

Aus dem

Hertie Institut für klinische Hirnforschung
Abteilung Zellbiologie Neurologische Erkrankungen

**Einfluss genetischer Varianten im Tau-Pathway
bezüglich klinischer Trajektorien und Biomarker-Profile
bei Parkinson-Patienten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Gascón Bosqued, geb. Clausdorf, Sarah Dominique

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professorin Dr. K. Brockmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Rieß

Tag der Disputation: 10.07.2025

Widmung

Für meine Mama: Danke, dass du mir immer alles ermöglicht hast.

Für meinen geliebten Ehemann, meine geliebte Tochter und meinen geliebten Sohn: Danke, dass ihr immer für mich da seid.

Für meine Freunde: Danke, denn ohne euch, wäre mein Weg bis hierhin nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

Widmung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis	9
1. Einleitung.....	13
1.1 Die Parkinson-Krankheit	13
1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese und Genetik	13
1.1.2 Klinisches Bild.....	15
1.1.3 Diagnostik	15
1.1.4 Therapie.....	16
1.1.5 Prognose	17
1.2 Demenz.....	18
1.2.1 Pathophysiologie der Demenz	19
1.2.2 Alpha-Synuclein	19
1.2.3 Amyloid-Beta	20
1.2.4 Tau.....	21
1.2.5 Das cholinerge System	22
1.3 Tau und seine physiologischen Funktionen	23
1.3.1 Haplotypen von Tau.....	24
1.3.2 Mutationen auf Chromosom 17 mit Verbindungen zur Parkinson- Krankheit.....	25
1.3.3 Die Beeinflussung der Expression von Tau	25
1.3.4 Der Splicing-Prozess	26

1.3.5 Phosphorylierung von Tau	27
1.3.6 Dephosphorylierung von Tau	28
1.3.7 Der Abbau von Tau	29
1.3.8 Akkumulation von Tau	32
1.3.9 Interaktionspartner von Tau	32
1.4 Thesis	33
2. Material und Methoden	35
2.1 Patienten	35
2.2 Protokolle zur Erhebung der klinischen Daten	36
2.2.1 HY-Skala (Modified Hoehn and Yahr Scale)	36
2.2.2 Unified Parkinson Disease Rating Scale	36
2.2.3 Testung der kognitiven Fähigkeiten	37
2.2.4 Beck Depression Inventory	38
2.3 Probenentnahme und Liquordiagnostik	38
2.4 Literaturrecherche	39
2.5 Genetische Analysen	40
2.6 Software	44
2.6.1 gPLINK	44
2.6.2 IBM SPSS	44
2.7 Statistische Auswertung	44
3. Ergebnisse	47
3.1 Literaturrecherche	47
3.2 Klinische Kohorte	49
3.2.1 Demographische und klinische Daten der gesamten Kohorte	49
3.2.2 Demographische und klinische Daten der longitudinalen Kohorte mit mindestens 2 MoCA-Werten	52

3.2.3 Regressions- und genetische Analysen.....	54
3.3 CSF-Kohorte	67
3.3.1 Demographische und klinische Daten der CSF-Kohorte.....	67
3.3.2 Regressions- und genetische Analysen.....	70
3.4 Kaplan-Meier.....	92
4. Diskussion	94
4.1 Einflussfaktoren auf das Eintrittsalter des Beginns der kognitiven Beeinträchtigungen	98
4.2 Einflussfaktoren auf das Intervall zwischen Parkinson-Diagnose und Beginn der kognitiven Beeinträchtigung.....	99
4.3 Zusammenhang zwischen den signifikanten Genen und den Biomarkern hTau (Gesamt-Tau) und pTau (Phosphoryliertes Tau)	101
4.3.1 ANP32A/I1(PP2A).....	102
4.3.2 GSK3 β	103
4.3.3 HERC5.....	105
4.3.4 MAPK8.....	106
4.3.5 SENP6	107
4.4 Zusammenfassung und Fazit.....	108
5. Zusammenfassung.....	112
6. Literaturverzeichnis	113
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	129
Danksagung	130

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Skizzierung des Arbeitsweges dieser Dissertation	40
Abbildung 2: Grobe Übersicht über den Tau-Pathway nach der Literaturrecherche	48
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Variante rs72886856_A SENP6 in Bezug auf das Eintreten einer kognitiven Beeinträchtigung und das Alter zum Zeitpunkt der kognitiven Beeinträchtigung in der PDnewCI-Gruppe und Ausschluss der homozygoten A2-Träger bei n = 1.....	92
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Variante rs72886856_A SENP6 in Bezug auf das Eintreten einer kognitiven Beeinträchtigung und die Erkrankungsdauer bis zum Eintritt der kognitiven Beeinträchtigung in Jahren. Log-Rank-Test: p- Wert ,015. Der homozygote A2-Träger (n = 1) für diese Variante wurde ausgeschlossen und ist somit nicht dargestellt.....	93

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die in die Analysen eingeschlossenen Gene mit ihren Varianten.....	42
Tabelle 2: APOE-Haplotyp-Bestimmung anhand der Varianten rs429358 und rs7412	43
Tabelle 3: Demografische Daten der gesamten Kohorte zu den drei definierten Patientengruppen	49
Tabelle 4: Demografische Daten der longitudinalen Kohorte mit mindestens 2 MoCA-Werten zu den drei definierten Patientengruppen	52
Tabelle 5: Signifikante Ergebnisse aus den Regressions- und genetischen Analysen für die klinischen Kohorten	55
Tabelle 6: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante HERC5 rs4585264_A aus den Regressionen a) longitudinale Kohorte mit min. zwei MoCA-Werten in einem Abstand von einem Jahr zueinander und Einfluss auf den Parameter „Letzter MoCA-Wert“ und b) gesamte PDnewCI-Gruppe und dem Einfluss auf den klinischen Parameter „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung“	56

Tabelle 7: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante MAPK8 rs1881740_A aus der Regression gesamten Kohorte und Einfluss auf den Parameter „Erster MoCA-Wert“	60
Tabelle 8: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante SENP6 rs72886856_A aus der Regression gesamten Kohorte und Einfluss auf den Parameter „Erster MoCA-Wert“	64
Tabelle 9: Demografische Daten der CSF-Kohorte zu den drei definierten Patientengruppen	67
Tabelle 10: Signifikante Ergebnisse aus den Regressions- und genetischen Analysen für die CSF-Kohorte.....	71
Tabelle 11: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante ANP32A rs1551344_A aus den Regressionen der CSF-Kohorte und Einfluss auf den Parameter „hTau“	73
Tabelle 12: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante GSK3 β rs17810235_T aus der Regression CSF-Kohorte und Einfluss auf den Parameter „hTau“	77
Tabelle 13: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante GSK3 β rs7650554_T aus den Regressionen der CSF-Kohorte und Einfluss auf die Parameter „hTau“ und „pTau“.....	80
Tabelle 14: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante MAPK8 rs10857561_A aus der Regression CSF-Kohorte und Einfluss auf die Parameter „hTau“ und „pTau“.....	83
Tabelle 15: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante MAPK8 rs2698761_C aus der Regression CSF-Kohorte und Einfluss auf die Parameter „hTau“ und „pTau“	87
Tabelle 16: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante SENP6 rs72886856_A aus der Regression CSF-Kohorte und Einfluss auf den Parameter „hTau“	90

Abkürzungsverzeichnis

A1	Allel 1
A2	Allel 2
AAO	Age at Onset
AAOCI	Age at Onset Cognitive Impairment/Altersbeginn der kognitiven Beeinträchtigung
Abeta	Amyloid-Beta
Abeta42	Amyloid-Beta-42
AD	Demenz vom Alzheimer-Typ, Alzheimer's Disease, Alzheimer-Krankheit
AGD	Silberkornkrankheit (argyrophilic grain disease)
AKT	Serin/Threonin-Kinase
ANKHD1	Ankyrin Repeat And KH Domain Containing 1
ANOVA	Analysis of Variance
ANP32A	Acidic Nuclear Phosphoprotein 32 Family Member A
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein (amyloid beta precursor protein)
BDI	Beck Depression Inventory
CaM kinase II/CaMKII	Calcium/calmodulin-abhängige Protein Kinase II
cAMP-PKA	cyclische AMP-abhängige Proteinkinase A
CASP	Caspase
CBD	Kortikobasale Degeneration
CDK5	Cyclin-abhängige Kinase 5
CDK5R1	Cyclin-dependent kinase 5 activator 1-Proteins
CI	Cognitive Impairment, kognitive Beeinträchtigung
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSF	Cerebrospinal Fluid (Liquor cerebrospinalis)
CT	Computertomographie
DD	Disease Duration

DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ERBB2	erb-b2 receptor tyrosine kinase
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinases
FTDP-17	Frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus
GABARAP	γ -aminobutyric-acid type A receptor associated protein
GBA	Glucocerebrosidase
GRN	Progranulin
GSK3	Glykogen Synthase Kinase-3
GSKIP	GSK3 β interaction protein
HER2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
HERC5	HECT And RLD Domain Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 5
hTau	Gesamt-Tau
HY-Skala	Modified Hoehn and Yahr Scale
I1(PP2A)	Inhibitor-1 of protein phosphatase 2A (PP2A)
I2(PP2A)	Inhibitor-2 of protein phosphatase 2A (PP2A)
ISG15	Interferon (IFN)-stimulated gene 15
JNK	c-Jun N-terminale Kinasen
LC3	Microtubule-associated protein 1 light chain 3
LRRK2	Leucinreicher-Repeat-Serin/Threoninkinase 2
M1- Rezeptor	muskarinischer Acetylcholinrezeptor 1
M2- Rezeptor	muskarinischer Acetylcholinrezeptor 2
MAF	minor allele frequency
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MAPK	Mitogen-activated protein Kinase
MAPT	Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau (microtubule-associated protein tau)
MCI	mild cognitive impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung)
MDD	Major depressive disorder
miR	MicroRNA

MMST	Mini-Mental State-Test (-Examination (MMSE))
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
mRNA	messenger Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NAC	Nicht-Amyloid-Beta-Komponente
NBM	Nucleus basalis Meynert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAK	p21 (RAC1) activated kinase
PARK	Parkinson disease protein
PD	Parkinson Disease, Parkinson-Krankheit
PDCI	Parkinson Disease Cognitive Impairment/Parkinson-Erkrankte mit kognitiver Beeinträchtigung
PDND	Parkinson Disease Non Dementia/Parkinson-Erkrankte ohne Demenz
PDnewCI	Parkinson Disease New Cognitive Impairment/Parkinson-Erkrankte mit neu entwickelter kognitiver Beeinträchtigung
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
Phospho-Tau	hyperphosphoryliertes Tau
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PiD	Frontotemporale Demenz (Morbus Pick)
PKA	Protein Kinase A
PKN	Protein Kinase
PP2	Protein Phosphatase 2
PRK	Phosphoribulokinase
PRKN	Parkin RBR E3 Ubiquitin Protein Ligase
PS	Präsenilin
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
pTau	Phosphoryliertes Tau, Phospho-Tau
PTBP	Polypyrimidine Tract Binding Protein
SAPK	Stressaktivierte Proteinkinase

SENP	Sentrin-spezifische Proteasen
SET	SET Nuclear Proto-Onkogen
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor
SNCA	Synuclein Alpha
SNCB	Synuclein Beta
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SUMO	Small ubiquitin-related modifier
TDP-43	Transactive response DNA binding protein 43 kDa
UCH-L1	Ubiquitin-Carboxy-Terminus Hydrolase L1
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPS	Ubiquitin-Proteasom-System

1. Einleitung

1.1 Die Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit ist für viele Patienten nicht nur eine Diagnose ihres Symptom-Komplexes, bestehend klassischerweise aus einer variablen Ausprägung und Kombination einer Bradykinese mit Tremor, Rigor und posturaler Instabilität, sondern geht auch mit einer stetigen Veränderung ihres Lebens, unter anderem mit einer Reduzierung der Lebensqualität, einher. Die langsam progrediente, neurodegenerative Erkrankung, besonders in der Substantia nigra, ist zurzeit nicht heilbar und lässt sich nur in Teilen der Erkrankung medikamentös oder durch unterstützende Verfahren, wie der Physio-, Ergo- und Logotherapie, symptomatisch beeinflussen. Auch interventionelle Ansätze in der symptomorientierten Therapie, wie die tiefe Hirnstimulation, stehen zur Verfügung. (Pinto, 2017) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2023) Die Haupttodesursache der Parkinson-Patienten bilden die Pneumonien im Rahmen des erhöhten Aspirationsrisiko bei schweren Formen der Dysphagie. Über 80% der Parkinson-Patienten entwickelte im Verlauf der Erkrankung eine Dysphagie mit unterschiedlicher Ausprägung. (Claus I, 2023)

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese und Genetik

Die Parkinson-Krankheit ist eine progressive, neurodegenerative Erkrankung des alternden Menschen und wird als die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Erkrankung beschrieben. Dabei zeigt sich die Prävalenz der Erkrankung in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Geografie mit ca. 35,8-12.500/100.000 Einwohner schwankend (Prävalenz in Deutschland ca. 511,4/100.000 Einwohner, Stand 2015). Die Prävalenz steigt im höheren Alter, in der männlichen Population (Deutschland 50,8% Männer, Stand 2015) sowie in geographischen Lagen wie Nordamerika, Europa und Australien. Die Inzidenz liegt hierbei bei ca. 1,5-346/100.000 Einwohner (Inzidenz Deutschland ca. 84,1/100.000 Einwohner, Stand 2015). (Cacabelos, 2017) (Heinzel S, 2018)

Neben potenziellen Risikofaktoren wie Neurotoxinen, Metallen und Pestiziden, wird die Kombination aus verschiedenen Risikofaktoren und genetischen

Variationen für die Ursache des Beginns der Parkinson-Krankheit diskutiert, wobei das Alter selbst den höchsten Risikofaktor darstellt. (Trist BG, 2019)

Es wurden bisher bereits mehrere Gene identifiziert, deren Veränderung mit einem vermehrten Auftreten der Parkinson-Krankheit in Assoziation gebracht werden können. Zu diesen gehören unter anderem das Alpha-Synuclein-Gen *SNCA*, Parkin 2 (*PARK2*), *PARK7*, aber auch das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau (*MAPT*). (Cacabelos, 2017) (Radhakrishnan DM, 2018)

Des Weiteren können rezidivierende Schädelhirntraumata Einfluss auf die Manifestation haben. (Rokad D, 2016) Durch die Kumulation von Risikofaktoren und oxidativem Stress auf Zellebene können pathologische Prozesse bei der Entstehung der Parkinson-Krankheit ausgelöst oder beschleunigt werden. Die Akkumulation reaktiver Sauerstoffspezies bzw. Sauerstoffradikale können zu einem Ungleichgewicht im Bereich der Redox-Reaktionen und infolgedessen zu einem neuronalen Schaden durch Schäden an bestimmten zellulären Strukturen und damit auch Prozessen wie der Ubiquitinierung oder dem mitochondrialen System führen. Ein Überschuss an reaktiven Sauerstoffspezies kann auch selbst Apoptose, einen zytoplasmatischen oder autophagischen Zelltod auslösen. Dabei weisen Trist et al. darauf hin, dass dopaminerge Neurone zu den neuronalen Zellen mit erhöhtem Energie-Bedarf gehören. Eine beobachtete Überproduktion an Sauerstoffradikalen durch das mitochondriale System in alternden Neuronen kann dabei auslösend für den neuronalen Untergang und nicht Folge dessen sein. (Cacabelos, 2017) (Trist BG, 2019)

Die Parkinson-Krankheit gehört zu den Synucleinopathien mit Ansammlungen von intraneuronal aggregiertem Alpha-Synuclein in Lewy-Körpern im Gehirn und neuronalem Zelltod, insbesondere von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra. Der Verlust der dopaminergen Neurone ist für die klassischen motorischen Symptome der Parkinson-Erkrankungen verantwortlich.

Ablagerungen in den cholinergen und monoaminergen Neuronen sind für weitere nicht-motorische Symptome, wie das frühe Auftreten von olfaktorischen Störungen, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, kognitiven Defiziten, orthostatischen Dysregulationen und Depressionen, verantwortlich.

1.1.2 Klinisches Bild

Neben den motorischen Symptomen, die bereits 1817 von James Parkinson in seinem Bericht „An Essay on the Shaking Palsy“ (Parkinson, 2002) beschrieben wurden, zählen auch nicht-motorische Symptome zum klinischen Bild der Parkinson-Krankheit. Bereits früher als die motorischen Symptome, treten häufig nicht-motorische Symptome wie Geruchsverlust, Blasendysfunktion, Sexualstörungen, Verstopfungen, Demenz, Depression, Fatigue oder Schlafstörungen (REM-Schlaf-Verhaltensstörung) auf. (Radhakrishnan DM, 2018) (Heinzel S, 2018) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2023) (Dodel R, 2024) Dabei beschreiben Miller-Patterson et al., dass bereits bis zu 20 Jahre vor der Parkinson-Diagnose prodromale, aber auch motorische Einschränkungen, wie Gehstreckenverkürzung und Standunsicherheit, vorhanden sein können, ohne eine zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Parkinson-Krankheit. (Miller-Patterson C, 2022)

1.1.3 Diagnostik

Diagnostisch ermöglichen definierte Kriterien eine klinische Diagnose einer Parkinson-Krankheit. Nach der S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) lässt sich diese Verdachtsdiagnose durch die Feststellung einer Verlangsamung der Bewegungen, sei es initial oder im Laufe von repetitiven Bewegungen, sichern, sofern mindestens noch ein weiteres Symptom (Rigor, Ruhetremor, Posturale Instabilität) vorliegt. Weitere Kriterien wie zum Beispiel ein einseitiger Beginn der Symptomatik, eine persistierende Asymmetrie der Symptome im Verlauf sowie ein eindeutig positives Ansprechen auf L-Dopa (definiert als eine Verbesserung von über 30% hinsichtlich der motorischen Untersuchungsmerkmale des durch die Movement-Disorder-Society überarbeitete Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), z. B. repetitiver Faustschluss und Wiederöffnung) unterstützen die Diagnosesicherung. Diese und weitere Kriterien lassen somit einen Rückschluss auf das Vorhandensein einer Parkinson-Krankheit zu. Für die Sicherung der Diagnose sollte eine Begleitung der Patienten unter L-Dopa-Therapie mit regelmäßigen Untersuchungen für mindestens 5 Jahre erfolgen.

Ebenso sollen Frühsymptome wie Riechstörung oder REM-Schlafverhaltensstörungen beachtet werden. (Westphal, 2024) Ohne identifizierbare Ursache spricht man von einem Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Weitere Unterteilungen der Parkinson-Krankheit umfassen genetisch bedingte Formen (Hereditäres Parkinson-Syndrom) und Formen im Rahmen von anderen neurodegenerativen Erkrankungen sowie sekundäre Parkinson-Syndrome (Symptomatisches (sekundäres) Parkinson-Syndrom). Diese differentialdiagnostisch in Frage kommenden Diagnosen sollten durch apparative Verfahren wie das CT oder MRT im Prozess der Diagnosestellung möglichst ausgeschlossen werden. In der Parkinson-Diagnostik haben Nuklearmedizinische Bildgebungen an Bedeutung gewonnen. Eine SPECT mit einem Dopamintransporter-Tracer (DAT) kann eine grobe Unterscheidung zwischen einer Lewy-Körperchen-Demenz (DAT-Dichte häufig vermindert) und einer Alzheimer-Demenz (DAT-Dichte in der Regel unauffällig) ermöglichen. (Dodel R, 2024) Ebenso gilt eine zeitnahe Nachuntersuchung als bedeutsam, um die Diagnose gegebenenfalls zu revidieren und/oder eine initiierte Therapie zu bewerten. Bei zusätzlich bestehenden kognitiven Einschränkungen wird eine Liquor-Untersuchung bezüglich neuro-axonaler Degenerationsmarker empfohlen (Gesamt- und phosphoryliertes Tau-Protein, Amyloid-Beta-Peptide, alpha-Synuclein). (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2023) (Goetz CG, 2019)

1.1.4 Therapie

Für die motorischen Defizite stehen verschiedene Medikamenten-Klassen zur Verfügung, angefangen von L-Dopa als Dopaminersatz, unterstützend mit Decarboxylasehemmern, alternativ oder in Kombination dazu Dopaminagonisten sowie MAO-B- und COMT-Hemmer (Monoaminoxidase-B- und Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der tiefen Hirnstimulation, beispielsweise des Nucleus subthalamicus, bei bestehenden Wirkungsfluktuationen oder medikamentös unzureichend supprimiertem Ruhetremor. Amantadin (NMDA-Rezeptor-Antagonist) steht dabei zusätzlich bei Dyskinesien zur Verfügung. (Deutsche

Gesellschaft für Neurologie, 2023) Auch Antipsychotika finden häufig Anwendung bei der Behandlung von Psychosen und Demenz, welche mit einer Wahrscheinlichkeit von 60% bzw. 80% bei Patienten mit Parkinson-Krankheit und längerem Krankheitsverlauf beobachtet wurden. (Weintraub D, 2017) Dabei stehen Medikamente mit Zulassung bei der Parkinson-Krankheit zur Verfügung wie zum Beispiel Rivastigmin als Antidementivum oder zur Behandlung von psychotischen Symptomen wie Wahn oder Halluzinationen. Auch Serotoninwiederaufnahmehemmer oder Mirtazapin stehen bei affektiven Symptomen wie Depression und Angst zur Verfügung. (Dodel R, 2024) Weintraub et al. konnten jedoch in einer retrospektiven Kohortenstudie zeigen, dass Parkinson-Patienten, welche mit Antipsychotika behandelt wurden, eine deutlich höhere Mortalität im Vergleich zu Parkinson-Patienten ohne Antipsychotika-Behandlung aufwiesen, sodass der Einsatz von Antipsychotika nur bei eindeutiger Indikation erfolgen sollte. In der Studie zeigten sich besonders die hochpotenten Antipsychotika wie Haloperidol, Risperidon oder Olanzapin mit erhöhter Mortalität assoziiert, während niederpotente Antipsychotika wie Quetiapin, eine niedrigere Mortalität, im Vergleich zu den anderen Antipsychotika, aufwies. (Pinto, 2017) (Weintraub D, 2017) Neben Rivastigmin und Mirtazapin werden auch weitere Therapiemaßnahmen wie kognitive Stimulation durch Reminiszenz-, Ergo-, Musik- oder Tanztherapie, aerobes Training oder Krafttraining, Bewegungstherapie bei begleitender Depression, kognitive Verhaltenstherapie bei noch leichter Demenz sowie personalisierte Aktivierung und Musik- oder Berührungstherapie als Ansatzpunkte für die nicht-motorischen-Symptome der Parkinson-Krankheit empfohlen. (Müller, 2024)

