändert, wenn der Fall dem Modell hinzugefügt wird. Für kleine bis mittlere Fallzahlen (d.h. laut Hosmer und Lemeshow (2000) <400) werden Fälle mit DFBeta-Werten $>|1|$ als einflussreich gewertet (Abell et al. 1999).

Die Minimal- und Maximal-Werte der DFBeta-Werte sind Tabelle 40 aufgeführt. Da kein Wert die Grenze von $|1|$ überschritt, ließ sich kein relevanter Einfluss auf die drei Koeffizienten der Variablen Aspirationszeichen, Alter und Geschlecht abgrenzen. Die DFBeta-Werte sind für jede Variable einzeln aufgetragen (Abbildung 28, Abbildung 29, Abbildung 30).

Tabelle 40: DFBeta für die Koeffizienten

DFBeta	Minimum	Maximum
Aspirationszeichen	-0,20	0,09
Alter	-0,03	0,01
Geschlecht	-0,15	0,30

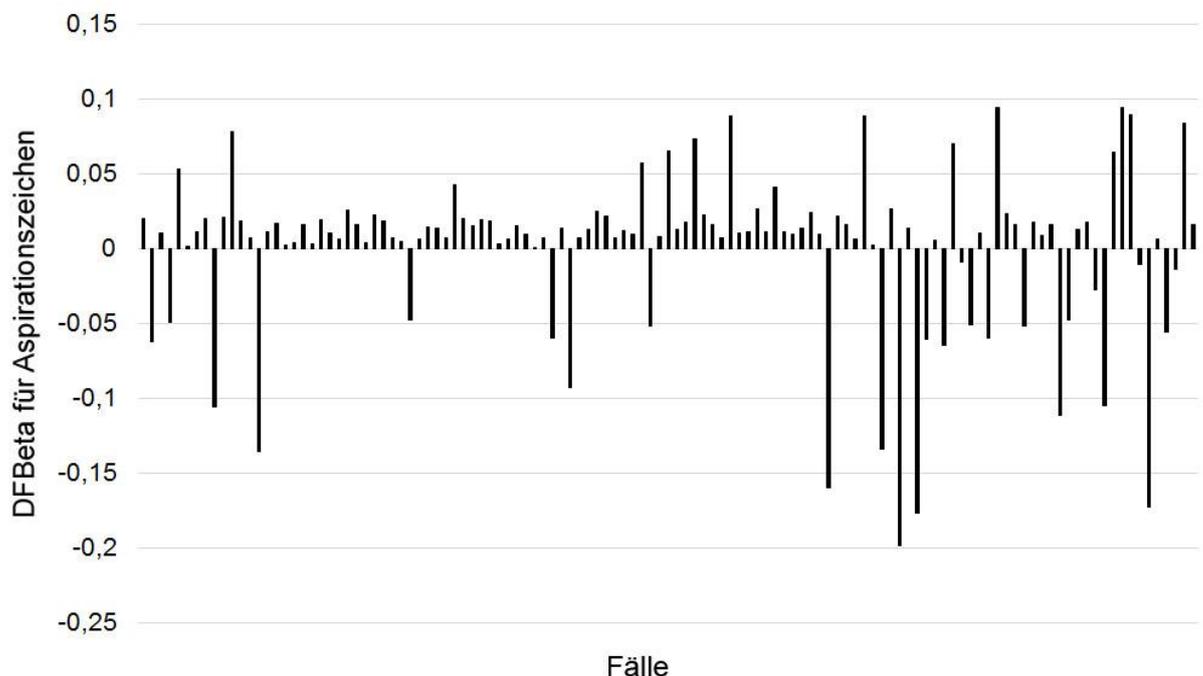


Abbildung 28: DFBeta für Aspirationszeichen

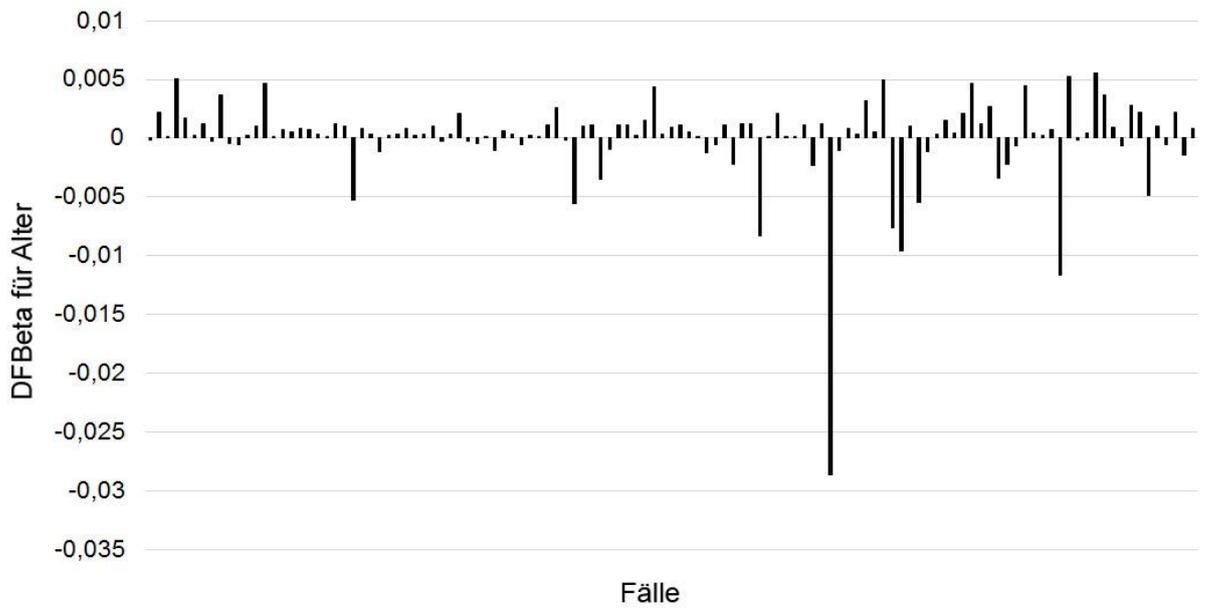


Abbildung 29: DFBeta für Alter

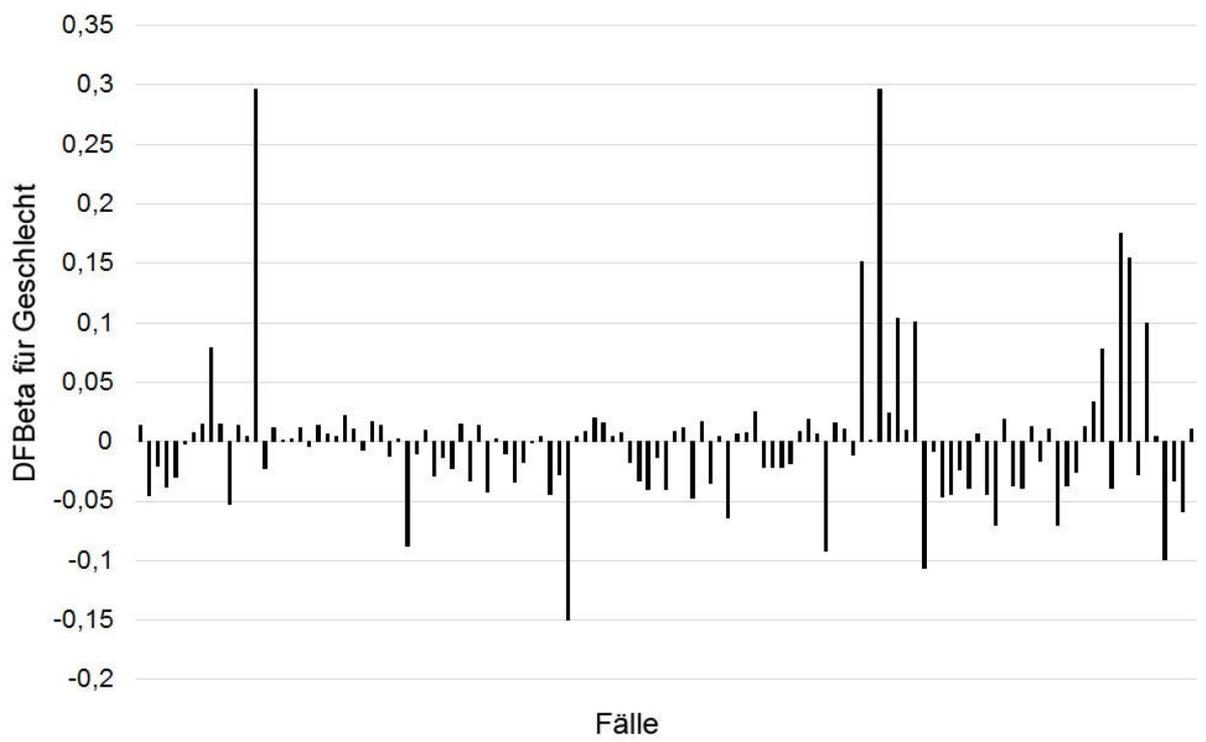


Abbildung 30: DFBeta für Geschlecht

8.1.5 Regressionsfunktion und Altersgrenzwerte

Die Funktion der binären logistischen Regression lautet (Backhaus et al. 2016):

$$p \text{ (Wahrscheinlichkeit für das Zielereignis)} = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Der Funktionsterm z ist nach folgender Form aufgebaut:

$$b_0 + b_1X_{1i} + b_2X_{2i} + \dots + b_nX_{ni}$$

wobei gilt:

b_0	Konstante
b_1	Koeffizient der ersten Variablen
X_{1i}	Wert der ersten Variablen von Fall i
n	Anzahl der Variablen