1.1.5 Prognose

Prognostisch gesehen besteht die Möglichkeit des Eintritts einer Pflegebedürftigkeit, die, neben den subjektiven und objektiven kognitiven Defiziten, beträchtlich die Lebensqualität der Betroffenen sowie der Angehörigen senkt. Die nicht-motorischen Symptome, wie zum Beispiel die Demenz bzw. kognitiven Beeinträchtigungen, überwiegen in dieser Hinsicht den

motorischen Symptomen in ihrer Bedeutsamkeit für die Lebensqualität. (Pinto, 2017) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2023)

1.2 Demenz

Die Parkinson-Demenz beruht wie die Demenz mit Lewy-Körpern auf dem gleichen Pathomechanismus. Die Demenz mit Lewy-Körpern ist je nach Population die zweithäufigsten neurodegenerativen Demenzerkrankung nach der Alzheimer-Demenz. (Dodel R, 2024) Eine Unterscheidung zwischen der Parkinson-Demenz und der Demenz mit Lewy-Körpern scheint dabei nur vage über die zeitliche Reihenfolge bezüglich Auftretens von motorischen Symptomen und kognitiven Einschränkungen möglich zu sein. (Sezgin M, 2019) Bei der Lewy-Körper-Demenz treten die kognitiven Störungen vor oder nahezu zeitgleich mit den motorischen Parkinson-Symptomen auf, bei der Parkinson-Demenz hingegen manifestieren sich die kognitiven Defizite später als ein Jahr nach der Erstmanifestation der motorischen Symptome. (Dodel R, 2024) Die Parkinson-Demenz kann sich klinisch sehr variabel zeigen und sich als minimale kognitive Beeinträchtigung bis hin zu einer vollständig ausgeprägten Demenz manifestieren. Die Prävalenz der Parkinson-Demenz bei Patienten mit Parkinson-Krankheit ist noch nicht ausreichend erfasst und liegt je nach Studie zwischen 20 und 75%. Bei der Parkinson-Demenz scheinen besonders die Aufmerksamkeit, ausführenden kognitiven Funktionen und visuoperzeptive Fähigkeiten sowie im Verlauf Gedächtnisstörungen beeinträchtigt bzw. vorhanden zu sein. Als Einflussfaktoren auf die kognitiven Funktionen werden neben dem Alter auch die Intelligenz, der Bildungsstand sowie die Medikation geltend gemacht. Auch visuell-räumliche Einschränkungen werden bei bereits mildesten motorischen Einschränkungen in der Gruppe der Parkinson-Patienten beschrieben, wobei hier die Einflussfaktoren Alter, bisherige Erkrankungsdauer und Grad der Demenz einen wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung aufwiesen. Durch den progressiven Abbau der kognitiven Funktionen mit Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens kommt es unter anderem zu einer Atrophie in verschiedenen Regionen des Gehirns. Je nach Region sind

verschiedene Dysfunktionen assoziiert. Die bisher beschriebenen ausführenden kognitiven Funktionen beruhen primär auf ihrer Repräsentation im Bereich des Frontallappens und sekundär auf der Verarbeitung in der Basalganglienschleife. (Ding W, 2015) Wobei die Atrophie-Rate nicht zur Diagnostik geeignet sei und in dieser Hinsicht die nuklearmedizinische Bildgebung eine zufriedenstellende Unterscheidung zwischen der Lewy-Körper-Demenz bzw. Parkinson-Demenz und der Alzheimer-Demenz ermögliche. (Dodel R, 2024)

1.2.1 Pathophysiologie der Demenz

Eine Demenz kann aus verschiedenen gestörten Prozessen resultieren. Darunter fallen Amyloid-Beta sowie Alpha-Synuclein- und Tau-Ablagerungen. Des Weiteren werden immunologische Veränderungen von aktivierten Mikrogliazellen beschrieben. Diese scheinen in dem degenerativen Prozess beteiligt zu sein. (Pinto, 2017) (Ramirez AI, 2017) Bei der Parkinson-Demenz liegen Alpha-Synuclein-Ablagerungen und bei der Lewy-Körper-Demenz zusätzlich vaskuläre und/oder Amyloid-Beta-Pathologien vor. Zu den Risikogenen der Demenz und Parkinson-Demenz zählen unter anderem *APOE4* (Apolipo-Protein), *SNCA* (Alpha-Synuclein), *GBA* (Glukozerebrosidase), *SNCB* (Beta-Synuclein), *LRRK2* (Leucinreicher-Repeat-Serin/Threoninkinase 2) und *MAPT* (Tau-Protein). (Dodel R, 2024)

1.2.2 Alpha-Synuclein

Alpha-Synuclein ist ein 14kDa kleines Protein aus dem Synuclein Alpha-Gen (*SNCA*-Gen). Es besteht aus drei Regionen und ihm werden Prion-ähnliche Eigenschaften zugeschrieben. Im Allgemeinen scheint die Funktion von Alpha-Synuclein noch ungeklärt. Es wird eine Beteiligung an membrangebundenen Prozessen, wie der SNARE-abhängigen Exostose, vermutet. Hauptsächlich wird Alpha-Synuclein an den Präsynapsen der Neurone und in der Nucleus-Membran exprimiert. Die hydrophobe Nicht-Amyloid-Beta-Komponente (NAC-Region) scheint dafür zu sorgen, dass sich Alpha-Synuclein zusammen- und konformationsgeändert ablagert. Im Tiermodell zeigte eine Überexpression von

Alpha-Synuclein in der Substantia nigra eine deutlich reduzierte Dopamin-Freisetzung und -Wiederaufnahme. Generell scheint eine Interaktion zwischen membrangebundenem Alpha-Synuclein und Amyloid-Beta sowie Tau zu bestehen. Tau wird dadurch vermehrt intrazellulär abgelagert und Amyloid-Beta sorgt für eine Alpha-Synuclein-Spaltung und Freisetzung der NAC-Region, welche sich in den senilen Plaques zusätzlich abgelagert und Hauptbestandteil der Lewy-Körperchen ist. Humanes Alpha-Synuclein, beziehungsweise die NAC-Region, scheint die Aktivität von GSK3 und damit die Hyperphosphorylierung von Tau zu initialisieren indem es mit beiden Interaktionspartnern einen Proteinkomplex bildet. (Kawakami F, 2011) Dieser Mechanismus scheint eine Verbindung zwischen Alpha-Synuclein und Tau darzustellen. (Twohig D, 2019) Eine weitere Möglichkeit wie sich Alpha-Synuclein in Neuronen ansammelt, wird über eine Prionen-Theorie erklärt und ist assoziiert mit den gastrointestinalen Frühsymptomen bei der Parkinson-Erkrankung. Über chemosensorische, enteroendokrine Zellen in der Darmmukosa werde, durch einen nicht näher beschriebenen Auslöser, Alpha-Synuclein fehlerhaft gefaltet und über direkten synaptischen Kontakt auf anliegende Neurone übertragen. Das fehlgefaltete Alpha-Synuclein diene dann als Template für weiteres Alpha-Synuclein und werde fortlaufend, retrograd, aber auch anterograd über den Nervus vagus verteilt. Diese Ausbreitung reiche schlussendlich bis in die Substantia nigra pars compacta, wo es zu einer dopaminergen-neuronalen Degeneration komme und sich Alpha-Synuclein als Hauptbestandteil der Lewy-Körperchen manifestiere. Die Neurone der Substantia nigra scheinen, durch ein hohes mitochondriales Stresslevel und erhöhte zytosolische Calciummengen, eine Alpha-Synuclein-Aggregation zu begünstigen. (Liddle RA, 2018)

1.2.3 Amyloid-Beta

Pathologische Ablagerung vom β -Amyloidpeptid sind Bestandteil von amyloiden/senilen Plaques. Amyloide Ablagerungen kommen in unterschiedlichen Erkrankungen vor, darunter vor allem in neurodegenerativen Erkrankungen, wie zum Beispiel bei der Alzheimer-Demenz. Das β -

Amyloidpeptid (Amyloid-Beta) entsteht durch Spaltung aus dem Vorläuferprotein APP (Amyloid-Precursor-Protein). Verschiedene Amyloid-Fragmente können durch die Spaltung von APP entstehen, welche wiederum physiologisch eine neurotrophe und neuroprotektive Funktion erfüllen. An der Spaltung sind verschiedene Sekretasen beteiligt. Die Beta- und Gamma-Sekretasen sind an der Entstehung der Amyloid-Beta-Peptide beteiligt. Diese Peptide können in ihrer Größe variieren (38-43 Aminosäuren), da die Gamma-Sekretase an verschiedenen Stellen das vorläufige Fragment spalten kann. Die vorherrschenden Isoformen sind Amyloid-Beta-40 (90%) und Amyloid-Beta-42 (10%). Amyloid-Beta neigt auf Grund von seiner Sekundärstruktur in Form von einer Beta-Faltblatt-Struktur zur selbstständigen Aggregation und Bildung von unlöslichen Ablagerungen. In diesen Ablagerungen können durch Interaktion auch andere Proteine akkumulieren. In picomolarer physiologischer Konzentration kann Amyloid-Beta unter anderem neurotroph und antioxidativ wirken. Steigt die Amyloid-Beta-Konzentration in den nano- bis mikromolaren Bereich an, so wirkt Amyloid-Beta durch seine Akkumulation neurotoxisch und behindert physiologische neuronale Prozesse. (Cárdenas-Aguayo C, 2014)

Mutationen im *APP*-Gen sowie in den Genen für die Gamma-Sekretase-Komponente (*PSEN1*, *PSEN2*) könnten Spaltungen zugunsten der Amyloid-Beta-Peptide begünstigen. Mutationen in den Genen *APP*, *PS1* (Präsenilin 1) und *PS2* (Präsenilin 2) sind mit einer frühen familiären autosomal-dominant vererbten Form der Alzheimer-Demenz assoziiert. (Dodel R, 2024)

1.2.4 Tau

Bloom beschreibt in seinem Review das Zusammenspiel zwischen verschiedenen Subtypen von Amyloid-Beta und Tau. Denn nicht nur Amyloid-Beta, sondern auch Tau ließ sich in den Gehirnen von Alzheimer-Patienten nachweisen, jedoch nicht extrazellulär, sondern in Form von intrazellulären, neurofibrillären Konglomerate in den Axonen der Neurone. Die Akkumulation beider Proteine korrelierte mit der Schwere der kognitiven Einschränkungen. Tau, als Interaktionspartner, schien für die neurotoxische Wirkung von Amyloid-

Beta essenziell zu sein. Im Mausmodell (*APP/PS1* Mausmodell mit Knockout vom Tau-Gen *MAPT*) wirkte ein reduziertes Tau-Level protektiv auf die Vitalität der Neurone und der damit verbundenen kognitiven Leistung. In neuronalen Zellkulturen konnten die destruktiven Auswirkungen des Zusammenspiels von Amyloid-Beta und Tau in Form vom neuronalem Zelluntergang bestätigt werden. Des Weiteren beeinflusste Amyloid-Beta die Aktivität unter anderem der Kinasen und Phosphatasen, die auch im Pathway von Tau einzuordnen sind. (Bloom GS, 2014)

Nisbet et al. bestätigten die Zusammenhänge zwischen Amyloid-Beta und Tau, stellten aber auch da, dass hyperphosphoryliertes Tau ohne Amyloid-Beta-Präsenz auch für neurodegenerative Erkrankungen verantwortlich sein könnte. Unter anderem auch für die frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus (FTDP-17) durch Mutationen im *MAPT*-Gen (Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau). (Nisbet RM, 2014)

1.2.5 Das cholinerge System

Die Degeneration von cholinergen Neuronen kann zu einem Acetylcholin-Ungleichgewicht und -Mangel führen. Acetylcholin scheint eine wichtige Rolle in höheren kortikalen Funktionen, wie Gedächtnis und Lernen, einzunehmen. Beispielsweise führt ein neuronaler Untergang cholinergischer Neurone im Nucleus basalis Meynert (NBM) im Vorderhirn, durch von dieser Quelle ausgehenden verminderten cholinergen Innervation des Neocortex und des limbischen Systems, potenziell zu einer dementiellen Symptomatik. Des Weiteren scheinen diesen Veränderungen auch mit Veränderungen an diversen Rezeptoren einherzugehen. Eine reduzierte Expression präsynaptischer M2-Rezeptoren (muskarinischer Acetylcholinrezeptor 2), und damit gestörte Autoregulation der Acetylcholin-Sekretion, sowie ein Funktionsverlust der postsynaptischen M1-Rezeptoren (muskarinischer Acetylcholinrezeptor 1), verantwortlich für die Neurotransmitterbindung (Acetylcholin) und Initiierung der Reizweiterleitung, werden beschrieben. Dem NBM wird auch in der Homöostase, Blutversorgung und der Plastizität des Gehirns eine wichtige Rolle zugeschrieben. Die

cholinergen Neurone zeigen eine besondere Empfindlichkeit in Bezug auf Degenerationsprozesse und Ablagerungen. Es wird eine negative Korrelation zwischen vorhandenen β -Amyloid-Ablagerungen und der cholinergen synaptischen Aktivität beschrieben. Im APP/PS1-Mausmodell wird eine zusätzliche Komponente in der Korrelation erfasst. Es wird eine Erhöhung des hyperphosphorylierten Taus beschrieben. Dies scheint durch den Verlust einer cholinerg-bedingten Inaktivierung der Glykogen Synthase Kinase-3 (GSK3) verursacht. Die Degeneration im NBM ist auch mit Synucleinopathien und Lewy-Körper-Demenz assoziiert. Die wichtige Rolle des Acetylcholin-Gleichgewichts auf die kognitiven Funktionen wird zusätzlich durch die therapeutischen Erfahrungen gestützt. Dabei zeigte sich im Patientenkollektiv der Parkinson-Krankheit und Lewy-Körper-Demenz, dass eine therapeutische Acetylcholinesterase-Inhibition den kognitiven Funktionsverlust verlangsamen und die Alltagstauglichkeit verbessern kann. (Hampel H, 2018) (Mash DC, 1985)

1.3 Tau und seine physiologischen Funktionen

Tau ist ein zytosolisches Protein, welches in verschiedenen Zellen vorkommt. Hauptsächlich interagiert Tau mit den intrazellulär vorhandenen Mikrotubuli und ist an dessen Aufbau sowie der Erhaltung und Stabilisierung dieser beteiligt. Sein Gen *MAPT* (microtubule-associated protein tau) liegt auf Chromosom 17, besteht aus 15 Exons, unterliegt dem alternativen Splicing und existiert in 6 Isoformen. Dabei unterscheiden sich die Isoformen in ihrer Anzahl an N-Termini (N = 0, 1 oder 2) und in ihrer Anzahl an C-Termini in Bezug auf die Bindung der Mikrotubuli (3 oder 4 C-Termini (R)). Durch daraus resultierende unterschiedliche Eigenschaften werden diese auch als 3R- bzw. 4R-Formen von Tau bezeichnet. Physiologisch liegen die 3R- und 4R-Formen im Gleichgewicht mit einer Ratio um die 1 vor. Eine Verschiebung dieser Ratio in Richtung 4R-Formen wird in vielen neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet. Die 4R-Formen unterscheiden sich von den 3R-Formen zusätzlich dadurch, dass sie allesamt Exon 10 beinhalten. Das Tau-Protein ist

physiologisch in der Lage, während seiner inaktiven Phase, seine Konformation so zu ändern, dass es nicht zu ungewünschten Interaktionen mit anderen Tau-Proteinen kommt. Durch übermäßige Phosphorylierung (Hyperphosphorylierung) kann es zu Störungen dieser Eigenschaft kommen und dadurch kann es zur Bildung von gepaarte, helikale Filamenten mit Aggregation kommen. (Chi H, 2018) (Liu F, 2008)

So ist Tau an der Pathogenese von Alzheimer, Frontotemporaler Demenz und weiteren Tauopathien beteiligt. Es kann auch Bestandteil von Lewy-Körperchen sein. Es werden unterschiedliche Formen der Lewy-Körperchen beschrieben (Hirnstamm-Typ, Hirnrinden-Typ), sie besitzen aber zumeist einen 10 µm Durchmesser und zytoplasmatische Einschlüsse. Sie bestehen aus verschiedenen Proteinablagerungen, darunter besonders das Alpha-Synuclein. Tau kann ebenfalls in den Einschlusskörperchen vorhanden sein oder unter anderem das Lewy-Körperchen umschließen. Ishizawa et al. beschreiben vier verschiedene Typen von Tau in Kombination mit Lewy-Körperchen. (Ishizawa T, 2003)

1.3.1 Haplotypen von Tau

Das *MAPT*-Gen kommt in zwei Varianten in der Bevölkerung vor. Die Varianten H1 und H2 unterscheiden sich in ihrer Orientierung im Genom und zahlreichen SNPs. Die H2-Variante ist in der europäischen Population häufiger vertreten und scheint einen protektiven Effekt bezüglich 4R-Tauopathien zu haben, während die H1-Variante eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen den 3R- und 4R-Formen von Tau hin zu den 4R-Formen bewirkt. Die 4R-Formen beinhalten Exon 10 des *MAPT*-Gens. Dieses wurde vermehrt in neurodegenerativen Erkrankungen nachgewiesen. (Caffrey T, 2006) (Liu F, 2008)

1.3.2 Mutationen auf Chromosom 17 mit Verbindungen zur Parkinson-Krankheit
Liu und Gong haben eine umfassende Zusammenstellung der bisher bekannten Mutationen im *MAPT*-Gen erstellt und Verbindungen zu verschiedenen Krankheitsbildern wie Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Demenz vom Alzheimer-Typ (AD), Frontotemporale Demenz (Morbus Pick, PiD), Frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus (FTDP-17), Kortikobasale Degeneration (CBD) sowie der Silberkornkrankheit (argyrophilic grain disease, AGD) hergestellt. Diese zeigen, dass vielen Mutationen eine Verlagerung des 3R-/4R-Gleichgewichts zugunsten der 4R-Formen bewirken. (Liu F, 2008)

1.3.3 Die Beeinflussung der Expression von Tau

Veränderungen an verschiedenen MicroRNAs (miR) zeigten Einfluss auf die Tau-Expression. Wu et al. berichteten im Zuge ihrer Arbeit, dass eine Überexpression von miR-34c-5p zu einer Runterregulierung von Tau führte. (Wu H, 2013)

Smith et al. untersuchten den Tau Metabolismus im miR-132/212-knockout-Maus-Modell. Bei diesen Mäusen wurde ein erhöhtes Gesamt-Tau auf Proteinebene nachgewiesen. Es schien auch einen Trend Richtung erhöhten mRNA-Leveln von Tau zu geben, während die Tau-Phosphorylierung am S422-Epitop signifikant überreguliert war. Weitere Epitope mit einer überregulierten Phosphorylierung waren Ser202/Thr205 (AT8, Monoklonaler Antikörper) sowie Ser396/Ser404 (PHF-1, Monoklonaler Antikörper) im Vergleich zur Wildtyp-Kontrollgruppe. Die genannten Epitope wurden auf involvierte Kinasen und Phosphatasen untersucht. Bei dieser Untersuchung wurden die Glykogen Synthase Kinase 3 Beta (GSK3 β) und die Phosphatase Calcineurin/PP2B als Effektoren für die Tau-Hyperphosphorylierung identifiziert. Smith et al. zeigten zusätzlich in früheren Untersuchungen, dass auch die miR-15 Familie einen regulatorischen Effekt auf die Tau-Phosphorylierung besitzt. Diese interagiert mit der Extracellular-signal Regulated Kinases 1 (*ERK1*). (Smith PY, 2015)

1.3.4 Der Splicing-Prozess

Tau unterliegt dem alternativen Splicing. Der Splicing-Prozess hat somit einen Einfluss auf das Expressionslevel der 3R- und 4R-Formen von Tau. Im gesunden, adulten Gehirn stehen diese beiden Formen im Gleichgewicht zueinander, während die Ratio in den Tauopathien variiert. Liu und Gong zeigten in ihrem Review bereits die Auswirkungen von Mutationen im MAPT-Gen auf das Verhältnis der 3R- und 4R-Formen von Tau zueinander. Als ein Beispiel sei eine Mutation im Exon 1 (R5L) zu nennen, diese führe zu einer vermehrten 4R-Form-Bildung von Tau und äußere sich mit phänotypischer Ähnlichkeit zur PSP. (Liu F, 2008)

Smith et al. benennen MicroRNAs (miR), die potenziell einen Einfluss auf die prä-mRNA-Prozessierungs-Proteine PTBP1 (Polypyrimidine Tract Binding Protein 1) und PTBP2 (Polypyrimidine Tract Binding Protein 2) haben und zeigten in Mausmodellen sowie in Zellkulturen, dass diese Proteine einen Einfluss auf das Verhältnis der 3R- und 4R-Formen von Tau zu haben scheinen. Überwiegen die 4R-Formen, wurde also Exon 10 ins Protein integriert, so ist von einer dementiellen Progression auszugehen, da in Tauopathien, wie der PSP, hauptsächlich die 4R-Formen nachgewiesen wurden. PTBP2 ist im adulten Gehirn vermehrt in post-mitotischen Neuronen vorhanden und scheint in dieser Hinsicht eher eine Exon-10-Integration zu verhindern. miR-132 scheint mit PTBP2 negativ zu korrelieren. Ein vermehrtes Auftreten von 4R-Formen, ist mit einer erhöhten miR-132 Konzentration und einer reduzierten PTBP2-Expression verbunden. PTBP1 ist im adulten Gehirn vermehrt in Gliazellen lokalisiert und scheint einen positiven Effekt auf die 3R-Formen zu haben. Eine Runterregulierung von PTBP1 scheint nötig zu sein, damit eine vermehrte Exon-10-Integration stattfinden kann. Eine Runterregulierung von PTBP1 scheint zu einer Überexpression von PTBP2 zu führen. Ein PTBP2-Knockdown-Versuch verlagerte das Verhältnis auf die Seite der 3R-Formen und verringerte zusätzlich die Gesamt-Tau-Menge, nicht aber dessen mRNA-Level. Zu den MicroRNAs zählen laut Smith et al. die miRs der Familien miR-9, miR-124, miR-132 und miR-137. (Smith PY, 2011)

1.3.5 Phosphorylierung von Tau

Da die pathologischen Eigenschaften von Tau durch eine Hyperphosphorylierung hervorgerufen werden, stellt sich die Frage, welche Kinasen speziell im Tau-Pathway eine Rolle spielen oder spielen könnten.

Wen et al. zeigten im Mausmodell, dass die Kinasen Cyclin-abhängige Kinase 5 (CDK5) sowie GSK3 β einen Effekt auf die Phosphorylierung von Tau haben.

Beide Kinasen spielen in der Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung sowie bei der Entstehung von vermehrtem Amyloid-Beta aus APP eine Rolle.

Während beide verschiedene Epitope an Tau phosphorylieren können, ist es CDK5 über einen zusätzlichen Pathway möglich, die Aktivität von GSK3 β zu reduzieren. Dieser Prozess schien aber nur in jungen Mäusen möglich zu sein, da in älteren Mäusen eine generelle Zunahme der GSK3 β -Aktivität beobachtet wurde. Als Mediator zwischen CDK5 und GSK3 β wurde PP2A (Protein Phosphatase 2) erkannt. Auch der Pathway um die Kinasen PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase) und AKT (Serin/Threonin-Kinase) haben einen inhibitorischen Effekt auf die Aktivität von GSK3 β . CDK5 ist über die Phosphorylierung von ERBB2 (erb-b2 receptor tyrosine kinase, HER2/neu, human epidermal growth factor receptor 2) in der Lage den PI3K/AKT-Pathway zu aktivieren. Somit kommen auch ERBB2 und das an ihn gebundene Protein Neuregulin, als Mediatoren in Betracht. (Wen Y, 2008)

Auch Taniguchi et al. beschreiben in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen CDK5 und der Phosphorylierung von Tau. Für die Aktivierung von CDK5 wird der Mediator P35, eine Untereinheit des Cyclin-dependent kinase 5 activator 1-Proteins (CDK5R1), benötigt. Wird P35 nun durch Calpain, einer Calcium-abhängigen Protease, zu P25 konvertiert, erhöht es die Aktivität von CDK5 und damit die Phosphorylierung von CDK5-Epitopen von Tau. Diese Kaskade wurde bereits in anderen Arbeiten beschrieben. Taniguchi et al. stellen diese Kaskade als ein postmortem-Phänomen da. Es werden im Zuge der Arbeit auch weitere Kinasen-Kandidaten für die Tau-Phosphorylierung benannt. Neben der bereits erwähnten GSK3 β , werden auch MAPK (Mitogen-activated protein Kinase) und SAPK (Stressaktivierte Proteinkinase) in Erwägung gezogen. (Taniguchi S, 2001) Tandon et al. bestätigen die Beobachtungen von

Taniguchi et al. und weiteren Arbeitsgruppen. Es scheint keinen Zusammenhang zwischen CDK5 und Tauaggregationen zu geben. Sie sehen die P25-Kovertierung aber nicht durch ein postmortem-Phänomen begründet, sondern durch eine Überexpression von P35. (Tandon A, 2003)

Hébert et al. beschreiben in Ihrem Artikel die Interaktionen zwischen MicroRNAs und den Kinasen im Tau-Pathway im Mausmodell. Die MAP-Kinasen MAPK3/ERK1, MAPK1/ERK2 und MAPK8/JNK1 stehen hier im Fokus und verursachen in ihrem Modell Hyperphosphorylierungen an Tau. Diese Erkenntnisse decken sich auch mit denen in Tau-positiven Neuronen von Alzheimer-Demenz-Erkrankten und anderen Tauopathien. Auch hier wurden vermehrte Phosphorylierungen durch ERK beobachtet. In ihrer Arbeit zeigen sie, dass die MicroRNA-Familien um miR-15a/b und miR-16 einen Einfluss auf die Aktivität von ERK und somit auf die Phosphorylierung von Tau haben, und auch andere Familien wie mirR-9, miR-124, miR-132, miR-137, miR-195 und miR-497 einen Einfluss auf die Regulatoren des Splicing-Prozesses PTBP1 und PTBP2 von Tau haben. (Hébert SS, 2012)

Thauerer et al. haben in ihrer Arbeit die Proteinkinase C-Familie untersucht. Zu der Familie gehören die Isoenzyme PKN1/PKN α /PRK1/PAK-1, PKN2/PKN γ /PRK2/PAK-2 und PKN3/PKN β /PRK3. Entscheidend für neuronale Prozesse ist die PKN1. Unter anderem wird eine Phosphorylierung von Tau vermutet. Somit könnte PKN1 eine wichtige Rolle bei der Phosphorylierung und Aggregation von Tau spielen, ausgelöst durch stressinduzierte Caspase-vermittelte Deregulation von PKN1. (Thauerer B, 2013)

1.3.6 Dephosphorylierung von Tau

Wenn verschiedene Prozesse existieren, um Tau zu phosphorylieren, sollte es auch Prozesse geben, die diese Phosphorylierung verhindern, oder rückgängig machen können.

Die Protein Phosphatase 2A (PP2A) reguliert über mehrere Wege die Phosphorylierung von Tau. PP2A kann direkt Tau an verschiedenen Epitopen,

mit unterschiedlicher Effektivität dephosphorylieren oder die Aktivität mehrerer Kinasen regulieren. PP2A wird über mehrere Inhibitoren gesteuert. Die Aktivität und Expression von PP2A wird vermutlich durch Deregulationen seiner Inhibitoren I1(PP2A)/ANP32A (Acidic Nuclear Phosphoprotein 32 Family Member A) und I2(PP2A)/SET (SET Nuclear Proto-Onkogen) beeinflusst. Eine Überexpression der Inhibitoren führt zu einer Tau-Hyperphosphorylierung und einem erhöhten Zelltod. (Tsuji I, 2004) Zusätzlich zu diesem Mechanismus scheint es auch eine Rolle zu spielen, wo sich die Inhibitoren befinden. Da PP2A vermehrt im neuronalen Cytoplasma vorhanden ist und die Inhibitoren vermehrt im Nucleus lokalisiert sind, muss eine Translokation der Inhibitoren stattfinden. Diese Translokation findet nach Spaltung des Inhibitors I2(PP2A) statt. Dessen Fragment ist in der Lage PP2A zu hemmen und dadurch die Dephosphorylierung von Tau, aber auch die Regulation der Kinasen zu verhindern. Zu den Kinasen, die dieser Regulation unterliegen, gehören die Calcium/calmodulin-abhängige Protein Kinase II (CaM kinase II, CaMKII), die cyclische AMP-abhängige Proteinkinase A (cAMP-PKA) und verschiedene Mitglieder der MAPK-Familie. (Tanimukai H, 2005)

1.3.7 Der Abbau von Tau

Tau wird laut aktuellem Wissensstand hauptsächlich über Ubiquitinierung und das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) abgebaut. Der Ubiquitinierungsprozess ist ein Zusammenspiel aus verschiedenen Strukturen, wie den Enzymen E1, E2/UBE2L3 und E3/Parkin (PARK2, PRKN), Proteasom und UCH-L1 (Ubiquitin-Carboxy-Terminus Hydrolase L1). Es werden aber auch Ubiquitin-unabhängige Abbauprozesse von Tau beschrieben. Der Abbauprozess erfolgt bi-direktional, somit sowohl vom N- als auch vom C-Terminus aus. Es wird davon ausgegangen, dass eine Ubiquitinierung, also das Anhängen einer Proteinstruktur zur Kennzeichnung für die Degradierung, ein aktiver Prozess der Zelle im Abbau von fehlerhaften Tau-Proteinen bzw. -Akkumulationen ist. Ein ungefaltetes Tau-Protein wäre wohl auch ohne Ubiquitin-Anlagerung vom Proteasom abbaubar. (David DC, 2002)

Das Autophagische-Lysosomale System ist für den Tau-Abbau auch von Interesse. Während das UPS für normale Proteine mit kurzer Halbwertszeit und abnormale, markierte Proteine zuständig ist, ist das Autophagische-Lysosomale System entscheidend für den Organismus, indem es dadurch in der Lage ist, Proteine mit langer Halbwertszeit oder aber auch große Zellaggregate oder ähnliches abzubauen. Beide Systeme stehen in einem Gleichgewicht zueinander. Wird ein System blockiert, übernimmt das andere System den Abbau. Es scheint auch möglich zu sein, dass Parkin, zusätzlich zu seiner Rolle im Ubiquitinierungsprozess, ein autophagisches Signal an die Mitochondrien abgibt und deren Abbau einleitet. In neurodegenerativen Erkrankungen zeigten sich auch größere ubiquitinierte Aggregate in Zellen (zum Beispiel bestehend aus Tau, Alpha-Synuclein oder aber auch TDP-43 (Transactive response DNA binding protein 43 kDa)), in denen das UPS nicht mehr in der Lage war, diese abzubauen. Sowohl Amyloid-Beta-, also auch Tau-Akkumulationen sind in der Lage das UPS zu behindern. Dieses System unterliegt einer frühen Schädigung in neurodegenerativen Erkrankungen. Überexprimiertes Tau dient als Substrat für den Autophagie-Prozess und kann zur Makroautophagie führen. Eine Dysfunktion im Autophagisch-Lysosomalen System kann eine Tauopathie und Neurotoxizität durch Tau begünstigen. (Ihara Y, 2012)

Zu den autophagischen Proteinen zählen unter anderem LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3) und GABARAP (γ -aminobutyric-acid type A receptor associated protein), welche im Zusammenhang mit Lewy-Körperchen-Erkrankungen stehen. Erhöhte LC3-Level und erniedrigte GABARAP-Level wurden diesbezüglich beobachtet. (Tanji K, 2011)

Zhu et al. gehen davon aus, dass die Ubiquitinierung im guten gesundheitlichen Zustand eine größere Rolle beim Abbau von abnormalen Proteinen spielt, im Vergleich zum Autophagischen-Lysosomalen System. Befindet sich der Körper allerdings in einem gesundheitlich angeschlagenen Zustand, nimmt das Autophagische-Lysosomale System eine gleichwertige Stellung ein. Allgemein lässt sich aber auch von ihrer Seite aus sagen, dass sich beide Systeme ergänzen, um eine Akkumulation von schädlichen Proteinen zu verhindern. In diesem Zusammenhang untersuchten sie das Protein Mask im Drosophila-

MAPT-Modell, das eine Rolle im Abbauprozess einnimmt. Analog dazu existiert im menschlichen Körper das Protein ANKHD1 (Ankyrin Repeat And KH Domain Containing 1). Wenn man die gewonnenen Erkenntnisse nun auf den menschlichen Körper übertragen kann, dann würde eine ANKHD1 Überexpression mit einer Reduktion der Ubiquitinierungsfunktion und einer Aktivitätssteigerung des Autophagischen-Lysosomalen Systems einhergehen. Dies führt zu einem Anstieg an lysosomaler Funktion mit Translokation der vergrößerten Lysosomen um die Nuklei herum, und der Degeneration auch von ubiquitinierten Proteinen, auch Tau, durch die Lysosomen. Damit könnte auch ANKHD1 eine wichtige Rolle im Abbau von Tau spielen. (Zhu M, 2017)

Die ISGylierung, ein vergleichbarer Prozess zur Ubiquitinierung, scheint auch eine besondere Rolle im Abbau von Tau einzunehmen. Beschrieben wurden bereits pathologische Mutationen im Gen von Parkin (*PARK2*, *PRKN*), mit Einfluss auf den Abbau von Tau durch den Ubiquitinierungsprozess. ISG15 (Interferon (IFN)-stimulated gene 15) ist Mitglied der Familie von Ubiquitin-ähnlichen Proteinen. Im et al. beschreiben eine Verbindung zwischen ISG15, einer seiner Ligasen (HERC5) und Parkin unter inflammatorischen Prozessen, wie sie auch bei der Parkinson-Erkrankung vorliegen. Eine ISGylierung von Parkin durch ISG15, HERC5 und einem unbekanntem Mediator steigert die Ligase-Aktivität von Parkin. Dies hat in diesem Fall zur Folge, dass eine vermehrte Ubiquitinierung defekter Proteine, wie akkumuliertes Tau, in dopaminergen Neuronen erfolgt und diese vermehrt über das UPS abgebaut werden. Während inflammatorischer Prozesse ist es somit umso wichtiger, dass keine pathologischen Veränderungen von Parkin vorliegen, damit die ISGylierung einen positiven Effekt haben kann. (Im E, 2016)

Zu den, auch von Im et al., zusätzlich beschriebenen Mechanismen, in Bezug auf den Abbau von Tau, gehört auch die SUMOylierung. SUMO-1 fungiert hier ebenso, wie Ubiquitin und ISG15 als Ubiquitin-ähnliches Protein. Dabei konkurriert SUMO-1 mit Ubiquitin. Während Ubiquitin schlussendlich aber einen Abbau von Tau initiiert, folgt auf eine Bindung mit SUMO-1 eine Phosphorylierung von Tau. Gleichzeitig verhindert eine SUMOylierung den Abbau durch Ubiquitin. Es folgt eine Anreicherung von phosphorylierten bis

hyperphosphorylierten Tau, welches nur bedingt durch Ubiquitinierungsprozesse abgebaut werden kann. Die Anreicherung hyperphosphorylierten Taus fördert weitere SUMOylierungen. Zu den begünstigenden Faktoren für die SUMOylierung zählt auch ein erhöhtes Beta-Amyloid-Level (Amyloid-Beta-40-Protein). Eine zusätzliche Erkenntnis aus dieser in vitro Arbeit ist, dass die K340R Mutation in Tau protektiv zu wirken scheint, da dies die Position für die SUMOylierung ist. (Luo HB, 2014)

1.3.8 Akkumulation von Tau

Luo et al. zeigten bereits, dass Tau hauptsächlich mit SUMO-1 SUMOyliert wird.

Das gleiche gilt auch für verschiedene Kinasen, wie GSK3 β . Durch die SUMOylierung der Kinasen, können diese aktiviert und die Phosphorylierung von Tau begünstigen. Die SUMOylierung wird durch die Sentrin-spezifische Proteasen (SENPs) umgesetzt und könnten somit auch einer genetischen Alteration unterliegen, die deren Aktivität beeinflusst. (Luo HB, 2014) In dem Zuge zeigten Eun Jeong et al., dass die SUMOylierung auf GSK3 β einen deutlichen Einfluss besitzt. Generell ist die SUMOylierung wichtig für die Proteinstabilität, Kinaseaktivität, Lokalisation im Nukleus und die Apoptose. Durch eine Mutation der GSK3 β am Epitop der SUMOylierung zeigte sich eine deutliche Reduktion der Level an phosphoryliertem Tau sowie eine verringerte Apoptoserate. Die SUMOylierung hat also nicht nur einen Effekt auf den Abbau von Tau, sondern auch auf die Akkumulation von Tau durch seine Wirkung auf beteiligte Kinasen. (Eun Jeong L, 2008)

1.3.9 Interaktionspartner von Tau

Zusätzlich zu seiner Funktion als Mikrotubuli-stabilisierendes Protein ist Tau selbst auch noch Substrat von anderen Enzymen.

In einer Arbeit von Rissman et al. wird die Interaktion zwischen Tau und den Caspasen näher betrachtet. Ihre Kaskade beginnt mit der Möglichkeit, dass

Amyloid-Beta als Aktivator für die Caspasen gilt. Diese spalten Tau, welches sich unter anderem in den neurofibrillären Konglomeraten abgelagert. Es konnte gezeigt werden, dass die Caspase-3 (CASP3) und Caspase-7 (CASP7) Tau spalten. Das gespaltene Tau und dessen Ablagerung scheint invers mit der kognitiven Funktion von AD-Patienten (engl. Alzheimer's Disease, Alzheimer-Krankheit) zu korrelieren. Bei Patienten mit lediglich einer milden kognitiven Einschränkung bzw. der Kontrollgruppe konnte kein gespaltene Tau nachgewiesen werden. Ebenso scheint das gespaltene Tau eine Erhöhung der Menge an neurofibrillären Konglomeraten zu verursachen und als Template für Fehlfaltungen zu dienen. Durch die Spaltung von Tau erfolgt zusätzlich eine Konformationsänderung und weitere Epitope werden für eine Phosphorylierung durch GSK3 β freigelegt. Rissmann et al. gehen davon aus, dass diese Kaskade zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung einsetzt. (Rissman RA, 2004)

Ayers et al. haben zusätzlich Patienten untersucht, die APOE4-Risikoallel-Träger sind, aber scheinbar keine Alzheimer-Demenz entwickeln. Bei diesen Personen ist ihnen aufgefallen, dass sie eine Variante im *CASP7*-Gen gemeinsam haben, die mit einem Funktionsverlust der Caspase-7 einhergeht. Diese Erkenntnis unterstützt Rissmann et al. in ihrer Vermutung, dass die Caspasen im Verlauf der dementiellen Erkrankung eine wichtige Rolle einzunehmen scheinen. (Ayers KL, 2016)

1.4 Thesis

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf Tau, seinen Interaktionspartnern und deren Einfluss auf den kognitiven Erkrankungsverlauf von Parkinson-Patienten. Es soll von genetische Varianten in Genen, die im Tau Pathway agieren, handeln und ihre Korrelation in Bezug auf Tau-Level im Liquor und klinischen Parametern im Bezug zur kognitiven Funktion in einer Parkinson-Patienten-Kohorte betrachtet werden. Explizit geht es um die Fragestellung, ob wir anhand genetischer Varianten, der im Tau-Pathway beteiligten Gene, in der Lage sind, den klinischen Verlauf genauer vorherzusagen. Zum Beispiel, ob nach Erstdiagnose eine kognitive Beeinträchtigung in einem Zeitraum von 5, 10,

15 Jahren eintreten wird. Je genauer diese prognostische Angabe zu stellen ist, desto präziser könnte eine Ursachen-gerichtete Behandlung, aber auch die Anpassung und Aufklärung des Umfeldes des Patienten erfolgen, mit dem Ziel, die Lebensqualität für den Patienten und die Angehörigen zufriedenstellend zu erhalten.

Um diese Fragen beantworten zu können, sollen folgende Fragen in der vorliegenden Dissertation beantwortet werden:

1. Welche Gene sind im Tau-Pathway beteiligt? (Literaturrecherche)

Haben diese Gene einen Einfluss auf:

2. Die Häufigkeit des Auftretens kognitiver Beeinträchtigungen bei Parkinson?
 - a. Das Alter bei Beginn der kognitiven Beeinträchtigung?
 - b. Das Intervall zwischen Parkinson-Diagnose und der kognitiven Beeinträchtigung?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen den Genen und den Biomarkern hTau (Gesamt-Tau) und pTau (Phosphoryliertes Tau) im Liquor?

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Die Parkinson-Patienten für diese retrospektive, klinische Studie stammen aus der Parkinson Ambulanz, sowie von der Parkinson Station des Universitätsklinikums Tübingen. Die Rekrutierung fand zwischen 2005 und 2019 statt. Die Einwilligung aller Patienten zur Studienteilnahme liegt vor. Die Studie wurde vom Ethikrat der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt (199/2011BO1; 702/2013BO1).

Die klinischen Untersuchungen wurden durch einen Arzt durchgeführt. Anhand der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien konnte die Diagnose Parkinson klinisch gestellt werden. Andere neurodegenerative Erkrankungen mit möglichem Parkinson-Syndrom, wie zum Beispiel MSA und PSP, wurden ausgeschlossen. (Gibb WR, 1988) (Hughes AJ, 1992) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016) Zusätzlich wurden weitere klinischen Daten (HY-Skala, UPDRS III, MoCA, BDI) sowie demographische Daten (Alter, Geschlecht, Alter mit Beginn der Symptomatik und bisherige Krankheitsdauer) ergänzt.

Für diese Dissertation wurden 805 Patienten mit longitudinalen, klinischen Daten sowie genetischen NeuroChip-Daten ausgewählt. Aus diesen Patienten konnten eine große Kohorte (gesamte Kohorte) und zwei kleinere Sub-Kohorten („longitudinale Kohorte“ und „CSF-Kohorte“) definiert werden.

1. 743 Patienten mit vollständigen klinischen und genetischen Daten bilden die erste Kohorte dieser Arbeit mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 8,5 Jahren und davon einer durchschnittlichen Beobachtungszeit innerhalb der Studie von 2,5 Jahren.

2. Für die longitudinale Kohorte mit mindestens zwei MoCA-Werten und einem Abstand zwischen den Erhebungen dieser von mindestens einem Jahr ($n = 430$) liegt der Beobachtungszeitraum bei durchschnittlich 4,3 Jahren.

3. Für 328 Patienten der klinischen Kohorte liegen auch Liquor-Messwerte von Gesamt-Tau und Phospho-Tau vor. Diese Patienten bilden zusätzlich noch die CSF-Kohorte.

2.2 Protokolle zur Erhebung der klinischen Daten

Die klinischen Daten der Patienten umfassen die Werte aus standardisierten verschiedenen Skalen. Die Ermittlung dieser wird in den nachfolgenden Punkten erläutert.

2.2.1 HY-Skala (Modified Hoehn and Yahr Scale)

Bei der Modified Hoehn and Yahr Scale, hier als HY-Skala bezeichnet, wird das Erkrankungsstadium von Parkinson-Patienten beurteilt. Anhand dessen erfolgt die Stadieneinteilung der Erkrankung von theoretisch 0 bis 5,0. Eine „Einseitige Erkrankung“ ist Stadium 1 zuzuordnen, gefolgt von „Einseitige Erkrankung und axiale Beteiligung“ (Stadium 1,5), „Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörungen“ (Stadium 2), „Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest“ (Stadium 2,5), „Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: Leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig“ (Stadium 3), „Starke Beeinträchtigung, kann noch ohne Hilfe laufen und stehen“ (Stadium 4) und „Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig“ (Stadium 5). (Goetz CG, 2004)

2.2.2 Unified Parkinson Disease Rating Scale

Der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) dient zur Erfassung verschiedener Symptome und deren Ausprägungsgrad der Erkrankung und ist damit zur Verlaufsbeobachtung geeignet. Es werden folgende Aspekte erfasst: Kognition, Verhalten und Stimmung, Aktivität des täglichen Lebens, motorische Fähigkeiten (Sprache, Gesichtsausdruck u. v. m.), Komplikationen unter einer therapeutischen Behandlung (Dyskinesien, Fluktuationen u. a.). Dabei werden Punkte verteilt, sodass minimal 0 (keinerlei Beeinträchtigung) und maximal 199 Punkte (schlechtestes Ergebnis) erzielt werden können. (Goetz CG, 2008) Für die Analysen in dieser Dissertation wurde der Teilbereich III: motorische Fähigkeiten verwendet.