Nach Einsetzen der Regressionskoeffizienten (Tabelle 31 auf S. 45) lautet die Funktion:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-8,043 + 2,15 X_1 + 0,091 X_2 - 1,169 X_3)}}$$

X_1 , X_2 und X_3 stehen für die Werte der drei unabhängigen Variablen (Tabelle 41).

Tabelle 41: Zuordnung der Variablen

X1	Aspirationszeichen	0 falls nicht vorhanden 1 falls vorhanden
X2	Alter	in Jahren
X3	Geschlecht	0 falls männlich 1 falls weiblich

Setzt man nun für die Wahrscheinlichkeit p den anhand der ROC-Kurve (Abbildung 24 auf S. 45) definierten Grenzwert $p^*=0,242$ ein, erhält man:

$$0,242 = \frac{1}{1 + e^{-(-8,043 + 2,15 X_1 + 0,091 X_2 - 1,169 X_3)}}$$

Da die Variablen X1 und X3 dichotome Variablen sind, sind vier Kombinationen möglich, für die jeweils ein Alters-Grenzwert berechnet werden kann (Tabelle 42). Abbildung 31 stellt exemplarisch zwei der insgesamt vier Funktionskurven dar. Durch die beiden dichotomen Variablen Aspirationszeichen und Geschlecht verschiebt sich die Funktion entlang der x-Achse. Hierdurch erklären sich die unterschiedlichen Alters-Grenzwerte, die sich am Schnittpunkt aus der waagrechten Linie (definierter Grenzwert von $p^*=0,242$) mit der entsprechenden Funktionskurve ablesen lassen.

Tabelle 42: Alters-Grenzwerte in Jahren

Alters-Grenzwert (Jahre)		Aspirationszeichen	
		Ja	Nein
Geschlecht	Männlich	52,0	75,5
	Weiblich	64,8	88,3

Berechnung basiert auf Regressionskoeffizienten mit sechs Nachkommastellen, um Rundungsfehler zu verringern.