2.2.3 Testung der kognitiven Fähigkeiten

Zur Erfassung der kognitiven Fähigkeiten wird unter anderem das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) durchgeführt. Diese Methode umfasst die sieben kognitiven Dimensionen Gedächtnis, Sprache, Orientierung, exekutive Funktionen, Praxis, Visuell-räumliche Fähigkeiten und Aufmerksamkeit. Für jede Aufgaben werden Punkte vergeben, sodass maximal 30 Punkte (bestes Ergebnis) erzielt werden können. Definiert ist ein unauffälliger kognitiver Zustand bei dem Erreichen von ≥ 26 Punkten. (Nasreddine ZS, 2005) (Hoops S, 2009)

Ebenso eignet sich auch der Mini-Mental-Status-Test (MMSE, Mini-Mental-State-Examination) zur Erfassung der kognitiven Fähigkeiten. Beim MMSE werden sechs der oben genannten sieben Dimensionen erfasst und es können maximal 30 Punkte erzielt werden. (De Roeck EE, 2019)

Da für die neueren Patienten-Daten nur der MoCA erhoben wurde, wurden die älteren vorhandenen MMSE-Werte in MoCA-Werte standardisiert konvertiert. Dadurch entstand ein einheitliches Maß zur kognitiven Bewertung. (Bergeron D, 2017)

Der Status „Kognitive Beeinträchtigung“ wurde ab einem MoCA-Wert von 25 oder niedriger, in Anlehnung an Hoops et al., zugeschrieben. (Hoops S, 2009) Durch die Verwendung der MoCA-Werte erfolgte die Einteilung in die 3 Patientengruppen:

1. PDND (Parkinson-Erkrankte ohne kognitive Beeinträchtigung = 1. und letzter MoCA-Wert ≥ 26),
2. PDnewCI (Parkinson-Erkrankte mit neu entwickelter kognitiver Beeinträchtigung im Verlauf der Studie) und
3. PDCI (Parkinson-Erkrankte mit kognitiver Beeinträchtigung = 1. MoCA-Wert ≤ 25).

Bei der PDnewCI-Gruppe erfolgte im Beobachtungsintervall eine MoCA-Wert-Veränderung von initial ≥ 26 zu ≤ 25 . Durch fehlende MoCA-Werte erhielten 62 Patienten keine Gruppenzuteilung und wurden aus den nachfolgenden Berechnungen ausgeschlossen. Somit wurden von den insgesamt 805 Patienten aus der Datenbank 743 Patienten für die weiteren Analysen verwendet.

2.2.4 Beck Depression Inventory

Der Becks Depression Inventory-Fragebogen (BDI) umfasst 21 Fragen zu Gefühlszuständen mit vier Antwortmöglichkeiten. Jede Antwortmöglichkeit ist gewichtet (0-3 Punkte), sodass minimal 0 und maximal 63 Punkte erzielt werden können. Der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt und lässt den Gefühlszustand des Patienten anhand der Punkte in folgende Kategorien einordnen: 0-8 Punkte bedeuten „Keine Depression“, 9-13 Punkte „Minimale Depression“, 14-19 Punkte „Leichte Depression“, 20-28 Punkte „Mittelschwere Depression“ und 29-63 Punkte „Schwere Depression“. (Beck AT, 1996)

2.3 Probenentnahme und Liquordiagnostik

Im Zuge der oben genannten Studie stimmten 328 der 805 Patienten einer Liquor-Entnahme nach medizinischen Standards zu. Die Liquor-Proben wurden zwischen 9 Uhr morgens und 13 Uhr mittags entnommen und nach der Entnahme innerhalb von 60 Minuten zentrifugiert, aliquotiert und bei -80°C eingefroren. Es wurden nur Liquor-Proben mit einer unauffälligen Routinediagnostik verwendet (Leukozyten $<4/\mu\text{l}$, IgG Index $<0,6$). Gesamt-Tau (hTau), Phospho-Tau (pTau) und Amyloid-Beta (Amyloid-Beta-42) wurden aus den Liquor-Proben mit handelsüblichen ELISA Kits bestimmt (INNOTEST®, Fujirebio Europe N.V., Gent, Belgien). Alle Messungen wurden von zertifizierten technischen Assistenten im neurologischen Labor der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Die Proben und klinischen Daten lagen verblindet vor.

2.4 Literaturrecherche

Mit der Fragestellung, welche Proteine interagieren im Pathway von Tau beziehungsweise welche Proteine haben einen Einfluss auf die Tau-Expression oder bauen dieses ab, begann die Literaturrecherche mit den Stichworten „tau pathway“, „dementia“ und/oder „parkinson’s disease“ auf PubMed® (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Durch Reviews und auch Pathway-Darstellungen kommerzieller Quellen bzgl. Parkinson-Erkrankung konnten potenzielle Gene identifiziert werden. Ebenso wurden GeneCards® (<https://www.genecards.org/>) und WikiPathways (<https://www.wikipathways.org/>) verwendet, um potenzielle Gene genauer zu untersuchen und Zusammenhänge zu verstehen. Nach der Literaturrecherche erfolgte ein Abgleich mit den Varianten auf dem NeuroChip. Da nicht alle gefundene Gene mit entsprechenden Varianten auf dem NeuroChip abgebildet sind, konnten nicht alle Gene aus Abbildung 2 in den weiteren Analysen berücksichtigt werden. Die Überprüfung erfolgte durch die Verwendung des Genome Data Viewer von NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Durch das zusätzliche Kriterium der MAF >0,05 (Minor Allele Frequency) fielen einige Varianten und Gene aus dem Raster und konnten daher für weitere Analysen nicht eingeschlossen werden. Des Weiteren erfolgte eine Überprüfung der potenziellen Varianten mit PubMed® und eine Beurteilung der gefundenen Publikationen. Abbildung 1 soll eine anschauliche Übersicht zur Arbeitsweise für diese Arbeit darstellen.



Abbildung 1: Skizzierung des Arbeitsweges dieser Dissertation

2.5 Genetische Analysen

Für die genetische Diagnostik wurde der NeuroChip aus der Kollaboration von der Firma Illumina verwendet (NeuroChip, Illumina Inc., San Diego, Kalifornien, USA). Der NeuroChip umfasst 486.137 Varianten, davon sind 179.467 Varianten explizit aus dem neurodegenerativen Spektrum. (Blauwendraat C, 2017) Die Genotypisierung der NeuroChips wurden in München (Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland) durchgeführt.

Im Zuge der Literaturrecherche für das Thema der vorliegenden Arbeit wurden von diesen 179.467 Varianten diejenigen Varianten herausgefiltert, welche sich

in den entsprechenden Genabschnitten, der im Fokus stehenden Gene im Pathway von Tau, befinden.

Zusätzlich wurde überprüft ob sich bestimmte Varianten eines Genes im Linkage Disequilibrium zueinander befinden. Befinden sich zwei Varianten eines Gens im Linkage Disequilibrium zueinander, so kann es sein, dass diese Varianten seltener oder häufiger gemeinsam vererbt werden, als dass es durch Zufall der Fall wäre. Um dies beurteilen zu können wird zum Beispiel der Wert r^2 und sein Thresholds 0,8 betrachtet. Liegt der r^2 -Wert bei 0, so treten zwei Allele rein zufällig gemeinsam auf und stehen im Linkage Equilibrium zueinander.

Unter Verwendung des Online Tools LD Link

(<https://analysistools.cancer.gov/LDlink/>) konnten LD-Matrizes der verschiedenen Varianten eines Gens erstellt werden. Erfüllten Varianten die Bedingung des r^2 -Thresholdes von 0,8 oder größer, wurde nur eine Variante ausgewählt, da davon auszugehen ist, dass wenn eine Variante einen Effekt auf einen kognitiven Parameter haben sollte, es die andere Variante auch haben wird. Um diesen verzerrenden Effekt bei den Analysen zu reduzieren, wurde sich nur für eine Variante für die nachfolgenden Analysen entschieden.

Auf dem NeuroChip sind von den gesuchten Genen folgende Gene und Varianten abgebildet und in dieser Arbeit analysiert worden:

Tabelle 1: Übersicht über die in die Analysen eingeschlossenen Gene mit ihren Varianten

Gen	Variante
ANP32A (Inhibitor-1 Of Protein Phosphatase-2A)	rs2290428_A
ANP32A (Inhibitor-1 Of Protein Phosphatase-2A)	rs1551344_A
ANP32A (Inhibitor-1 Of Protein Phosphatase-2A)	rs2924632_C
APOE (Apolipoprotein E, ε2)	rs7412_T
APOE (Apolipoprotein E, ε4)	seqrs429358T2_C
CDK5 (Cyclin-dependent-like kinase 5 (EC:2.7.11.1))	rs2069459_A
CDK5R1 (Cyclin-dependent kinase 5 activator 1)	rs2249246_T
GABARAP (Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein)	rs222843_C
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	rs3108749_A
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	rs16830594_G
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	rs6782799_T
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	rs4340737_T
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	rs4072520_A
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	rs17810235_T
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	rs6771023_C
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	kgp10608688_G
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	rs11915717_T
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	rs7650554_T
GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	rs6438555_C
HERC5 (E3 ISG15--protein ligase HERC5)	rs4585264_A
HERC5 (E3 ISG15--protein ligase HERC5)	rs10516809_G
HERC5 (E3 ISG15--protein ligase HERC5)	rs2717532_C
MAP1LC3A (Microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3B)	rs2144956_G
MAP1LC3B (Microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3B)	rs7204722_C
MAPK8 (Mitogen-activated protein kinase 8)	rs1881740_A
MAPK8 (Mitogen-activated protein kinase 8)	rs2698761_C
MAPK8 (Mitogen-activated protein kinase 8)	rs10857561_A
MAPT (Tau H1/H2 Haplotyp)	rs1052587_C
MAPT (Tau)	rs63750072_G
MIR9-2 (miRNA-9-2)	rs1501672_G
Progranulin (GRN)	rs3760365_T
Progranulin (GRN)	rs3785817_G
PTBP1 (Polypyrimidine tract-binding protein 1)	rs736926_T
PTBP2 (Polypyrimidine tract-binding protein 2)	rs10875031_T
PTBP2 (Polypyrimidine tract-binding protein 2)	rs12563540_T
PTBP2 (Polypyrimidine tract-binding protein 2)	rs273885_C
SEN3 (Sentrin-specific protease 3)	rs9908405_C
SEN6 (Sentrin-specific protease 6)	rs72886856_A
SEN6 (Sentrin-specific protease 6)	rs2647415_G
SEN6 (Sentrin-specific protease 6)	rs17414687_A
SEN6 (Sentrin-specific protease 6)	rs7770824_A
SEN6 (Sentrin-specific protease 6)	rs3798461_A
SEN7 (Sentrin-specific protease 7)	rs2553419_C
SEN7 (Sentrin-specific protease 7)	rs9870022_G
SEN7 (Sentrin-specific protease 7)	rs939443_A
SEN7 (Sentrin-specific protease 7)	rs2553427_G
SEN7 (Sentrin-specific protease 7)	rs11710016_T
SEN7 (Sentrin-specific protease 7)	rs6809436_G
SUMO1 (Small ubiquitin-related modifier 1)	rs6709162_T
SUMO1 (Small ubiquitin-related modifier 1)	rs6761234_G

Zu den aus der Literaturrecherche ermittelten Gene kommen noch die Gene *Apolipoprotein E (APOE)*, *Catechol-O-Methyltransferase (COMT)* und *Progranulin (GRN) als Co-Variaten* hinzu, da von diesen Genen bekannt ist, dass sie einen Einfluss auf die Kognition bei Parkinson haben.

Paul et al. haben in ihrer Arbeit gezeigt, dass *MAPT*-H1 Haplotyp-, APOE4- und womöglich auch *COMT*-Met/Met-Träger eine schnellere jährliche kognitive Verschlechterung vorweisen. (Paul KC, 2016)

In der Arbeit von Cooper et al. beschreiben die Autoren eine Erhöhung der Progranulin-mRNA-Level bei Patienten mit Alzheimer oder leichter kognitiver Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe auf Basis von Microarray-Analysen. Aus diesen Beobachtungen folgte, dass mögliche genetische Mutationen des Progranulin-Gens *GRN* einen Einfluss auf dessen Expressionslevel haben könnten. (Cooper YA, 2018)

Für *APOE* wurde der Haplotyp anhand der Varianten rs429358 und rs7412 bestimmt. Für *MAPT* wurde der Haplotyp anhand der Variante rs1052587_C bestimmt.

Tabelle 2: APOE-Haplotyp-Bestimmung anhand der Varianten rs429358 und rs7412

	Allel-Ausprägung					
rs429358	CC	CT	TT	CT	TT	TT
rs7412	CC	CC	CC	CT	CT	TT
Haplotyp:	E4/E4	E3/E4	E3/E3	E2/E4	E2/E3	E2/E2

Für die Auswertung wurden die APOE-Haplotypen nach Anzahl vorhandener E4-Allele definiert. „0x APOE4“ = E3/E3, E2/E3 oder E2/E2; „1x APOE4“ = E3/E4 oder E2/E4; „2x APOE4“ = E4/E4.

Die genetischen Daten in dieser Arbeit wurden wie folgt pro Variante codiert: 0 = homozygot A1 (häufig), 1 = heterozygot A1/A2, 2 = homozygot A2 (Veränderung/Mutation). Hierbei steht A für Allel.

2.6 Software

2.6.1 gPLINK

Die Qualitätskontrolle der NeuroChip-Daten erfolgte mit der Software PLINK v1.9. Probanden und ihre Messdaten wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen, wenn folgende Qualitätsmerkmale nicht erfüllt wurden. Zum Ausschluss führten eine niedrige Call Rate (<95%), Abweichungen in der Heterozygotität ($F >$ oder < 4 Standardabweichung vom Mittelwert), diskrepante Geschlechterangabe sowie Verwandte (bis zum 3. Grad, nachweisbar durch einen PI_HAT-Wert von $> 0,1$). Des Weiteren wurden Probanden ausgeschlossen, wenn ihre genetische Herkunft von der europäischen Referenz-Population abwich ($>$ oder < 6 Standardabweichungen vom Mittelwert der ersten vier Hauptkomponenten der HapMap CEU Individuen). Zusätzlich wurden Varianten bei einer niedrigen Call Rate (<95%), einer MAF von $< 0,05$ und einer Abweichung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium (p -Wert $< 10^{-7}$) ausgeschlossen. (Chang CC, 2015)

2.6.2 IBM SPSS

Für die statistische Auswertung wurde die Software IBM® SPSS® Statistics 26.0 für Windows verwendet (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

2.7 Statistische Auswertung

Die klinischen und demographischen Daten dieser Arbeit stammen aus der Datenbank des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung in Tübingen.

Der verwendete Datensatz enthält Informationen zum Patienten in Form von einer pseudonymisierten Patienten ID, Geschlecht (männlich, weiblich), Datum der Erstmanifestation und Patientenalter bei Symptombeginn. Des Weiteren befinden sich in den Rohdaten longitudinale Daten von bis zu 6 Messzeitpunkten. Diese enthalten Untersuchungsdatum, Alter des Patienten

zum Messzeitpunkt, die klinische Erfassung der Symptomatik in Form von verschiedenen Skalenwerten (HY-Skala, UPDRS III, MoCA, BDI), je ein Status bezüglich Posturale Instabilität und kognitive Beeinträchtigung sowie die Liquor-Daten zu Gesamt-Tau (hTau), Phospho-Tau (pTau), Amyloid-Beta (Amyloid-Beta-42) und genetische Daten zu ausgewählten Genen (basierend auf der Literaturrecherche).

Für die Patientengruppe PDnewCI wurden zusätzlich die Variablen „Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung“ und „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung“ bestimmt.

Aus den zur Verfügung stehenden Patienten wurden drei Kohorten gebildet und analysiert. Die erste Kohorte besteht aus allen Patienten mit vollständigen klinischen und genetischen Daten (n = 743). Die zweite Kohorte besteht aus einer Untergruppe der ersten Kohorte und bildete sich unter der Bedingung, dass longitudinale MoCA-Werte mit einem Abstand von mindestens einem Jahr zueinander erhoben wurden (n = 430). Die dritte Kohorte umfasst alle Patienten mit vollständigen klinischen Daten, Liquor-Daten und genetischen Daten (n = 328).

Kategorielle Variablen („Geschlecht“, genetische SNP Verteilung) wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test analysiert.

Durch die Verwendung von Kreuztabellen und des Pearson-Chi-Quadrat-Tests wurde die APOE-Haplotyp- und MAPT-Haplotyp-Verteilung in den verschiedenen Patientengruppen (PDND, PDnewCI und PDCI) berechnet.

Für metrische Variablen („Alter“, „Krankheitsdauer“, „HY-Skala“, „UPDRS III“, „BDI“, „Abeta42 pg/ml (Liquor)“, „hTau pg/ml (Liquor)“ und „pTau pg/ml (Liquor)“) wurde der Gruppenvergleich mittels ANOVA (engl. Analysis of Variance) durchgeführt. Für einige Variablen wurden die p-Werte über eine univariante Varianzanalyse in Abhängigkeit von Alter (Baseline) und Krankheitsdauer (Baseline) korrigiert (ANCOVA). Die Korrektur ist durch ein hochgestelltes A hinter dem p-Wert in den Tabellen gekennzeichnet. Analysen

dieser Art in Abhängigkeit vom Altersbeginn der Erkrankung als Covariate werden mit einem hochgestellten B hinter dem p-Wert gekennzeichnet.

Für kategoriale Variablen wurde der Gruppenvergleich mittels Fisher-Test durchgeführt.

Signifikanzen werden in den Ergebnissen zwischen den Gruppen wie folgt angegeben: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. Eine hochgestellte Zahl nach den Sternchen kennzeichnet welche Gruppen miteinander verglichen wurden.

Unterschiede in den Gruppen wurden als signifikant gewertet, wenn ein p-Wert von $\leq 0,05$ errechnet wurde.

3. Ergebnisse

3.1 Literaturrecherche

Aus der Literaturrecherche und in Anlehnung an die Pathway-Darstellungen des Weizmann Institute of Science und von Salomonis et al., ergab sich folgender Pathway für Tau, der das weitere Vorgehen dieser Arbeit bestimmt hat.

(Weizmann Institute of Science, 2020) (Salomonis N, 2019)

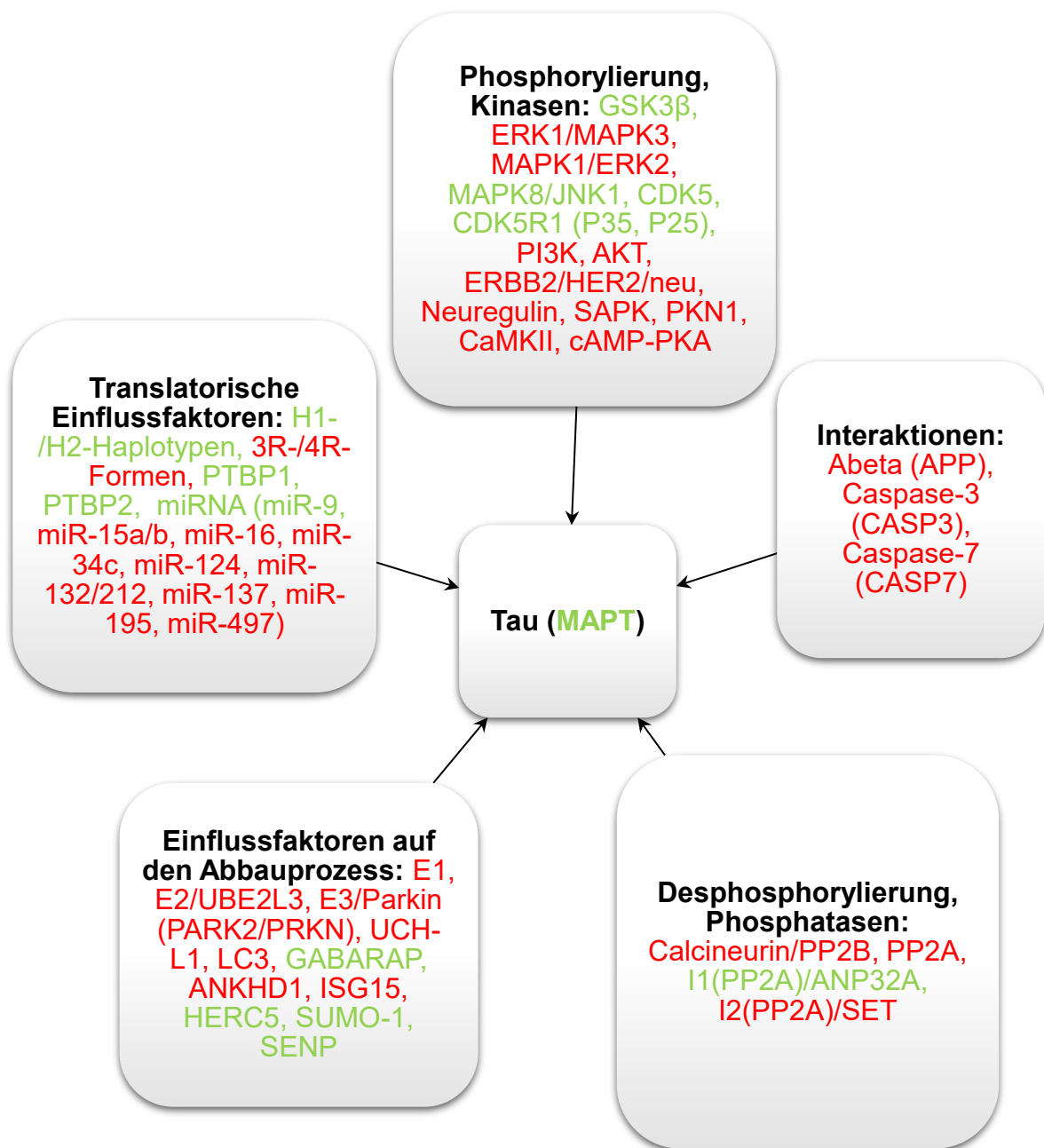


Abbildung 2: Grobe Übersicht über den Tau-Pathway nach der Literaturrecherche

Abbildung 2 zeigt eine Übersicht der initialen Literaturrecherche. Die Gene in roter Schrift sind durch die Auswahlsschritte (siehe 2.5 Genetische Analysen) ausgeschieden und wurden nicht weiter untersucht. Die grün hinterlegten Gene wurden in die Regressionsanalysen einbezogen.

3.2 Klinische Kohorte

3.2.1 Demographische und klinische Daten der gesamten Kohorte

Tabelle 3: Demografische Daten der gesamten Kohorte zu den drei definierten Patientengruppen

	Gesamt n=743	PDND n=323	PDnewCI n=84	PDCI n=336	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	472 (63,4)	188 (58,2)	56 (66,7)	224 (67,6)	,036
Alter zu Beginn der Parkinson-Erkrankung [Jahre]	60,07 ± 10,46	57,16 ± 10,33 ***1,2	61,91 ± 9,49 ***1	62,41 ± 10,16 ***2	<0,001
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	66,00 ± 9,63	62,28 ± 9,51 ***1,2	67,70 ± 8,55 ***1	69,16 ± 8,73 ***2	<0,001
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	5,93 ± 5,17	5,11 ± 4,82 ***1	5,83 ± 5,33	6,74 ± 5,34 ***1	<0,001
HY-Skala (Baseline)	2,12 ± 0,75 (n=737/743)	1,92 ± 0,68 (n=320/323) ***1	2,11 ± 0,66 (n=83/84)	2,32 ± 0,78 (n=334/336) ***1	<0,001 ^A
UPDRS III (Baseline)	24,77 ± 11,92 (n=498/743)	22,85 ± 10,53 (n=220/323) *1	24,06 ± 10,63 (n=66/84)	26,98 ± 13,26 (n=212/336) *1	<0,001 ^A
Erster MoCA-Wert (0-30)	24,32 ± 4,38	27,53 ± 1,31 ***1	27,04 ± 1,20 ***2	20,56 ± 3,82 ***1,2	<0,001 ^A
Letzter MoCA-Wert (0-30)	23,79 ± 5,10	27,67 ± 1,39 ***1,2	21,51 ± 3,77 ***1	20,63 ± 5,05 ***2	<0,001 ^A
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,45 ± 5,76	7,74 ± 5,50 ***1 *2	10,20 ± 5,78 ***1 *2,3	8,69 ± 5,90 *2,3	,001
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	68,55 ± 9,41	64,93 ± 9,37 ***1,2	72,08 ± 8,62 ***1	71,14 ± 8,42 ***2	<0,001
BDI (Baseline)	9,08 ± 7,19 (n=241/743)	8,42 ± 6,72 (n=115/323)	7,71 ± 4,91 (n=34/84)	10,42 ± 8,23 (n=92/336)	,108 ^A
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	-	-	70,85 ± 8,49	-	-
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	-	-	8,96 ± 5,56	6,77 ± 5,34	<0,001 ^B
APOE4 Haplotyp; n(%)					,598
0x APOE4	563 (75,8)	244 (75,5)	62 (73,8)	257 (76,5)	
1x APOE4	167 (22,5)	76 (23,5)	20 (23,8)	71 (21,1)	
2x APOE4	13 (1,7)	3 (0,9)	2 (2,4)	8 (2,4)	
MAPT rs63750072_G					,395
Allel 0 (%)	658 (88,6)	291 (90,1)	71 (84,5)	296 (88,1)	
Allel 1 (%)	79 (10,6)	30 (9,3)	13 (15,5)	36 (10,7)	
Allel 2 (%)	6 (0,8)	2 (0,6)	0 (0)	4 (1,2)	
MAPT-Haplotyp; n(%)					,757
H1/H1	512 (68,9)	225 (69,7)	59 (70,2)	228 (67,9)	
H1/H2	210 (28,3)	90 (27,9)	21 (25)	99 (29,5)	
H2/H2	21 (2,8)	8 (2,5)	4 (4,8)	9 (2,7)	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben.

Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt.

Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A = ANCOVA mit Korrektur in Abhängigkeit von Alter (Baseline) und Krankheitsdauer (Baseline), B = ANCOVA mit Korrektur in Abhängigkeit vom Altersbeginn der Parkinson-Erkrankung, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar, PDND = Parkinson-Erkrankte ohne kognitive Beeinträchtigung (1. und letzter MoCA-Wert ≥ 26), PDnewCI = Parkinson-Erkrankte mit neu entwickelter kognitiver Beeinträchtigung (im Verlauf MoCA-Wert-Veränderung von initial ≥ 26 zu ≤ 25) und PDCI = Parkinson-Erkrankte mit kognitiver Beeinträchtigung (1. MoCA-Wert ≤ 25). CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. *MAPT*-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C.

Von den eingeschlossenen 743 Patienten wurden 323 Patienten (58,2% Männer) der Gruppe Parkinson-Erkrankte ohne kognitive Beeinträchtigung (PDND), 84 Patienten (66,7% Männer) der Gruppe Parkinson-Erkrankte mit neu entwickelter kognitiver Beeinträchtigung (PDnewCI) und 336 Patienten (67,6% Männer) der Gruppe Parkinson-Erkrankte mit zu Beginn vorhandener kognitiven Beeinträchtigungen (PDCI) zugeordnet.

Die Patienten in der Gruppe PDND waren bei der Diagnosestellung im Durchschnitt 57 Jahre alt. Im Vergleich dazu lag der Altersdurchschnitt in den Gruppen der PDnewCI und der PDCI bei 62 Jahren (p -Wert $< 0,001$). Die Gruppe PDND ist, im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen, zu Beginn der Symptome deutlich jünger. Im Intergruppenvergleich zeigt sich jeweils eine deutliche Signifikanz der beiden Gruppen zur PDND-Gruppe (p -Wert $\leq 0,001$).

Ebenso hat diese Patientengruppe eine niedrigere HY-Skala (1,9 vs. 2,1 vs. 2,3; p -Wert $< 0,001^A$) und einen niedrigeren UPDRS-III-Wert (22,9 vs. 24,1 vs. 27; p -Wert $< 0,001^A$) zu Beginn der Studie. Diese Werte haben sich auch in einer weiteren Analyse zwischen PDND und PDCI als signifikant erwiesen (HY-Skala p -Wert $\leq 0,001$, UPDRS-III p -Wert $\leq 0,05$).

Die Gruppen PDND und PDnewCI weisen im Vergleich zur PDCI-Gruppe zu Beginn des Studienverlaufs einen deutlichen besseren MoCA-Wert auf (27,5 vs. 27,0 vs. 20,6; p -Wert $< 0,001^A$). In einer anschließenden Analyse zwischen diesen beiden Gruppen fällt der Vergleich der MoCA-Werte weiterhin signifikant aus (p -Wert $\leq 0,001$). Im Verlauf zeigt sich ein signifikanter Unterschied

zwischen den letzten MoCA-Werten der Gruppen zueinander (27,7 vs. 21,5 vs. 20,6; p-Wert <0,001^A). Wobei im Intergruppenvergleich die PDND-Gruppe jeweils zu den anderen beiden Gruppen weiterhin signifikante Unterschiede aufweist (p-Wert \leq 0,001).

Die Geschlechterverteilung (p-Wert ,036) sowie die Werte des BDI (p-Wert ,108^A) weisen keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen auf. Der BDI weist mit einem Wertebereich von $9,1 \pm 7$ auf keine bis leichte Depressionen in der Gesamtpopulation hin.

Eine Berechnung des Altersbeginns der neu entwickelten kognitiven Einschränkungen ließ sich nur für die Gruppe der Patienten berechnen, welche zu Beginn keine kognitiven Einschränkungen nachwiesen (PDnewCI). Durchschnittlich ist hier eine kognitive Einschränkung (MoCA \leq 25) nach 9 Jahren (\pm 5,6 Jahre) mit einem durchschnittlichen Alter von 71 Jahren (\pm 8,5 Jahre) eingetreten.

Bei den APOE-Haplotypen lassen sich keine signifikanten Unterschiede (p-Wert ,598) in der Verteilung der Allele zwischen den Patientengruppen feststellen.

Auch für die *MAPT*-Variante rs63750072 (p-Wert ,395) und die Haplotyp-Verteilung von *MAPT* (p-Wert ,757) liegen keine signifikanten Unterschiede vor.

3.2.2 Demographische und klinische Daten der longitudinalen Kohorte mit mindestens 2 MoCA-Werten

Tabelle 4: Demografische Daten der longitudinalen Kohorte mit mindestens 2 MoCA-Werten zu den drei definierten Patientengruppen

	Gesamt n=430	PDND n=180	PDnewCI n=81	PDCI n=169	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	276 (64,2)	105 (58,3)	54 (66,7)	117 (69,2)	,092
Alter zu Beginn der Parkinson-Erkrankung [Jahre]	59,38 ± 10,18	56,77 ± 10,08 ***1,2	61,99 ± 9,60 ***1	60,92 ± 9,97 ***2	<0,001
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	65,14 ± 9,27	61,43 ± 9,42 ***1,2	67,84 ± 8,55 ***1	67,80 ± 8,04 ***2	<0,001
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	5,77 ± 5,10	4,67 ± 4,37 ***1	5,90 ± 5,40	6,88 ± 5,45 ***1	<0,001
HY-Skala (Baseline)	2,09 ± 0,72 (n=427/430)	1,89 ± 0,65 (n=178/180) ***1	2,11 ± 0,68 (n=80/81)	2,30 ± 0,75 ***1	<0,001 ^A
UPDRS III (Baseline)	23,93 ± 11,68 (n=333/430)	22,24 ± 10,20 (n=139/180)	23,98 ± 10,70 (n=65/81)	25,73 ± 13,34 (n=129/169)	<0,001 ^A
Erster MoCA-Wert (0- 30)	25,20 ± 3,46	27,63 ± 1,33 ***1	27,07 ± 1,20 ***2	21,72 ± 2,78 ***1,2	<0,001 ^A
Letzter MoCA-Wert (0- 30)	24,26 ± 4,95	27,84 ± 1,43 ***1,2	21,51 ± 3,83 ***1	21,75 ± 5,45 ***2	<0,001 ^A
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	10,04 ± 5,60	9,33 ± 5,18	10,40 ± 5,78	10,63 ± 5,88	,076
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	69,46 ± 8,85	66,11 ± 9,08 ***1,2	72,35 ± 8,54 ***1	71,63 ± 7,53 ***2	<0,001
BDI (Baseline)	8,80 ± 6,87 (n=167/430)	8,46 ± 7,21 (n=72/180)	7,59 ± 5,03 (n=32/81)	9,79 ± 7,24 (n=63/169)	,399 ^A
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	-	-	71,06 ± 8,43	-	-
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	-	-	9,11 ± 5,58	6,88 ± 5,45	<0,001 ^B
APOE4 Haplotyp; n(%)					,402
0x APOE4	325 (75,6)	136 (75,6)	60 (74,1)	129 (76,3)	
1x APOE4	101 (23,5)	44 (24,4)	19 (23,5)	38 (22,5)	
2x APOE4	4 (0,9)	0 (0)	2 (2,5)	2 (1,2)	
MAPT rs63750072_G					,295
Allel 0 (%)	383 (89,1)	164 (91,1)	68 (84)	151 (89,3)	
Allel 1 (%)	44 (10,2)	15 (8,3)	13 (16)	16 (9,5)	
Allel 2 (%)	3 (0,7)	1 (0,6)	0 (0)	2 (1,2)	
MAPT-Haplotyp; n(%)					,545
H1/H1	297 (69,1)	129 (71,7)	57 (70,4)	111 (65,7)	
H1/H2	120 (27,9)	47 (26,1)	20 (24,7)	53 (31,4)	
H2/H2	13 (3,0)	4 (2,2)	4 (4,9)	5 (3,0)	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben.

Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt.

Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die

verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A = ANCOVA mit Korrektur in Abhängigkeit von Alter (Baseline) und Krankheitsdauer (Baseline), B = ANCOVA mit Korrektur in Abhängigkeit vom Altersbeginn der Parkinson-Erkrankung, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar, PDND = Parkinson-Erkrankte ohne kognitive Beeinträchtigung (1. und letzter MoCA-Wert ≥ 26), PDnewCI = Parkinson-Erkrankte mit neu entwickelter kognitiver Beeinträchtigung (im Verlauf MoCA-Wert-Veränderung von initial ≥ 26 zu ≤ 25) und PDCI = Parkinson-Erkrankte mit kognitiver Beeinträchtigung (1. MoCA-Wert ≤ 25). CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. *MAPT*-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C.

Von den eingeschlossenen 743 Patienten lagen für 430 Patienten MoCA-Werte zu zwei Zeitpunkten mit einem zeitlichen Abstand von einem Jahr vor. Aus diesen Patienten ließ sich unter dieser Bedingung die longitudinale Kohorte für weitere Regressionen definieren.

Von den 430 Patienten waren 276 Patienten (64,2%) männlichen Geschlechts. 180 Patienten (58,3% Männer) konnten der Gruppe Parkinson-Erkrankte ohne kognitive Beeinträchtigung (PDND), 81 Patienten (66,7% Männer) der Gruppe Parkinson-Erkrankte mit neu entwickelter kognitiver Beeinträchtigung (PDnewCI) und 169 Patienten (69,2% Männer) der Gruppe Parkinson-Erkrankte mit zu Beginn vorhandener kognitiven Beeinträchtigungen (PDCI) zugeordnet werden.

Das Patientenalter bei Diagnosestellung unterscheidet sich zwischen den Gruppen (p-Wert $< 0,001$) mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren (PDND), 62 Jahren (PDnewCI) und 61 Jahren (PDCI). Hierbei zeigte sich im Intergruppenvergleich eine deutliche Signifikanz p-Wert $\leq 0,001$ zwischen der PDND-Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Patientengruppen.

Des Weiteren zeigten sich für die PDND-Patientengruppe zu Beginn der Studie (Baseline) eine niedrigere HY-Skala (1,9 vs. 2,1 vs. 2,3; p-Wert $< 0,001^A$) und ein niedrigerer UPDRS-III-Wert (22,2 vs. 24,0 vs. 25,7; p-Wert $< 0,001^A$) im Vergleich zur PDnewCI- und PDCI-Gruppe. Im Intergruppenvergleich zeigte sich weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen der PDND- und der PDCI-Gruppe in Bezug auf die HY-Skala (p-Wert $\leq 0,001$)

Die erhobenen MoCA-Werte (Erster MoCA-Wert: 27,6 vs. 27,1 vs. 21,7; Letzter MoCA-Wert: 27,8 vs. 21,5 vs. 21,8) zeigen sich im Gruppen- (jeweils p-Wert $<0,001^A$) sowie Intergruppenvergleich signifikant unterschiedlich. Im Intergruppenvergleich zeigten sich die erstmalig erhobenen MoCA-Werte der Gruppen PDND und PDnewCI im Vergleich zur PDCI-Gruppe signifikant (p-Wert $\leq 0,001$). Bei Betrachtung der zuletzt erhobenen MoCA-Werte unterscheidet sich die PDND-Gruppe von den anderen beiden Gruppen signifikant (p-Wert $\leq 0,001$).

Keine signifikanten Unterschiede konnten zwischen den drei Gruppen in Bezug auf die Geschlechterverteilung (p-Wert ,092) oder BDI-Werte (p-Wert ,399 ^A) festgestellt werden. In der Gesamtpopulation liegt der BDI in einem Wertebereich von $8,8 \pm 6,9$ und steht für keine bis leicht vorhandene Depression dieser Population.

Für die Gruppe der Parkinson-Patienten mit Entwicklung einer kognitiven Einschränkung im Beobachtungsverlauf (PDnewCI) konnte ein durchschnittlicher Altersbeginn der kognitiven Einschränkung (MoCA ≤ 25) mit 71 Jahren ($\pm 8,4$ Jahre) nach einem Intervall von 9 Jahren ($\pm 5,6$ Jahre) berechnet werden.

In Bezug auf die genetischen Informationen der APOE-Haplotypen (p-Wert ,402), *MAPT*-Variante rs63750072 (p-Wert ,295) und -Haplotyp-Verteilung (p-Wert ,545) lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen feststellen.

3.2.3 Regressions- und genetische Analysen

In den Regressionen der klinischen Kohorten und den ausgewählten Varianten aus

Tabelle 1 konnten mit den Covariaten Krankheitsdauer (Baseline) und Alter (Baseline) folgende Varianten mit Einfluss auf unterschiedliche klinische Parameter ermittelt werden.

Tabelle 5: Signifikante Ergebnisse aus den Regressions- und genetischen Analysen für die klinischen Kohorten

Analysierte Kohorte/Gruppe	Klinischer Parameter	Variante	Beta	p-Wert
Gesamte Kohorte	Erster MoCA-Wert	rs72886856_A SEN6 (Sentrin-specific protease 6)	-,078	,034
Gesamte Kohorte	Erster MoCA-Wert	rs1881740_A MAPK8 (Mitogen-activated protein kinase 8)	-,107	,048
Longitudinale Kohorte	Letzter MoCA-Wert	rs4585264_A HERC5 (E3 ISG15--protein ligase HERC5)	,135	,015
PDnewCI-Gruppe	Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung	rs4585264_A HERC5 (E3 ISG15--protein ligase HERC5)	-,140	,029

Mit Hilfe der Regressionsanalysen wurden Varianten der Gene *HERC5*, *MAPK8* und *SEN6* ermittelt, welche einen Einfluss auf unterschiedliche klinische Parameter mit Bezug zur Kognition haben. Es folgt anschließend die Vorstellung der einzelnen Gene, mit einer kurzen Zusammenfassung aus der Einleitung und der Vorstellung der Varianten in Bezug auf Allelverteilung und Charakterisierung.

3.2.3.1 *HERC5* rs4585264_A

Die Variante rs4585264 der Ligase *HERC5*, welche eine Funktion bei der ISGylierung von Parkin und damit Beteiligung an der Ubiquitinierung defekter Proteine wie zum Beispiel akkumuliertes Tau inne hat, zeigt eine Signifikanz (p-Wert 0,15; Beta ,135) in der Regression der longitudinalen Kohorte mit mindestens zwei MoCA-Erhebungszeitpunkten in einem Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr in Bezug zum klinischen Parameter „Letzter MoCA-Wert“. Zusätzlich zeigte sich diese Variante in der Regression der gesamten

PDnewCI-Gruppe auf den klinischen Parameter „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung“ signifikant (p-Wert 0,29; Beta -,140). Eine Veränderung der Variante rs4585264 ist in der longitudinalen Kohorte mit höheren letzten MoCA-Werten assoziiert. In der gesamten PDnewCI-Gruppe ist eine Veränderung der Variante rs4585264 mit einem kürzeren Intervall bis zum Eintreten einer kognitiven Beeinträchtigung assoziiert.

Tabelle 6: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante HERC5 rs4585264_A aus den Regressionen a) longitudinale Kohorte mit min. zwei MoCA-Werten in einem Abstand von einem Jahr zueinander und Einfluss auf den Parameter „Letzter MoCA-Wert“ und b) gesamte PDnewCI-Gruppe und dem Einfluss auf den klinischen Parameter „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung“

rs4585264_A HERC5	A1/A1 n=416	A1/A2 n=316	A2/A2 n=73	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	258 (62,0)	196 (62,0)	52 (71,2)	,299
Alter zu Beginn der Parkinson-Erkrankung [Jahre]	59,79 ± 10,16	59,54 ± 10,98	61,82 ± 10,13	,240
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	65,63 ± 9,90	65,72 ± 10,09	67,89 ± 9,43	,188
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	6,08 ± 6,02	6,17 ± 5,48	6,03 ± 4,82	,972
HY-Skala (Baseline)	2,12 ± 0,89 (n=410/416)	2,12 ± 0,78	2,25 ± 0,78	,490
UPDRS III (Baseline)	24,57 ± 11,39 (n=263/416)	24,25 ± 12,51 (n=200/316)	26,75 ± 12,13 (n=51/73)	,403
Erster MoCA-Wert (0-30)	24,32 ± 4,55 (n=385/416)	24,48 ± 4,08 (n=287/316)	23,72 ± 4,62 (n=71/73)	,426
Letzter MoCA-Wert (0-30)	23,59 ± 5,13 (n=385/416)	23,96 ± 5,00 (n=287/316)	24,20 ± 4,96 (n=71/73)	,503
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,29 ± 5,64 (n=385/416)	8,60 ± 6,01 (n=287/316)	8,73 ± 5,43 (n=71/73)	,720
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	68,20 ± 9,34 (n=385/416)	68,50 ± 9,61 (n=287/316)	70,63 ± 8,81 (n=71/73)	,133
BDI (Baseline)	8,69 ± 6,64 (n=131/416)	9,68 ± 8,02 (n=85/316)	9,28 ± 6,86 (n=29/73)	,608
Liquor Abeta42 [pg/ml] (Baseline)	669,33 ± 278,08 (n=171/416)	695,12 ± 274,67 (n=129/316)	749,39 ± 241,45 (n=28/73)	,322
Liquor htau [pg/ml] (Baseline)	237,25 ± 143,35 (n=171/416)	254,45 ± 159,89 (n=129/316)	248,50 ± 111,90 (n=28/73)	,603
Liquor ptau [pg/ml] (Baseline)	39,95 ± 19,52 (n=171/416)	44,57 ± 19,96 (n=129/316)	40,71 ± 14,91 (n=28/73)	,118
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	70,59 ± 8,62 (n=49/416)	71,79 ± 7,76 (n=29/316)	68,33 ± 11,43 (n=6/73)	,633

rs4585264_A HERC5	A1/A1 n=416	A1/A2 n=316	A2/A2 n=73	p-Wert
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	7,36 ± 5,33 (n=385/416)	7,48 ± 5,73 (n=287/316)	7,72 ± 5,20 (n=71/73)	,867
APOE4 Haplotyp; n(%)				,214
0x APOE4	325 (78,1)	228 (72,2)	59 (80,8)	
1x APOE4	86 (20,7)	81 (25,6)	12 (16,4)	
2x APOE4	5 (1,2)	7 (2,2)	2 (2,7)	
MAPT rs63750072_G				,607
Allel 0 (%)	371 (89,2)	277 (87,7)	66 (90,4)	
Allel 1 (%)	41 (9,9)	38 (12,0)	6 (8,2)	
Allel 2 (%)	4 (1,0)	1 (0,3)	1 (1,4)	
MAPT-Haplotyp; n(%)				,679
H1/H1	286 (68,8)	222 (70,3)	49 (67,1)	
H1/H2	115 (27,6)	87 (27,5)	23 (31,5)	
H2/H2	15 (3,6)	7 (2,2)	1 (1,4)	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben.

Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt.

Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar. CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. MAPT-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C. Hinweis zu Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]: Es liegen Werte für die gesamte Kohorte (n = 743) vor, da wir davon ausgehen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet, an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet.

Bei der Allelverteilung der Variante rs4585264_A zeigt sich eine deutlich seltenere Ausprägung der homozygoten A2-Allel-Kombination mit n = 73 im Vergleich zur Ausprägung A1/A1 (n = 416) und der heterozygoten Ausprägung (n = 316).

Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich ein nicht signifikanter (p-Wert ,299) größerer Anteil an männlichen Patienten (71%) mit der selteneren homozygoten A2-Ausprägung im Vergleich zu den anderen Allel-Kombinationen (jeweils 62% Männer).

Das durchschnittliche Alter zu Beginn der Erkrankung liegt zwischen 60 (A1/A1 und A1/A2) und 62 (A2/A2) Jahren ohne signifikanten Unterschied zwischen den Allel-Ausprägungen (p-Wert ,240).

Die weiteren klinischen Parameter HY-Skala (p-Wert ,490), UPDRS-III (p-Wert ,403), BDI (p-Wert ,608) und genetischen Parameter APOE-Haplotypen (p-Wert ,214), *MAPT*-Variante rs63750072 (p-Wert ,607) und *MAPT*-Haplotypen (p-Wert ,679) weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den möglichen Allel-Ausprägungen auf. Tendenziell zeigten sich in der homozygoten A2-Gruppe leichtgradig höhere UPDRS-III-Werte (24,6 vs. 24,3 vs. 26,8) und in der homozygoten A1-Gruppe leichtgradig niedrigere BDI-Werte (8,7 vs. 9,7 vs. 9,3).

Zwischen den zuerst und zuletzt gemessenen MoCA-Werten liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Allel-Ausprägungen vor (p-Wert ,426 bzw. ,503). Bei den zuerst gemessenen MoCA-Werten zeigen sich nur diskrete Unterschiede zwischen den verschiedenen Allel-Ausprägungen (24,3 vs. 24,5 vs. 23,7). In Bezug auf die zuletzt gemessenen MoCA-Werte bestehen ebenfalls diskrete nicht signifikante Unterschiede (23,6 vs. 24,0 vs. 24,2).

In Bezug auf die Liquor-Daten lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Es zeigt sich ein Trend bei der homozygoten A2-Population mit im Vergleich höheren Amyloid-Beta-42-Leveln (669,3 pg/ml vs. 695,1 pg/ml vs. 749,4 pg/ml, p-Wert ,322) im Liquor. Die hTau- und p-Tau-Level zeigen sich bei der heterozygoten Ausprägung (hTau 254,5 pg/ml; pTau 44,6 pg/ml) im Vergleich zu den homozygoten Ausprägungen (hTau 237,3 pg/ml bzw. 248,5 pg/ml; pTau 40,0 pg/ml bzw. 40,7 pg/ml) tendenziell höher (hTau-p-Wert ,603; pTau-p-Wert ,118).

Die Parameter „Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ und „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ weisen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Allelen auf (p-Wert ,633 bzw. ,867).

In Bezug auf die Aufteilung der PDnewCI-Gruppe auf die Allelverteilungen zeigt sich mit 49/84 Patienten eine stärkere Präsentation des homozygoten A1-Allels (vs. 29/84 Patienten mit A1/A2 und 6/84 Patienten mit A2/A2-Ausprägung).

Das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung in Jahre kann unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Werte betrachtet werden.

Hierbei liegen Werte für die gesamte Kohorte ($n = 743$) vor, da wir davon ausgehen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet, an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet.

Von den 416 Patienten mit einem Genotyp A1/A1 entwickelten 385 Patienten (92,6%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,36 Jahren. Analog dazu entwickelten von den 316 Patienten mit einem Genotyp A1/A2 287 Patienten (90,8%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,48 Jahren. 71 Patienten (97,3%) der 73 Patienten mit einem Genotyp A2/A2 entwickelten eine kognitive Beeinträchtigung mit einem durchschnittlichen Intervall von 7,72 Jahren.

3.2.3.2 *MAPK8 rs1881740_A*

Die MAP-Kinase MAPK8/JNK1 scheint an der Hyperphosphorylierungen von Tau beteiligt zu sein. Die Variante rs1881740_A zeigte sich mit signifikantem Einfluss (p -Wert 0,48; Beta -,107) in der Regression der klinischen Kohorte auf den Parameter „Erster MoCA-Wert“. Eine Veränderung der Variante rs1881740 ist in der gesamten Kohorte mit niedrigeren ersten MoCA-Werten assoziiert.

Tabelle 7: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante MAPK8 rs1881740_A aus der Regression gesamten Kohorte und Einfluss auf den Parameter „Erster MoCA-Wert“

rs1881740_A MAPK8	A1/A1 n=470	A1/A2 n=301	A2/A2 n=34	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	286 (60,9)	194 (64,5)	26 (76,5)	,147
Alter zu Beginn der Parkinson- Erkrankung [Jahre]	60,41 ± 10,65	58,93 ± 10,05	60,88 ± 11,71	,134
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	66,47 ± 9,80 *	64,75 ± 10,03 *	67,32 ± 10,45	,044
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	6,03 ± 5,36	6,19 ± 6,22	6,50 ± 5,79	,861
HY-Skala (Baseline)	2,11 ± 0,78 (n=466/470)	2,18 ± 0,92 (n=299/301)	2,09 ± 0,79	,440
UPDRS III (Baseline)	23,79 ± 11,53 (n=296/470)	25,81 ± 11,86 (n=196/301)	26,23 ± 16,20 (n=22/34)	,150
Erster MoCA-Wert (0- 30)	24,37 ± 4,32 (n=436/470)	24,36 ± 4,44 (n=275/301)	23,38 ± 4,76 (n=32/34)	,459
Letzter MoCA-Wert (0-30)	23,76 ± 5,09 (n=436/470)	23,87 ± 5,02 (n=275/301)	23,59 ± 5,19 (n=32/34)	,937
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,34 ± 5,81 (n=436/470)	8,54 ± 5,60 (n=275/301)	9,19 ± 6,57 (n=32/34)	,684
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA- Wertes [Jahre]	69,02 ± 9,33 (n=436/470)	67,61 ± 9,41 (n=275/301)	70,16 ± 10,09 (n=32/34)	,094
BDI (Baseline)	8,76 ± 7,08 (n=146/470)	9,72 ± 7,46 (n=90/301)	8,56 ± 5,20 (n=9/34)	,590
Liquor Abeta42 [pg/ml] (Baseline)	688,94 ± 273,16 (n=190/470)	679,91 ± 271,87 (n=124/301)	707,21 ± 321,15 (n=14/34)	,921
Liquor htau [pg/ml] (Baseline)	238,38 ± 140,57 (n=190/470)	256,56 ± 162,55 (n=124/301)	231,71 ± 93,69 (n=14/34)	,535
Liquor ptau [pg/ml] (Baseline)	41,08 ± 18,83 (n=190/470)	43,43 ± 20,81 (n=124/301)	37,86 ± 13,76 (n=14/34)	,428
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	71,90 ± 8,66 (n=50/470)	68,72 ± 7,87 (n=32/301)	78,50 ± 7,78 (n=2/34)	,110
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	7,32 ± 5,59 (n=436/470)	7,67 ± 5,32 (n=275/301)	7,09 ± 5,25 (n=32/34)	,665
APOE4 Haplotyp; n(%)				,044
0x APOE4	365 (77,7)	226 (75,1)	21 (61,8)	
1x APOE4	98 (20,9)	71 (23,6)	10 (29,4)	
2x APOE4	7 (1,5) *2	4 (1,3) *1	3 (8,8) *1,2	
MAPT rs63750072_G				,644
Allel 0 (%)	419 (89,1)	266 (88,4)	29 (85,3)	
Allel 1 (%)	48 (10,2)	33 (11,0)	4 (11,8)	
Allel 2 (%)	3 (0,6)	2 (0,7)	1 (2,9)	
MAPT-Haplotyp; n(%)				,313
H1/H1	332 (70,6)	201 (66,8)	24 (70,6)	
H1/H2	129 (27,4)	88 (29,2)	8 (23,5)	
H2/H2	9 (1,9)	12 (4,0)	2 (5,9)	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben.

Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt.

Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar. CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. *MAPT*-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C. *Hinweis zu Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]: Es liegen Werte für die gesamte Kohorte (n = 743) vor, da wir davon ausgehen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet, an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet.*

Die homozygote Ausprägung des Allels A2 zeigt sich bei der Variante rs1881740_A weniger dominant (n = 34) als die homozygote A1- (n = 470) oder die heterozygote Allel-Ausprägung (n = 301).

Der Anteil an männlichen Patienten ist mit 77% bei homozygoter A2-Ausprägung tendenziell höher als bei den anderen Ausprägungen (61% bzw. 65%). Es liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert ,147).

Das Durchschnittsalter des Krankheitsbeginns liegt vergleichbar unter den Ausprägungen zwischen 59 und 61 Jahren (60 Jahre vs. 59 Jahre vs. 61 Jahre; p-Wert ,134). Weitere klinische Parameter (HY-Skala, UPDRS-III, BDI) zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Allel-Ausprägungen (p-Wert ,440 bzw. ,150 bzw. ,590). Der durchschnittliche UPDRS-III-Wert der homozygoten A1-Patientengruppe ist leichtgradig niedriger (23,8 vs. 25,8 vs. 26,2) und der BDI-Wert der heterozygoten Patientengruppe diskret höher (8,8 vs. 9,7 vs. 8,6) im Vergleich zu den jeweiligen anderen Allel-Ausprägungen.

In Hinblick auf die APOE-Haplotypen zeigt sich in der Gruppe des homozygoten A2-Allels ein signifikanter Unterschied (p-Wert ,044) und ein signifikanter Intergruppenunterschied mit einem p-Wert $\leq 0,05$ jeweils zu den beiden anderen Allel-Ausprägungen. Hierbei weist die Gruppe des homozygoten A2-Allels ein vermehrtes Auftreten des E4-Haplotypes auf.

Die Ausprägungen der *MAPT*-Variante rs63750072 (p-Wert ,644) und die *MAPT*-Haplotypen (p-Wert ,313) sind ohne signifikanten Unterschied zwischen den möglichen Allel-Ausprägungen.

Bei Betrachtung der MoCA-Werte zeichnet sich kein signifikanter Unterschied ab (p-Wert ,459 bzw. ,937). Die ersten MoCA-Werte (24,4 vs. 24,4 vs. 23,4) sowie die letzten MoCA-Werte (23,8 vs. 23,9 vs. 23,6) der Population sind vergleichbar und im Intergruppenvergleich ohne signifikanten Unterschied, unabhängig vom Ergebnis der Regressionsanalyse.

Die Liquor-Daten zeigen keine signifikanten Unterschiede zueinander. Tendenziell liegen bei den Patienten mit homozygoter A2-Ausprägung höhere Amyloid-Beta-42-Level im Liquor vor (689,0 pg/ml vs. 680,0 pg/ml vs. 707,2 pg/ml; p-Wert ,921). In Bezug auf die hTau- (p-Wert ,535) und pTau-Level (p-Wert ,428) weisen die Patienten mit heterozygoter Allel-Ausprägung höhere Liquor-Werte auf (hTau 256,6 pg/ml; pTau 43,4 pg/ml). Im Vergleich dazu sind die Liquor-Werte der homozygoten Ausprägungen geringer (hTau 238,4 pg/ml bzw. 231,7 pg/ml; pTau 41,1 pg/ml bzw. 37,9 pg/ml).

Es liegt keine Signifikanz im Vergleich der Parameter „Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,110) und „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,665) vor. Die PDnewCI-Gruppe der klinischen Kohorte verteilt sich auf die Allel-Ausprägung mit Dominanz auf die homozygote A1-Ausprägung (n = 50/84 Patienten vs. 32/84 Patienten mit A1/A2 und 2/84 Patienten mit A2/A2-Ausprägung).

Das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung in Jahre kann unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Werte, wie unter 3.2.3.1 HERC5 rs4585264_A beschrieben, betrachtet werden.

Von den 470 Patienten mit einem Genotyp A1/A1 entwickelten 436 Patienten (92,8%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,32 Jahren. Analog dazu entwickelten von den 301 Patienten mit einem Genotyp A1/A2 275 Patienten (91,4%) eine kognitive Beeinträchtigung mit

einem Intervall von durchschnittlich 7,67 Jahren. 32 Patienten (94,1%) der 34 Patienten mit einem Genotyp A2/A2 entwickelten eine kognitive Beeinträchtigung mit einem durchschnittlichen Intervall von 7,09 Jahren.

3.2.3.3 *SEN6 rs72886856_A*

SEN-Proteasen sind an der SUMOylierung und damit unter anderem an der Regulierung der Kinaseaktivitäten beteiligt. Die SUMOylierung ist ebenfalls ein Prozess zum Abbau von Tau. In der Regression der Klinischen Kohorte zeigte sich die Variante *rs72886856_A* mit einem signifikanten Einfluss auf den klinischen Parameter „Erster MoCA-Wert“ (p-Wert ,034; Beta -,078), dabei sind Veränderungen dieser Variante mit niedrigeren MoCA-Werten assoziiert.

Tabelle 8: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante SENP6 rs72886856_A aus der Regression gesamten Kohorte und Einfluss auf den Parameter „Erster MoCA-Wert“

rs72886856_A SENP6	A1/A1 n=724	A1/A2 n=78	A2/A2 n=1	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	457 (63,1)	48 (61,5)	0 (0)	,412
Alter zu Beginn der Parkinson- Erkrankung [Jahre]	59,80 ± 10,43	60,28 ± 11,10	65,00	,822
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	65,89 ± 9,88	65,32 ± 10,60	72,00	,736
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	6,23 ± 5,84	5,06 ± 4,27	6,00	,232
HY-Skala (Baseline)	2,15 ± 0,84 (n=719/724)	2,00 ± 0,78 (n=77/78)	2,00	,334
UPDRS III (Baseline)	24,71 ± 11,89 (n=462/724)	23,40 ± 11,41 (n=50/78)	33,00	,590
Erster MoCA-Wert (0- 30)	24,41 ± 4,33 (n=669/724)	23,62 ± 4,89 (n=71/78)	24,00	,356
Letzter MoCA-Wert (0-30)	23,84 ± 5,01 (n=669/724)	23,52 ± 5,48 (n=71/78)	23,00	,867
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,61 ± 5,79 (n=669/724)	6,94 ± 5,37 (n=71/78)	9,00	,067
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA- Wertes [Jahre]	68,53 ± 9,44 (n=669/724)	68,32 ± 9,24 (n=71/78)	74,00	,831
BDI (Baseline)	9,04 ± 7,15 (n=224/724)	9,81 ± 7,41 (n=21/78)	(n=0/1)	,639
Liquor Aβ42 [pg/ml] (Baseline)	678,31 ± 269,71 (n=294/724) *	776,41 ± 297,56 (n=32/78) *	234,00	,040
Liquor τ _{htau} [pg/ml] (Baseline)	239,51 ± 133,93 (n=294/724)	293,81 ± 239,83 (n=32/78)	290,00	,136
Liquor τ _{ptau} [pg/ml] (Baseline)	41,56 ± 19,15 (n=294/724)	43,69 ± 22,46 (n=32/78)	55,00	,670
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	71,07 ± 8,53 (n=75/724)	69,00 ± 8,34 (n=9/78)	(n=0/1)	,493
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	7,58 ± 5,49 (n=669/724)	6,17 ± 5,16 (n=71/78)	6,00	,113
APOE4 Haplotyp; n(%)				,448
0x APOE4	553 (76,4)	59 (75,6)	0 (0)	
1x APOE4	158 (21,8)	18 (23,1)	1 (100)	
2x APOE4	13 (1,8)	1 (1,3)	0 (0)	
MAPT rs63750072_G				,968
Allel 0 (%)	643 (88,8)	68 (87,2)	1 (100)	
Allel 1 (%)	76 (10,5)	9 (11,5)	0 (0)	
Allel 2 (%)	5 (0,7)	1 (1,3)	0 (0)	
MAPT-Haplotyp; n(%)				,031 Cave: ² nur 1 Wert!
H1/H1	506 (69,9)	49 (62,8)	0 (0)	
H1/H2	198 (27,3)	27 (34,6)	0 (0)	
H2/H2	20 (2,8) *1	2 (2,6) *2	1 (100) *1,2	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben. Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt. Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar. CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. *MAPT*-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C. *Hinweis zu Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]: Es liegen Werte für die gesamte Kohorte (n = 743) vor, da wir davon ausgehen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet, an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet.*

Die homozygote Allel-2-Ausprägung der Variante rs72886856_A ist nur bei einem Patienten vorhanden. Hier zeigt sich eine deutliche Dominanz der homozygoten A1-Ausprägung mit 724 Patienten mit einem deutlichen Abstand zur heterozygoten Ausprägung mit 78 Patienten. Ein nachfolgender Datenvergleich mit der homozygoten A2-Ausprägung ist auf Grund von der unterrepräsentierten Anzahl nicht zielführend.

Zwischen der homozygoten Allel-1-Population und der heterozygoten Population zeigen sich kaum geschlechtsspezifische (63% Männer zu 62% Männer; p-Wert ,412) oder altersspezifische Unterschiede (60 Jahre vs. 60 Jahre; p-Wert ,822) in Hinblick auf den Beginn der Parkinson-Erkrankung.

Auch die klinischen Parameter HY-Skala (p-Wert ,334), UPDRS-III (p-Wert 590), BDI (p-Wert ,639) und die MoCA-Werte (p-Wert ,356 bzw. ,867) zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Allel-Ausprägungen. Unter Ausschluss der homozygoten A2-Ausprägung zeigt sich eine diskrete MoCA-Wert-Differenz zwischen der homozygoten A1-Ausprägung und der heterozygoten Ausprägung von 24,4 zu 23,6 in Bezug auf die erste und 23,8 zu 23,5 in Bezug auf die letzte Datenerhebung.

Die Verteilung der APOE- (p-Wert ,448) und *MAPT*-Haplotypen (p-Wert ,031) sowie der *MAPT*-Variante rs63750072 (p-Wert ,968) ähneln sich. Ein signifikanter Unterschied der *MAPT*-Haplotypen zwischen den Allel-

Ausprägungen wird durch die unzureichende Datenmenge für die homozygote A2-Ausprägung suggeriert. Beim Intergruppenvergleich fällt die Signifikanz zwischen den jeweiligen dominanten Ausprägungen und der homozygoten A2-Ausprägung aus. Zwischen der Gruppe der homozygoten A1-Trägern und der heterozygoten Allel-Trägern existiert kein signifikanter Unterschied.

Bei den Liquor-Daten zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Intergruppenvergleich zwischen der homozygoten Allel-1- und der heterozygoten Allel-Ausprägung bei den Amyloid-Beta-42-Liquor-Leveln (678,3 pg/ml vs. 776,4 pg/ml; p-Wert $\leq 0,05$). Die Tau-Level sind bei der heterozygoten Allel-Ausprägung (hTau 293,8 pg/ml; pTau 43,7 pg/ml) tendenziell höher als bei der homozygoten A1-Ausprägung (hTau 239,5 pg/ml; pTau 41,6 pg/ml) (hTau-p-Wert ,136; pTau-p-Wert ,670).

Der klinische Parameter „Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,493) zeigt eine Tendenz zu einem früheren Altersbeginn bei der heterozygoten Ausprägung (69 Jahre) im Vergleich zur homozygoten A1-Ausprägung (71 Jahre). Ebenso zeigt sich dieser Trend beim „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,113). Die heterozygote Gruppe wies mit 6,2 Jahren ein kürzeres Intervall auf als die homozygote A1-Gruppe mit 7,6 Jahren. Die Aufteilung der PDnewCI-Gruppe auf die Allel-Ausprägungen ergibt, dass 75/84 Patienten eine homozygote A1-Allel-Ausprägung nachweisen und 9/84 Patienten eine heterozygote Allel-Ausprägung aufweisen. Kein Patient der PDnewCI-Gruppe hat eine homozygote A2-Ausprägung der Variante rs72886856_A.

Das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung in Jahre kann unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Werte, wie unter 3.2.3.1 HERC5 rs4585264_A beschrieben, betrachtet werden.

Von den 724 Patienten mit einem Genotyp A1/A1 entwickelten 689 Patienten (95,2%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,58 Jahren. Analog dazu entwickelten von den 78 Patienten mit einem Genotyp A1/A2 71 Patienten (91,0%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 6,17 Jahren.

3.3 CSF-Kohorte

3.3.1 Demographische und klinische Daten der CSF-Kohorte

Tabelle 9: Demografische Daten der CSF-Kohorte zu den drei definierten Patientengruppen

	Gesamt n=328	PDND n=140	PDnewCI n=36	PDCI n=140	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	210 (64)	85 (60,7)	22 (61,1)	95 (67,9)	,430
Alter zu Beginn der Parkinson-Erkrankung [Jahre]	59,86 ± 9,87	56,85 ± 9,24 **1 ***2	62,06 ± 9,79 **1	62,46 ± 9,40 ***2	<0,001
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	65,95 ± 10	61,97 ± 9,25 ***1,2	67,53 ± 8,65 ***1	69,77 ± 8,13 ***2	<0,001
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	6,41 ± 5,78	5,10 ± 4,34 ***1	5,56 ± 4,59 *2	7,31 ± 4,73 ***1 *2	<0,001
HY-Skala (Baseline)	2,24 ± 0,91	1,99 ± 0,64 *1	2,19 ± 0,71	2,39 ± 0,75 *1	<0,001 ^A
UPDRS III (Baseline)	25,39 ± 11,68 (n=299/328)	22,73 ± 9,96 (n=131/140) **1	25,43 ± 12,51 (n=35/36)	28,30 ± 12,60 (n=127/140) **1	<0,001 ^A
Erster MoCA-Wert (0- 30)	24,73 ± 4,24 (n=316/328)	27,74 ± 1,38 ***1	27,25 ± 1,20 ***2	21,08 ± 3,76 ***1,2	<0,001 ^A
Letzter MoCA-Wert (0- 30)	23,99 ± 5,02 (n=316/328)	27,81 ± 1,40 ***1,2	21,08 ± 4,25 ***1	20,92 ± 4,92 ***2	<0,001 ^A
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,34 ± 5,16 (n=316/328)	7,57 ± 4,95	9,31 ± 4,79	8,86 ± 5,39	,054
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	68,29 ± 9,44 (n=316/328)	64,46 ± 9,46 ***1,2	71,31 ± 8,94 ***1	71,34 ± 8,11 ***2	<0,001
BDI (Baseline)	8,67 ± 5,36 (n=24/328)	8,92 ± 6,142 (n=12/140)	8,33 ± 3,27 (n=6/36)	8,50 ± 6,19 (n=6/140)	,988 ^A
Liquor Abeta42 [pg/ml] (Erster Wert)	686,30 ± 273,99	731,99 ± 248,90 *1	721,33 ± 244,78	637,59 ± 295,32 *1	,013 ^B
Liquor htau [pg/ml] (Erster Wert)	244,97 ± 147,62	229,27 ± 128,23	231,17 ± 131,07	260,16 ± 151,54	<0,001 ^B
Liquor ptau [pg/ml] (Erster Wert)	42,74 ± 18,614 (n=321/328)	40,86 ± 17,39 (n=138/140)	41,25 ± 15,79	45,07 ± 19,95 (n=135/140)	<0,001 ^B
Liquor Abeta42 [pg/ml] (Wert zur neu entwickelten CI)	-	-	732,25 ± 237,97 (n=12/36)	-	-
Liquor htau [pg/ml] (Wert zur neu entwickelten CI)	-	-	329,42 ± 246,49 (n=12/36)	-	-
Liquor ptau [pg/ml] (Wert zur neu entwickelten CI)	-	-	46,83 ± 22,24 (n=12/36)	-	-

	Gesamt n=328	PDND n=140	PDnewCI n=36	PDCI n=140	p-Wert
Liquor Abeta42 [pg/ml] (Letzter Wert)	716,86 ± 253,64 (n=69/328)	753,18 ± 254,68 (n=39/140)	709,38 ± 203,12 (n=13/36)	639,24 ± 280,66 (n=17/140)	,489 ^B
Liquor htau [pg/ml] (Letzter Wert)	258,35 ± 156,87	245,50 ± 137,03	269,28 ± 188,70	265,47 ± 151,63	<0,001 ^B
Liquor ptau [pg/ml] (Letzter Wert)	44,12 ± 19,47 (n=321/328)	42,88 ± 19,08 (n=138/140)	44,25 ± 17,57	45,47 ± 20,09 (n=135/140)	<0,001 ^B
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	-	-	70,06 ± 8,76	-	-
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	-	-	8,08 ± 4,36	7,38 ± 4,72	<0,001 ^B
APOE4 Haplotyp; n(%)					,789
0x APOE4	249 (75,9)	103 (73,6)	27 (75,0)	111 (79,3)	
1x APOE4	74 (22,6)	35 (25,0)	8 (22,2)	27 (19,3)	
2x APOE4	5 (1,5)	2 (1,4)	1 (2,8)	2 (1,4)	
MAPT rs63750072_G					,469
Allel 0 (%)	282 (86)	123 (87,9)	28 (77,8)	119 (85)	
Allel 1 (%)	43 (13,1)	16 (11,4)	8 (22,2)	19 (13,6)	
Allel 2 (%)	3 (0,9)	1 (0,7)	0 (0)	2 (1,4)	
MAPT-Haplotyp; n(%)					,959
H1/H1	233 (71)	99 (70,7)	25(69,4)	99 (70,7)	
H1/H2	84 (25,6)	36 (25,7)	9 (25)	37 (26,4)	
H2/H2	11 (3,4)	5 (3,6)	2 (5,6)	4 (2,9)	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben.

Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt.

Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für ≤0,05; ** für ≤0,01, *** für ≤0,001. A = ANCOVA mit Korrektur in Abhängigkeit von Alter (Baseline) und Krankheitsdauer (Baseline), B = ANCOVA mit Korrektur in Abhängigkeit vom Altersbeginn der Parkinson-Erkrankung, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar, Abeta42 = Abeta, htau = Gesamt-Tau, ptau = Phospho-Tau, PDND = Parkinson-Erkrankte ohne kognitive Beeinträchtigung (1. und letzter MoCA-Wert ≥ 26), PDnewCI = Parkinson-Erkrankte mit neu entwickelter kognitiver Beeinträchtigung (im Verlauf MoCA-Wert-Veränderung von initial ≥ 26 zu ≤25) und PDCI = Parkinson-Erkrankte mit kognitiver Beeinträchtigung (1. MoCA-Wert ≤25). CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. MAPT-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C.

Für 328 Patienten der ursprünglich 743 Patienten lagen zusätzlich Liquor-Messungen zu den Proteinen bzw. Peptiden Amyloid-Beta-42, phosphoryliertes (pTau) und gesamtes Tau (hTau) vor. Dies ermöglichte eine weitere Kohortenbildung und Vergleich der drei Patientengruppen in dieser Kohorte.

Von den 328 Patienten konnten 140 Patienten der Gruppe PDND (60,7% Männer), 36 Patienten der Gruppe PDnewCI (61,1% Männer) und 140 Patienten der Gruppe PDCI (67,9% Männer) zugeordnet werden.

Zu Beginn der Parkinson-Erkrankung unterscheidet sich das Patientenalter signifikant (p -Wert $<0,001$) mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren (PDND), 62 Jahren (PDnewCI) und 62,5 Jahren (PDCI). Im Intergruppenvergleich zeigte sich diese Signifikanz zwischen der PDND-Gruppe im Vergleich zu den Gruppen PDnewCI (p -Wert $\leq 0,01$) und PDCI (p -Wert $\leq 0,001$).

Die Werte der HY-Skala und der UPDRS-III-Werte unterscheiden sich signifikant (jeweils p -Wert $<0,001^A$). Dabei zeigen sich im Intergruppenvergleich die Werte der HY-Skala der PDND-Gruppe (2,0) und der PDCI-Gruppe (2,4) mit einem p -Wert von $\leq 0,05$ signifikant unterschiedlich. Es zeigte sich keine Intergruppensignifikanz im Vergleich dieser Werte zum Wert der PDnewCI-Gruppe (2,2). Im Intergruppenvergleich der UPDRS-III-Werte der PDND-Gruppe (22,7) und der PDCI-Gruppe (28,3) zeigte sich eine Signifikanz mit einem p -Wert von $\leq 0,01$. Der Wert der PDnewCI-Gruppe (25,4) zeigte sich weder zum Wert der PDND- noch zum Wert der PDCI-Gruppe signifikant unterschiedlich.

Bezüglich der zuerst und zuletzt erhobenen MoCA-Werte (Erster MoCA-Wert 27,7 vs. 27,3 vs. 21,1; Letzter MoCA-Wert 27,8 vs. 21,1 vs. 21,0) konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (jeweils p -Wert $<0,001^A$). Dabei zeigten sich Intergruppenunterschiede zwischen der PDND- und der PDCI- sowie der PDnewCI- und der PDCI-Gruppe in Bezug auf den ersten MoCA-Wert (p -Werte $\leq 0,001$). In Bezug auf den zuletzt erhobenen MoCA-Wert unterscheiden sich die Gruppen PDnewCI sowie PDCI von der PDND-Gruppe signifikant im Intergruppenvergleich (p -Werte $\leq 0,001$).

Auch in der CSF-Kohorte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen in Bezug auf die Geschlechterverteilung (p -Wert ,430) oder BDI-Werte (p -Wert ,988^A; Gesamtpopulation $8,7 \pm 5,4$; keine bis leichte Depression) festgestellt werden.

Die Liquor-Werte von Amyloid-Beta-42 in den ersten Proben zeigten zwischen den Patientengruppen einen signifikanten Unterschied (p -Wert ,013^B). Dabei zeigte sich die Signifikanz im Intergruppenvergleich zwischen der PDND- und PDCI-Gruppe (p -Wert $\leq 0,05$). Zwischen den Liquor-Werten von Amyloid-Beta-

42 der letzten Proben zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert ,489^B), obwohl die Tendenz der niedrigeren Amyloid-Beta-42-Werte bei der PDCI-Gruppe bei den ersten (732,0 pg/ml vs. 721,3 pg/ml vs. 637,6 pg/ml) und letzten Messzeitpunkten (753,2 pg/ml vs. 709,4 pg/ml vs. 639,2 pg/ml) bestehen bleibt.

In Bezug auf die zuerst und zuletzt gemessenen Liquor-Werte der Tau-Fraktionen lagen signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen vor (jeweils p-Wert <0,001^B). Dabei zeigen sich die Werte der ersten Proben zwischen den Gruppen PDND (hTau 229,3 pg/ml; pTau 40,9 pg/ml) und PDnewCI (hTau 231,2 pg/ml; pTau 41,3 pg/ml) ähnlicher zueinander als im Vergleich zur PDCI-Gruppe (hTau 260,2 pg/ml; pTau 45,1 pg/ml). Für die Werte der zuletzt gemessenen Liquor-Werte zeigen sich Ähnlichkeiten zwischen der Gruppe PDnewCI (hTau 269,3 pg/ml; pTau 44,3 pg/ml) und PDCI (hTau 265,5 pg/ml; pTau 45,5 pg/ml) im Vergleich zu den Werten der PDND-Gruppe (hTau 245,5 pg/ml; pTau 42,9 pg/ml). Im einzelnen Intergruppenvergleich konnte zwischen den Gruppen jeweils keine Signifikanz gemessen werden.

Bezüglich der PDnewCI-Gruppe konnte zum Zeitpunkt des ersten MoCA-Wertes ≤ 25 ein deutlicher Anstieg der hTau- und pTau-Werte im Liquor (hTau 329,4 pg/ml, pTau 46,8 pg/ml) im Vergleich zu den Ausgangswerten (hTau 231,2 pg/ml, pTau 41,3 pg/ml) gemessen werden. Diese Werte sanken im weiteren Verlauf (hTau 269,3 pg/ml, pTau 44,3 pg/ml).

Der durchschnittlicher Altersbeginn der kognitiven Einschränkung (MoCA ≤ 25) für die PDnewCI-Gruppe beträgt 70 Jahre (± 9 Jahre) nach einem Intervall von 8 Jahren ($\pm 4,4$ Jahre).

Zwischen den Patientengruppen und ihren genetischen Informationen zu den APOE-Haplotypen (p-Wert ,789), der *MAPT*-Variante rs63750072_G (p-Wert ,469) und den *MAPT*-Haplotypen (p-Wert ,959) lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

3.3.2 Regressions- und genetische Analysen

In den Regressionen der CSF-Kohorte und den ausgewählten Varianten aus

Tabelle 1 konnten mit den Covariaten Krankheitsdauer (Baseline) und Alter (Baseline) folgende Varianten mit Einfluss auf die Liquor-Werte hTau und beziehungsweise oder pTau ermittelt werden.

Tabelle 10: Signifikante Ergebnisse aus den Regressions- und genetischen Analysen für die CSF-Kohorte

Analysierte Kohorte	Liquor-Messwert	Variante	Beta	p-Wert
CSF-Kohorte	hTau	rs17810235_T GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	,141	,027
CSF-Kohorte	hTau	rs7650554_T GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	,150	,018
CSF-Kohorte	hTau	rs72886856_A SEN6 (Sentrin-specific protease 6)	,167	,002
CSF-Kohorte	hTau	rs2698761_C MAPK8 (Mitogen-activated protein kinase 8)	-,259	,007
CSF-Kohorte	hTau	rs10857561_A MAPK8 (Mitogen-activated protein kinase 8)	,237	,035
CSF-Kohorte	hTau	rs1551344_A ANP32A (Inhibitor-1 Of Protein Phosphatase-2A)	,197	,044
CSF-Kohorte	pTau	rs7650554_T GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta)	,145	,026
CSF-Kohorte	pTau	rs2698761_C MAPK8 (Mitogen-activated protein kinase 8)	-,262	,009
CSF-Kohorte	pTau	rs10857561_A MAPK8 (Mitogen-activated protein kinase 8)	,248	,034

Aus den Regressionsanalysen der CSF-Kohorte mit Bezug zu den Liquor-Messungen der hTau- und pTau-Werten folgten signifikante Varianten der Gene *ANP32A*, *GSK3B*, *MAPK8* und *SEN6*. Analog zur klinischen Kohorte erfolgt nachfolgend die Darstellung der Allelverteilung und Charakterisierung für diese Gene.

3.3.2.1 ANP32A rs1551344_A

ANP32A gehört zu den Inhibitoren der Protein Phosphatase 2A, welche für die Dephosphorylierung von Tau und die Regulation mehrerer Kinasen verantwortlich ist. Eine Überexpression der Inhibitoren wird mit einer Tau-Hyperphosphorylierung und einem erhöhten Zelluntergang in Verbindung gebracht. Die Variante rs1551344_A zeigte sich in Bezug auf die hTau-Level (p-Wert ,044; Beta ,197) in der CSF-Kohorte signifikant, wobei Veränderungen in der Variante mit höheren hTau-Levels assoziiert sind.

Tabelle 11: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante ANP32A rs1551344_A aus den Regressionen der CSF-Kohorte und Einfluss auf den Parameter „hTau“

rs1551344_A ANP32A	A1/A1 n=706	A1/A2 n=93	A2/A2 n=6	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	442 (62,6)	60 (64,5)	4 (66,7)	,920
Alter zu Beginn der Parkinson- Erkrankung [Jahre]	59,98 ± 10,43	59,61 ± 10,94	52,67 ± 9,29	,229
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	65,91 ± 9,85	65,75 ± 10,37	63,00 ± 15,44	,771
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	6,08 ± 5,72	6,11 ± 5,32	10,33 ± 9,20	,191
HY-Skala (Baseline)	2,13 ± 0,83 (n=701/706)	2,22 ± 0,86 (n=92/93)	2,00 ± 0,63	,566
UPDRS III (Baseline)	24,37 ± 11,63 (n=454/706)	26,84 ± 13,93 (n=56/93)	27,00 ± 12,00 (n=4/6)	,318
Erster MoCA-Wert (0- 30)	24,35 ± 4,38 (n=652/706)	24,10 ± 4,42 (n=87/93)	24,50 ± 6,40 (n=4/6)	,883
Letzter MoCA-Wert (0-30)	23,74 ± 5,03 (n=652/706)	24,11 ± 5,25 (n=87/93)	25,75 ± 6,65 (n=4/6)	,599
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,43 ± 5,74 (n=652/706)	8,39 ± 5,74 (n=87/93)	12,25 ± 9,43 (n=4/6)	,416
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA- Wertes [Jahre]	68,62 ± 9,34 (n=652/706)	68,23 ± 9,51 (n=87/93)	64,25 ± 19,29 (n=4/6)	,617
BDI (Baseline)	9,08 ± 6,97 (n=213/706)	9,32 ± 8,53 (n=31/93)	7,00 (n=1/6)	,944
Liquor Aβ42 [pg/ml] (Baseline)	688,04 ± 276,67 (n=289/706)	670,00 ± 245,80 (n=37/93)	736,50 ± 557,91 (n=2/6)	,901
Liquor htau [pg/ml] (Baseline)	237,85 ± 137,69 (n=289/706) *	290,84 ± 198,93 (n=37/93) *	425,50 ± 289,21 (n=2/6)	,026
Liquor ptau [pg/ml] (Baseline)	41,10 ± 18,45 (n=289/706) *	46,14 ± 24,27 (n=37/93)	68,50 ± 43,13 (n=2/6) *	,049
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	71,11 ± 8,27 (n=79/706)	66,60 ± 11,70 (n=5/93)	(n=0/6)	,251
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	7,44 ± 5,44 (n=652/706)	7,24 ± 5,57 (n=87/93)	11,25 ± 8,34 (n=4/6)	,358
APOE4 Haplotyp; n(%)				,702
0x APOE4	531 (75,2)	76 (81,7)	5 (83,3)	
1x APOE4	162 (22,9)	16 (17,2)	1 (16,7)	
2x APOE4	13 (1,8)	1 (1,1)	0 (0)	
MAPT rs63750072_G				,251
Allel 0 (%)	623 (88,2)	85 (91,4)	6 (100)	
Allel 1 (%)	79 (11,2)	6 (6,5)	0 (0)	
Allel 2 (%)	4 (0,6)	2 (2,2)	0 (0)	
MAPT-Haplotyp; n(%)				,979
H1/H1	488 (69,1)	65 (69,9)	4 (66,7)	
H1/H2	197 (27,9)	26 (28,0)	2 (33,3)	
H2/H2	21 (3,0)	2 (2,2)	0 (0)	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben. Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt. Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar. CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. *MAPT*-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C. *Hinweis zu Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]: Es liegen Werte für die gesamte Kohorte (n = 743) vor, da wir davon ausgehen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet, an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet.*

Für die Variante rs1551344_A liegt eine deutlich dominante homozygote A1-Ausprägung vor (n = 706) bei nachrangiger heterozygoter Ausprägung (n = 93) und niedriger Anzahl an homozygoten A2-Trägern (n = 6).

Dabei unterscheiden sich leicht die Anteile an männlichen Patienten ohne Signifikanz (63 % vs. 65 % vs. 67%, p-Wert ,920).

Der Krankheitsbeginn (p-Wert ,229) liegt zwischen den homozygoten A1-Trägern und den heterozygoten Allel-Trägern bei ca. 60 Jahren. Der Krankheitsbeginn der homozygoten A2-Träger liegt bei ca. 53 Jahren (n = 6). Die HY-Skala zeigt sich bei den Gruppen der drei Ausprägungsformen der Allele ähnlich (p-Wert ,566), während die UPDRS-III-Werte der heterozygoten und homozygoten Allel-2-Träger tendenziell höher bei nichtsignifikantem Unterschied ausfallen (24,4 vs. 26,8 vs. 27,0 Punkte, p-Wert ,318). Der BDI weist keine Signifikanz auf (p-Wert ,944) und zeigt sich zwischen den Allel-Ausprägungen ähnlich mit Ausnahme der homozygoten A2-Träger (n = 1).

Die weiteren Parameter APOE-Haplotypen (p-Wert ,702), die *MAPT*-Variante rs63750072_G (p-Wert ,251) und die *MAPT*-Haplotypen (p-Wert ,979) zeigen sich ohne signifikanten Unterschied zwischen den möglichen Allel-Ausprägungen.

Ebenfalls zeigen sich die ersten MoCA-Werte der Populationen vergleichbar (24,4 vs. 24,1 vs. 24,5; p-Wert ,883). Die Werte der letzten MoCA-Werte zeigen

sich zwischen den homozygoten A1-Trägern und den heterozygoten Allel-Trägern ähnlich (23,7 vs. 24,1). Die homozygoten A2-Träger haben hierbei einen durchschnittlichen Wert von 25,8 erzielt (n = 4) (p-Wert ,599).

Die Variante rs1551344_A zeigte sich in der Regressionsanalyse der CSF-Kohorte in Bezug zu den hTau-Werten als eine signifikante Variable auf. Bei Betrachtung der Liquor-Werte in der Charakterisierung der Variante nach Allel-Ausprägung zeichnen sich, aber bei reduzierter Probenanzahl der homozygoten A2-Ausprägung (n = 2), höhere hTau- und pTau-Level im Liquor der Patienten mit homozygoter A2-Ausprägung ab. Hierbei zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Allel-Ausprägungen. Die hTau-Level (p-Wert 0,26) liegen bei A2-Trägern tendenziell höher als bei den homozygoten A1-Trägern (237,9 pg/ml vs. 290,8 pg/ml vs. 425,5 pg/ml). Der Intergruppenvergleich zeigt sich zwischen der homozygoten A1- und der heterozygoten Allel-Ausprägung signifikant (p-Wert $\leq 0,05$). Für die pTau-Werte zeigen sich entsprechend ebenfalls höhere Liquor-Werte für die A2-Träger (p-Wert 0,49). Dabei liegt der Unterschied stärker bei der homozygoten A2-Ausprägung mit höheren Liquor-Leveln (41,1 pg/ml vs. 46,1 pg/ml vs. 68,5 pg/ml) und signifikanten Intergruppenvergleich zu homozygoten A1-Trägern (p-Wert $\leq 0,05$).

Die Liquor-Level von Amyloid-Beta-42 zeigen sich ohne signifikanten Unterschied (p-Wert ,901) und bei den homozygoten A2-Trägern tendenziell höher (n = 2), aber bei der heterozygoten Gruppe tendenziell niedriger als bei den homozygoten A1-Trägern (688,0 pg/ml vs. 670,0 pg/ml vs. 736,5 pg/ml).

Die weiteren Parameter „Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,251) und „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,358) zeigen sich im Vergleich ohne signifikanten Unterschied. Es liegt eine diskrete Tendenz zum früheren Eintreten einer kognitiven Beeinträchtigung (71 Jahre vs. 67 Jahre) mit kürzerem Erkrankungsintervall (7,4 Jahre vs. 7,2 Jahre) für die heterozygoten Allel-Träger im Vergleich zu den homozygoten A1-Trägern vor. Dabei verteilt sich die PDnewCI-Gruppe mit einem deutlich höheren Anteil auf die Gruppe der

homozygoten A1-Träger (79/84 Patienten) als auf die heterozygoten Allel-Träger (5/84). Es gibt keine homozygoten A2-Träger aus der PDnewCI-Gruppe.

Das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung in Jahre kann unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Werte, wie unter 3.2.3.1 HERC5 rs4585264_A beschrieben, betrachtet werden.

Von den 706 Patienten mit einem Genotyp A1/A1 entwickelten 652 Patienten (92,4%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,44 Jahren. Analog dazu entwickelten von den 93 Patienten mit einem Genotyp A1/A2 87 Patienten (93,6%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,24 Jahren. 66,7% (4 von 6 Patienten) der A2/A2-Träger entwickelte mit einem Intervall von durchschnittlich 11,25 Jahren eine kognitive Beeinträchtigung.

3.3.2.2 *GSK3 β rs17810235_T, rs7650554_T*

Die Glykogen Synthase Kinase 3 Beta (GSK3 β) ist an der Tau-Phosphorylierung beteiligt. Für GSK3 β sind in den Analysen zwei Varianten durch ihre Signifikanz aufgefallen. Veränderungen in diesen Varianten sind mit höheren Liquor-Leveln assoziiert. Darunter fallen die Variante rs17810235_T in Bezug zum hTau-Liquor-Level (p-Wert ,027; Beta ,141) und die Variante rs7650554_T in Bezug zum hTau- (p-Wert ,018; Beta ,150) sowie pTau-Liquor-Level (p-Wert ,026; Beta ,145).

Tabelle 12: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante GSK3 β rs17810235_T aus der Regression CSF-Kohorte und Einfluss auf den Parameter „hTau“

rs17810235_T GSK3 β	A1/A1 n=366	A1/A2 n=356	A2/A2 n=83	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	237 (64,8)	224 (62,9)	45 (54,2)	,200
Alter zu Beginn der Parkinson- Erkrankung [Jahre]	60,41 ± 10,50	59,04 ± 10,40	61,12 ± 10,67	,133
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	66,31 ± 9,83	65,01 ± 9,87	67,58 ± 10,53	,053
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	5,89 ± 5,26	6,25 ± 6,19	6,48 ± 5,51	,573
HY-Skala (Baseline)	2,12 ± 0,75 (n=364/366)	2,12 ± 0,91 (n=352/356)	2,25 ± 0,85	,398
UPDRS III (Baseline)	24,50 ± 11,43 (n=234/366)	24,84 ± 12,53 (n=232/356)	24,58 ± 11,32 (n=48/83)	,953
Erster MoCA-Wert (0- 30)	24,35 ± 4,28 (n=343/366)	24,32 ± 4,50 (n=327/356)	24,18 ± 4,39 (n=73/83)	,953
Letzter MoCA-Wert (0-30)	23,99 ± 4,87 (n=343/366)	23,78 ± 5,12 (n=327/356)	22,93 ± 5,65 (n=73/83)	,267
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,33 ± 5,76 (n=343/366)	8,49 ± 5,73 (n=327/356)	8,81 ± 5,97 (n=73/83)	,802
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA- Wertes [Jahre]	68,82 ± 9,46 (n=343/366)	67,88 ± 9,17 (n=327/356)	70,25 ± 10,08 (n=73/83)	,116
BDI (Baseline)	9,54 ± 7,38 (n=121/366)	8,59 ± 7,19 (n=103/356)	9,14 ± 5,59 (n=21/83)	,617
Liquor A β 42 [pg/ml] (Baseline)	694,65 ± 287,23 (n=152/366)	685,99 ± 258,56 (n=144/356)	648,06 ± 282,44 (n=32/83)	,684
Liquor htau [pg/ml] (Baseline)	234,30 ± 139,42 (n=152/366)	246,51 ± 135,04 (n=144/356)	288,72 ± 220,26 (n=32/83)	,164
Liquor ptau [pg/ml] (Baseline)	40,79 ± 18,81 (n=152/366)	42,46 ± 17,77 (n=144/356)	43,97 ± 28,07 (n=32/83)	,616
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	70,03 ± 8,92 (n=38/366)	71,73 ± 8,20 (n=37/356)	70,67 ± 8,34 (n=9/83)	,689
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	7,41 ± 5,57 (n=343/366)	7,39 ± 5,28 (n=327/356)	7,81 ± 5,88 (n=73/83)	,831
APOE4 Haplotyp; n(%)				,076
0x APOE4	279 (76,2)	277 (77,8)	56 (67,5)	
1x APOE4	80 (21,9)	76 (21,3)	23 (27,7)	
2x APOE4	7 (1,9)	3 (0,8)	4 (4,8)	
MAPT rs63750072_G				,782
Allel 0 (%)	322 (88,0)	316 (88,8)	76 (91,6)	
Allel 1 (%)	42 (11,5)	37 (10,4)	6 (7,2)	
Allel 2 (%)	2 (0,5)	3 (0,8)	1 (1,2)	
MAPT-Haplotyp; n(%)				,968
H1/H1	256 (69,9)	245 (68,8)	56 (67,5)	
H1/H2	101 (27,6)	100 (28,1)	24 (28,9)	
H2/H2	9 (2,5)	11 (3,1)	3 (3,6)	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben.

Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt.

Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar. CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. *MAPT*-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C. *Hinweis zu Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]: Es liegen Werte für die gesamte Kohorte (n = 743) vor, da wir davon ausgehen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet, an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet.*

Die GSK3 β Variante rs17810235_T liegt in ähnlicher Anzahl als homozygote A1-Allel-Ausprägung (n = 366) sowie als heterozygote A1/A2-Allel-Ausprägung (n = 356) vor. Die Kohorte umfasst dabei zusätzlich 83 homozygote A2-Träger.

In allen drei Varianten der Allel-Ausprägung dominiert der männliche Anteil (65% vs. 63% vs. 54%) mit einem höheren weiblichen Anteil unter den homozygoten A2-Trägern. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Ausprägungen vor (p-Wert ,200).

Das Durchschnittsalter des Krankheitsbeginn liegt zwischen 59 und 61 Jahren (60 Jahre vs. 59 Jahre vs. 61 Jahre; p-Wert ,133). Weitere klinischen Parameter (HY-Skala, UPDRS-III, BDI) zeigen ähnliche Werte ohne signifikanten Unterschied zwischen den Allel-Ausprägungen (p-Werte ,398 bzw. ,953 bzw. ,617).

Des Weiteren zeigen die Parameter APOE-Haplotypen (p-Wert ,076), *MAPT*-Variante rs63750072 (p-Wert ,782) und die *MAPT*-Haplotypen (p-Wert ,968) keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung. Bei den APOE-Haplotypen neigen die homozygoten A2-Träger zu einem nicht signifikanten größeren Anteil an homozygoten E4-Trägern.

Bei Betrachtung der MoCA-Werte zeichnen sich keine signifikanten Unterschiede ab (p-Wert ,953 bzw. ,267). Die ersten MoCA-Werte (24,4 vs. 24,3 vs. 24,2) zeigen sich annähernd gleich, während die letzten MoCA-Werte (24,0 vs. 23,8 vs. 23,0) tendenziell mit niedrigeren Werten bei den

homozygoten A2-Trägern imponieren. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht berechnet werden.

Diese Variante zeigte eine Signifikanz bei den Analysen der CSF-Kohorte in Bezug zum hTau-Level der Liquorproben. Unter Aufteilung nach Allel-Ausprägung konnte kein signifikanter Unterschied für die Liquor-Werte von Amyloid-Beta-42 (p-Wert ,684), hTau (p-Wert ,164) und pTau (p-Wert ,616) berechnet werden. Es zeigen sich jedoch Tendenzen mit erniedrigtem Amyloid-Beta-42-Level (694,7 pg/ml vs. 686,0 pg/ml vs. 648,1 pg/ml) und erhöhten Tau-Leveln (hTau: 234,3 pg/ml vs. 246,5 pg/ml vs. 288,7 pg/ml; pTau: 40,8 pg/ml vs. 42,5 pg/ml vs. 44,0 pg/ml) für Allel-2-Träger.

Keine signifikanten Unterschiede konnten bei den Parametern „Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,689) und „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,831) festgestellt werden.

Die PDnewCI-Gruppe der klinischen Kohorte besteht aus 38/84 homozygoten A1-Trägern, 37/84 heterozygoten Allel-Trägern und 9/84 homozygoten A2-Trägern.

Das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung in Jahre kann unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Werte, wie unter 3.2.3.1 HERC5 rs4585264_A beschrieben, betrachtet werden.

Von den 366 Patienten mit einem Genotyp A1/A1 entwickelten 343 Patienten (93,7%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,41 Jahren. Analog dazu entwickelten von den 356 Patienten mit einem Genotyp A1/A2 327 Patienten (91,9%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,39 Jahren. 88,0% (73 von 83 Patienten) der A2/A2-Träger entwickelte mit einem Intervall von durchschnittlich 7,81 Jahren eine kognitive Beeinträchtigung.

Tabelle 13: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante GSK3 β rs7650554_T aus den Regressionen der CSF-Kohorte und Einfluss auf die Parameter „hTau“ und „pTau“

rs7650554_T GSK3 β	A1/A1 n=684	A1/A2 n=119	A2/A2 n=2	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	429 (62,7)	76 (63,9)	1 (50,0)	,905
Alter zu Beginn der Parkinson-Erkrankung [Jahre]	59,89 ± 10,41	59,97 ± 10,99	51,00 ± 7,07	,487
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	65,87 ± 9,93	65,97 ± 10,03	57,50 ± 10,61	,490
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	6,13 ± 5,72	5,98 ± 5,71	6,00 ± 2,83	,965
HY-Skala (Baseline)	2,15 ± 0,85 (n=678/684)	2,03 ± 0,74	1,50 ± 0,71	,193
UPDRS III (Baseline)	24,98 ± 11,85 (n=439/684)	22,84 ± 12,22 (n=73/119)	21,00 ± 12,73	,330
Erster MoCA-Wert (0-30)	24,35 ± 4,39 (n=633/684)	24,18 ± 4,42 (n=108/119)	24,50 ± 0,71	,932
Letzter MoCA-Wert (0-30)	23,75 ± 5,08 (n=633/684)	24,00 ± 5,02 (n=108/119)	26,00 ± 2,83	,739
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,45 ± 5,75 (n=633/684)	8,45 ± 5,91 (n=108/119)	6,50 ± 2,12	,892
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	68,58 ± 9,37 (n=633/684)	68,53 ± 9,62 (n=108/119)	58,00 ± 9,90	,284
BDI (Baseline)	9,33 ± 7,46 (n=205/684)	7,98 ± 5,29 (n=40/119)	(n=0/2)	,275
Liquor A β 42 [pg/ml] (Baseline)	695,63 ± 272,04 (n=276/684) *1 **2	614,04 ± 259,97 (n=50/119) *1 ***	1206,50 ± 241,12 **2 **3	,004
Liquor htau [pg/ml] (Baseline)	238,21 ± 142,69 (n=276/684)	283,70 ± 170,99 (n=50/119)	209,50 ± 62,93	,126
Liquor ptau [pg/ml] (Baseline)	41,76 ± 19,20 (n=276/684)	42,46 ± 21,15 (n=50/119)	36,00 ± 2,83	,889
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	70,51 ± 8,44 (n=70/684)	72,50 ± 8,82 (n=14/119)	(n=0/2)	,427
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	7,45 ± 5,42 (n=633/684)	7,40 ± 5,82 (n=108/119)	6,00 ± 2,83	,929
APOE4 Haplotyp; n(%)				,784
0x APOE4	516 (75,4)	94 (79,0)	0 (0)	
1x APOE4	155 (22,7)	24 (20,2)	0 (0)	
2x APOE4	13 (1,9)	1 (0,8)	2 (100)	
MAPT rs63750072_G				,828
Allel 0 (%)	610 (89,2)	102 (85,7)	2 (100)	
Allel 1 (%)	69 (10,1)	16 (13,4)	0 (0)	
Allel 2 (%)	5 (0,7)	1 (0,8)	0 (0)	
MAPT-Haplotyp; n(%)				,251
H1/H1	473 (69,2)	82 (68,9)	2 (100)	
H1/H2	188 (27,5)	37 (31,1)	0 (0)	
H2/H2	23 (3,4)	0 (0)	0 (0)	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben. Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt. Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar. CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. *MAPT*-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C. *Hinweis zu Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]: Es liegen Werte für die gesamte Kohorte (n = 743) vor, da wir davon ausgehen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet, an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet.*

Die homozygote Ausprägung des Allels A2 zeigt sich bei der Variante rs7650554_T als kaum vorhanden (n = 2) und nicht repräsentativ für die Allel-Ausprägung. Im Vergleich dazu konnten 684 Patienten als homozygote A1-Träger und 119 Patienten als heterozygote Allel-Träger für diese Variante bestimmt werden.

Zwischen der Geschlechterverteilung liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert ,905). Der Anteil an männlichen Patienten beträgt für die homozygoten A1-Träger 63% und für die heterozygoten Allel-Träger 64%. Von den 2 Patienten der homozygoten A2-Träger ist ein Patient männlichen und ein Patient weiblichen Geschlechts.

Das Durchschnittsalter zu Beginn der Parkinson-Erkrankung liegt zwischen den Gruppen der homozygoten A1- und der heterozygoten Allel-Ausprägung vergleichbar bei ca. 60 Jahren (p-Wert ,487). Hier sowie bei den weiteren klinischen Parametern (HY-Skala (p-Wert ,193), UPDRS-III (p-Wert ,330), BDI (p-Wert ,275)) und den genetischen Parametern (APOE-Haplotypen (p-Wert ,784), *MAPT*-Variante rs63750072 (p-Wert ,828) und die *MAPT*-Haplotypen (p-Wert ,251)) liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten vor. Tendenziell geht die homozygote A1-Ausprägung mit leichtgradig höheren UPDRS-III- (25 vs. 23) und BDI-Werten (9 vs. 8) im Vergleich zur heterozygoten Ausprägung einher.

Auch die MoCA-Werte zeigen sich ohne signifikanten Unterschied (p-Wert ,932 bzw. ,739). Die ersten MoCA-Werte (24,4 vs. 24,2 vs. 24,5) sowie die letzten MoCA-Werte (23,8 vs. 24,0 vs. 26,0) zeigen sich unter Beachtung der niedrigen Datenmenge der homozygoten A2-Träger ähnlich.

Die Liquor-Level des Amyloid-Beta-42-Proteins unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen (p-Wert ,004) und im Intergruppenvergleich. Dabei zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert $\leq 0,05$) zwischen der homozygoten A1-Träger-Gruppe (695,6 pg/ml) und der heterozygoten Allel-Träger-Gruppe (614,0 pg/ml) mit niedrigeren Werten der heterozygoten Allel-Träger mit A2-Allel. Die Intergruppenvergleiche zu der homozygoten Allel-2-Gruppe weisen eine Signifikanz auf, wobei die sehr niedrige Datenmenge der homozygoten A2-Träger zu beachten ist und daher nicht weiter beschrieben wird.

Die Variante rs7650554_T fiel bei den Analysen signifikant in Bezug auf die hTau- und pTau-Werte in der CSF-Kohorte auf. Bei Betrachtung der Liquor-Werte im Allel-Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert ,126 bzw. ,889). Tendenziell zeigten die heterozygoten Allel-Träger (hTau 283,7 pg/ml; pTau 42,5 pg/ml) höhere Werte als die homozygoten A1-Träger (hTau 238,2 pg/ml; pTau 41,8 pg/ml).

Die weiteren Parameter „Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,427) und „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,929) zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der verschiedenen Allel-Ausprägungen. Die PDnewCI-Gruppe der klinischen Kohorte ist mit 70/84 Patienten unter den homozygoten A1-Trägern, mit 14/84 Patienten unter den heterozygoten Allel-Trägern und mit 0/84 Patienten unter den homozygoten A2-Trägern vertreten.

Das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung in Jahre kann unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Werte, wie unter 3.2.3.1 HERC5 rs4585264_A beschrieben, betrachtet werden.

Von den 684 Patienten mit einem Genotyp A1/A1 entwickelten 633 Patienten (92,5%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich

7,45 Jahren. Analog dazu entwickelten von den 119 Patienten mit einem Genotyp A1/A2 108 Patienten (90,8%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,40 Jahren. 100% der A2/A2-Träger (n= 2) entwickelte mit einem Intervall von durchschnittlich 6,00 Jahren eine kognitive Beeinträchtigung.

3.3.2.3 MAPK8 rs10857561_A, rs2698761_C

Das Gen *MAPK8* ist mit zwei weiteren Varianten bei den Regressionsanalysen der CSF-Kohorte signifikant aufgefallen. Dabei zeigten sich beide Varianten in Bezug auf die hTau-Level im Liquor mit signifikantem Einfluss. Die Variante rs10857561_A wies dabei einen p-Wert von ,035 mit einem Beta-Koeffizienten von ,237 und die Variante rs2698761_C wies dabei einen p-Wert von ,007 mit einem Beta-Koeffizienten von -,259 auf. Ebenso scheinen beiden Varianten einen signifikanten Bezug zu den pTau-Leveln im Liquor zu haben (rs10857561_A: p-Wert ,034; Beta ,248 und rs2698761_C: p-Wert ,009; Beta -,262). Die Variante rs10857561 ist mit höheren Liquor-Werten und die Variante rs269876 ist mit niedrigeren Liquor-Werten assoziiert.

Tabelle 14: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante MAPK8 rs10857561_A aus der Regression CSF-Kohorte und Einfluss auf die Parameter „hTau“ und „pTau“

rs10857561_A MAPK8	A1/A1 n=355	A1/A2 n=366	A2/A2 n=84	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	215 (60,6)	233 (63,7)	58 (69,0)	,320
Alter zu Beginn der Parkinson- Erkrankung [Jahre]	60,68 ± 10,58	59,20 ± 10,33	59,43 ± 10,74	,155
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	66,60 ± 9,85	65,22 ± 10,02	65,58 ± 9,89	,167
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	5,92 ± 5,19	6,29 ± 6,27	6,15 ± 5,23	,674
HY-Skala (Baseline)	2,11 ± 0,77 (n=352/355)	2,15 ± 0,93 (n=364/366)	2,14 ± 0,68 (n=83/84)	,809
UPDRS III (Baseline)	24,21 ± 11,26 (n=224/355)	24,92 ± 12,32 (n=234/366)	25,36 ± 12,77 (n=56/84)	,734
Erster MoCA-Wert (0- 30)	24,16 ± 4,56 (n=329/355)	24,49 ± 4,30 (n=334/366)	24,26 ± 4,00 (n=80/84)	,626
Letzter MoCA-Wert (0-30)	23,62 ± 5,26 (n=329/355)	23,78 ± 5,06 (n=334/366)	24,52 ± 4,19 (n=80/84)	,360

rs10857561_A MAPK8	A1/A1 n=355	A1/A2 n=366	A2/A2 n=84	p-Wert
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,25 ± 5,81 (n=329/355)	8,59 ± 5,75 (n=334/366)	8,70 ± 5,64 (n=80/84)	,685
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	69,24 ± 9,23 (n=329/355)	67,98 ± 9,51 (n=334/366)	68,09 ± 9,65 (n=80/84)	,203
BDI (Baseline)	8,88 ± 7,34 (n=109/355)	9,32 ± 7,41 (n=110/366)	9,15 ± 5,22 (n=26/84)	,903
Liquor Abeta42 [pg/ml] (Baseline)	705,73 ± 275,87 (n=145/355)	666,94 ± 274,57 (n=144/366)	685,56 ± 266,54 (n=39/84)	,486
Liquor htau [pg/ml] (Baseline)	230,38 ± 115,73 (n=145/355)	259,60 ± 178,69 (n=144/366)	245,21 ± 122,41 (n=39/84)	,243
Liquor ptau [pg/ml] (Baseline)	39,91 ± 17,17 (n=145/355)	43,82 ± 21,85 (n=144/366)	41,64 ± 17,44 (n=39/84)	,232
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	72,18 ± 8,85 (n=33/355)	69,67 ± 7,88 (n=45/366)	72,33 ± 10,95 (n=6/84)	,397
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	7,18 ± 5,58 (n=329/355)	7,69 ± 5,48 (n=334/366)	7,49 ± 4,97 (n=80/84)	,491
APOE4 Haplotyp; n(%)				,448
0x APOE4	275 (77,5)	279 (76,2)	58 (69,0)	
1x APOE4	75 (21,1)	81 (22,1)	23 (27,4)	
2x APOE4	5 (1,4)	6 (1,6)	3 (3,6)	
MAPT rs63750072_G				,103
Allel 0 (%)	318 (89,6)	329 (89,9)	67 (79,8)	
Allel 1 (%)	35 (9,9)	34 (9,3)	16 (19,0)	
Allel 2 (%)	2 (0,6)	3 (0,8)	1 (1,2)	
MAPT-Haplotyp; n(%)				,704
H1/H1	254 (71,5)	248 (67,8)	55 (65,5)	
H1/H2	92 (25,9)	106 (29,0)	27 (32,1)	
H2/H2	9 (2,5)	12 (3,3)	2 (2,4)	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben.

Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt.

Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar. CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. MAPT-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C. Hinweis zu Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]: Es liegen Werte für die gesamte Kohorte (n = 743) vor, da wir davon ausgehen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet, an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet.

Für die Variante rs10857561_A des Gens MAPK8 zeigt sich ein anderes Muster in der Allel-Verteilung als bei den bisherigen Varianten. In dieser Parkinson-Kohorte zeigt sich die heterozygote Allel-Trägerschaft mit 366 Patienten im

Vergleich zur homozygoten A1-Trägerschaft mit 355 Patienten und der homozygoten A2-Trägerschaft mit 84 Patienten stärker vertreten.

In allen Trägerschaften zeigt sich ein deutlicher Anteil an männlichen Patienten (61% vs. 64% vs. 69%) ohne signifikanten Unterschied (p-Wert ,320).

Das Alter zu Beginn der Parkinson-Erkrankung lag zwischen 59 und 61 Jahren (61 Jahre vs. 59 Jahre vs. 59 Jahre; p-Wert ,155). Die klinischen Parameter (HY-Skala (p-Wert ,809), UPDRS-III (p-Wert ,734), BDI (p-Wert ,903)) sowie die genetischen Parameter (APOE-Haplotypen (p-Wert ,448), *MAPT*-Variante rs63750072 (p-Wert ,103), *MAPT*-Haplotypen (p-Wert ,704)) zeigen keinen signifikanten Unterschied zueinander.

Auch die MoCA-Werte zeigen sich annähernd gleich und ohne signifikanten Unterschied oder Trend zwischen den ersten MoCA-Werten (24,2 vs. 24,5 vs. 24,3; p-Wert ,626) und den letzten MoCA-Werten (23,6 vs. 23,8 vs. 24,5; p-Wert ,360).

Tendenziell zeigen sich die Amyloid-Beta-42-Level (705,7 pg/ml vs. 667,0 pg/ml vs. 685,6 pg/ml; p-Wert ,486) im Liquor der Patienten mit A2-Allel niedriger und die hTau- (230,4 pg/ml vs. 259,6 pg/ml vs. 245,2 pg/ml; p-Wert ,243) und pTau-Level (39,9 pg/ml vs. 43,8 pg/ml vs. 41,6 pg/ml; p-Wert ,232) höher als bei den homozygoten A1-Trägern. Dabei sind die Unterschiede als nicht signifikant gewertet. In den Analysen der CSF-Kohorte und der Varianten zeigte sich diese Variante mit Einfluss auf die hTau- und pTau-Werte als signifikant.

Für die Parameter „Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,397) und „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,491) liegen keine signifikanten Unterschiede vor. 33 von 84 Patienten der PDnewCI-Gruppe der klinischen Kohorte konnten als homozygote A1-Träger, 45 von 84 Patienten als heterozygote Allel-Träger und 6 von 84 Patienten als homozygote A2-Träger identifiziert werden.

Das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung in Jahre kann unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Werte, wie unter 3.2.3.1 HERC5 rs4585264_A beschrieben, betrachtet werden.

Von den 355 Patienten mit einem Genotyp A1/A1 entwickelten 329 Patienten (92,7%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,18 Jahren. Analog dazu entwickelten von den 366 Patienten mit einem Genotyp A1/A2 334 Patienten (91,3%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,69 Jahren. 95,2% (80 von 84 Patienten) der A2/A2-Träger entwickelte mit einem Intervall von durchschnittlich 7,49 Jahren eine kognitive Beeinträchtigung.

Tabelle 15: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante MAPK8 rs2698761_C aus der Regression CSF-Kohorte und Einfluss auf die Parameter „hTau“ und „pTau“

rs2698761_C MAPK8	A1/A1 n=277	A1/A2 n=386	A2/A2 n=142	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	167 (60,3)	249 (64,5)	90 (63,4)	,535
Alter zu Beginn der Parkinson- Erkrankung [Jahre]	60,58 ± 10,85	59,26 ± 10,23	60,19 ± 10,45	,261
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	66,61 ± 10,08	65,30 ± 9,96	65,94 ± 9,58	,246
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	6,02 ± 5,36	6,31 ± 6,20	5,75 ± 4,91	,567
HY-Skala (Baseline)	2,09 ± 0,75 (n=274/277)	2,17 ± 0,95 (n=384/386)	2,12 ± 0,66 (n=141/142)	,411
UPDRS III (Baseline)	23,66 ± 10,32 (n=169/277)	25,21 ± 13,07 (n=245/386)	25,01 ± 11,40 (n=100/142)	,406
Erster MoCA-Wert (0- 30)	24,24 ± 4,41 (n=257/277)	24,34 ± 4,50 (n=353/386)	24,44 ± 4,03 (n=133/142)	,913
Letzter MoCA-Wert (0-30)	23,66 ± 5,24 (n=257/277)	23,71 ± 5,14 (n=353/386)	24,27 ± 4,47 (n=133/142)	,483
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,35 ± 6,04 (n=257/277)	8,51 ± 5,73 (n=353/386)	8,47 ± 5,29 (n=133/142)	,946
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA- Wertes [Jahre]	69,25 ± 9,31 (n=257/277)	68,05 ± 9,50 (n=353/386)	68,50 ± 9,34 (n=133/142)	,296
BDI (Baseline)	9,24 ± 7,68 (n=83