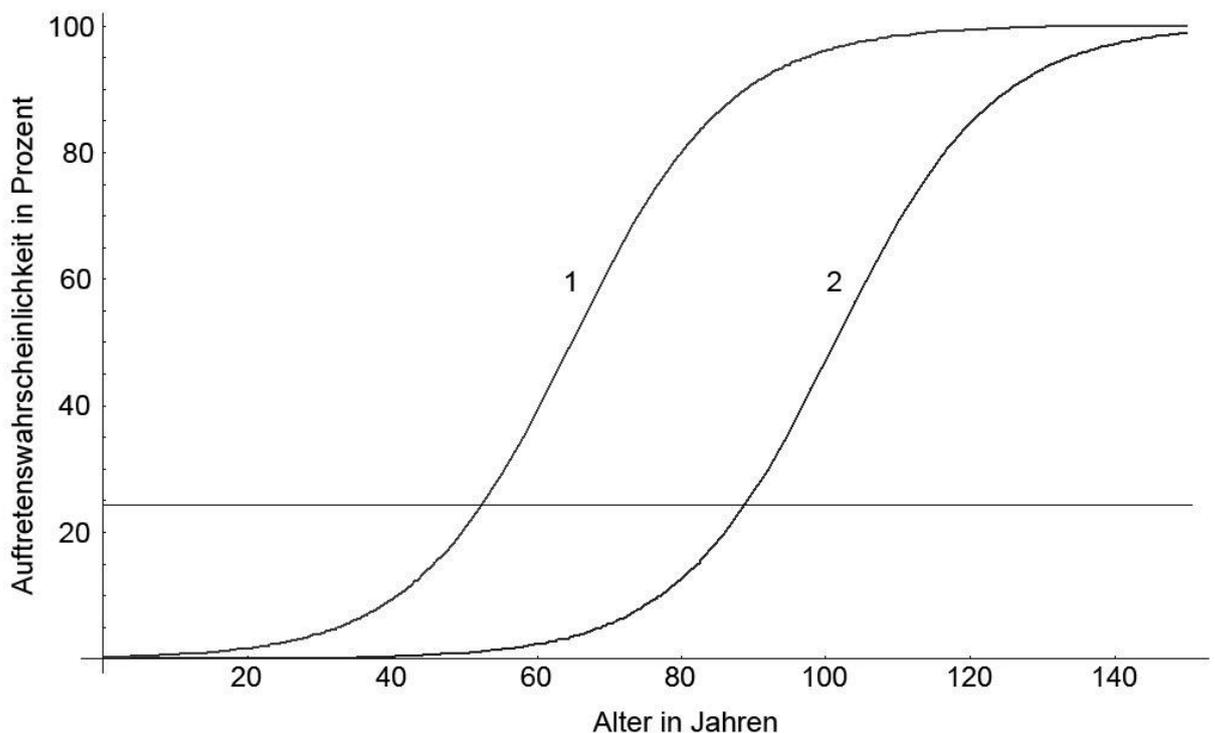


Abbildung 31: Regressionsfunktion. Der Grenzwert $p^*=0,242$ bzw. 24,2% ist als waagrechte Linie eingezeichnet. Exemplarisch sind zwei der vier Funktionen abgebildet: **1** Männer mit Aspirationszeichen, **2** Frauen ohne Aspirationszeichen.

8.2 Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under Curve
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar in der 2. Auflage
BMI	Body-Mass-Index
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie und Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSFS	Drooling Severity and Frequency Scale
DSG	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
EMST	Expiratory Muscle Strength Training
FEES	Flexibel endoskopische Evaluation des Schluckakts
HY	Hoehn und Yahr (Krankheitsstadium)
KI	Konfidenzintervall
MDS	Movement Disorder Society
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MDT-PD	Münchener Dysphagie Test - Parkinson's disease
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
N	Anzahl
N.a.	Nicht anwendbar
N.s.	Nicht signifikant

NBI	Narrow Band Imaging
NMS	Nicht-motorische Symptome
NMS3	Frage 3 des Fragebogens zu nicht-motorischen Symptomen
NMS3 Ja	Patient mit subjektiver Dysphagie (anhand Frage 3 des Fragebogens zu nicht-motorischen Symptomen)
NMS3 Nein	Patient ohne subjektive Dysphagie (anhand Frage 3 des Fragebogens zu nicht-motorischen Symptomen)
ON/OFF	Bezogen auf motorische Fluktuationen, wobei ON eine gute und OFF und schlechte Beweglichkeit beschreibt
OR	Odds Ratio
PAS	Penetrations-Aspirations-Skala
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
ROC	Receiver Operating Characteristic
SBS	Schluckbeeinträchtigungsskala
SDQ	Swallowing Disturbance Questionnaire
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPDRS 3	Teil III (motorische Untersuchung) der UPDRS
VAS	Visuelle Analogskala
VAST	Video-assistierte Schlucktherapie
VFSS	Videofluoroskopie des Schluckens

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Larynx.....	2
Abbildung 2: PAS 8 für Wasser.....	16
Abbildung 3: Residuen einer in Apfelsaft aufgelösten Tablette	16
Abbildung 4: Brot.....	18
Abbildung 5: Form und Größe der Placebo-Medikamente	19
Abbildung 6: Kekse	19
Abbildung 7: Beispiel einer binär-logistischen Regressionsfunktion.....	21
Abbildung 8: Visuelle Analogskala (VAS).....	26
Abbildung 9: Probanden ohne relevantes Leaking über alle 3 Konsistenzen.....	29
Abbildung 10: Probanden ohne Residuen über alle 3 Konsistenzen.....	31
Abbildung 11: Probanden ohne Penetration/Aspiration über alle 3 Konsistenzen...	33
Abbildung 12: PAS in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium.....	34
Abbildung 13: Detailbetrachtung des maximalen PAS-Wertes.....	34
Abbildung 14: Probanden mit einem gänzlich unauffälligen FEES-Befund	35
Abbildung 15: Probanden ohne Sekretansammlungen	36
Abbildung 16: Build Up Brot	36
Abbildung 17: Build Up Kekse.....	37
Abbildung 18: Schluckgeschwindigkeiten für 90ml Wasser	39
Abbildung 19: Schluckgeschwindigkeiten für halbe Scheibe Brot	40
Abbildung 20: Schluckgeschwindigkeiten für einen Keks.....	41
Abbildung 21: Zusammenhang von Sialorrhoe und PAS für Wasser	42
Abbildung 22: Zusammenhang von Sialorrhoe und PAS für Brot.....	43
Abbildung 23: Zusammenhang von Sialorrhoe und PAS für Kekse	43
Abbildung 24: ROC-Kurve.....	45
Abbildung 25: Ausreißer.....	84

Abbildung 26: Altersverteilung der Patienten mit kritischer Aspiration (PAS 7-8)....	84
Abbildung 27: Cook's Distance	85
Abbildung 28: DFBeta für Aspirationszeichen	86
Abbildung 29: DFBeta für Alter.....	87
Abbildung 30: DFBeta für Geschlecht	87
Abbildung 31: Regressionsfunktion.....	89

8.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien der krankheitsspezifischen Mangelernährung	7
Tabelle 2: Rosenbek-Skala	7
Tabelle 3: Krankheitsstadien nach Hoehn und Yahr	14
Tabelle 4: Schluckbeeinträchtigungsskala (SBS)	15
Tabelle 5: Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS).....	15
Tabelle 6: Interpretation des Korrelationskoeffizienten.....	20
Tabelle 7: Aufteilung der Probanden	22
Tabelle 8: Patienten	23
Tabelle 9: Vergleich Patienten mit Kontrollen.....	24
Tabelle 10: Vergleich Kontrollen mit Patienten ohne subjektive Dysphagie	24
Tabelle 11: Dyskinesien	25
Tabelle 12: Vergleich Studienteilnehmer mit Nicht-Teilnehmern	25
Tabelle 13: UPDRS Frage 2.3 im Vergleich zu NMS Frage 3	27
Tabelle 14: Leaking für Wasser.....	27
Tabelle 15: Leaking für Brot	28
Tabelle 16: Leaking für Kekse	28
Tabelle 17: Residuen für Wasser	29
Tabelle 18: Residuen für Brot.....	30
Tabelle 19: Residuen für Kekse	30
Tabelle 20: PAS für Wasser	32
Tabelle 21: PAS für Brot.....	32
Tabelle 22: PAS für Kekse	33
Tabelle 23: Sekretansammlungen.....	35
Tabelle 24: Build Up Brot und Penetrations-Aspirations-Skala (PAS)	37
Tabelle 25: Build Up Kekse und Penetrations-Aspirations-Skala (PAS).....	38

Tabelle 26: Schluckgeschwindigkeiten für 90ml Wasser.....	38
Tabelle 27: Schluckgeschwindigkeiten für halbe Scheibe Brot	39
Tabelle 28: Schluckgeschwindigkeiten für einen Keks	40
Tabelle 29: Ausmaß der Sialorrhoe.....	41
Tabelle 30: Veränderung auf der Schluckbeeinträchtigungsskala (SBS)	44
Tabelle 31: Ergebnisse der binären logistischen Regression	45
Tabelle 32: Klassifizierungstabelle	46
Tabelle 33: Überblick über die verschiedenen Screening-Verfahren.....	47
Tabelle 34: Toleranz als Maß für Multikollinearität	80
Tabelle 35: Multikollinearitätsdiagnostik	81
Tabelle 36: Signifikanz der Prädiktoren.....	82
Tabelle 37: -2 Log Likelihood-Verlauf für die einzelnen Schritte.....	83
Tabelle 38: Ausreißer	83
Tabelle 39: Werte der Ausreißer	85
Tabelle 40: DFBeta für die Koeffizienten.....	86
Tabelle 41: Zuordnung der Variablen	88
Tabelle 42: Alters-Grenzwerte in Jahren	89

9. Danksagung

Ich möchte Frau Dr. Pflug und Herrn PD Dr. Buhmann für das mir entgegen gebrachte Vertrauen danken. Ich kann es nicht hoch genug anrechnen, dass mir das Thema trotz einer Vollzeitanstellung überlassen wurde. Die engmaschige Betreuung ließ keine Wünsche offen.

Erst der große Zusammenhalt in den beiden beteiligten Abteilungen (Ambulanzzentrum Neurologie sowie Klinik und Poliklinik für Hör-, Stimm- und Sprachheilkunde) hat es ermöglicht, neben dem normalen Patientenaufkommen so viele Probanden innerhalb kurzer Zeit zu untersuchen. Mir ist bewusst, dass die Unterstützung durch jeden einzelnen Mitarbeiter keineswegs selbstverständlich war.

Mein besonderer Dank gilt Frau Katharina Emich als zweite Doktorandin für diese Studie. Die Datenerhebung wäre ohne sie unmöglich gewesen.

Frau Dr.rer.nat. Plaetke vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie und meiner Schwester Lilly Bihler danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken. Ohne ihre Erfahrungen und Anregungen hätte ich nicht zum Studienfach Medizin gefunden.

10. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: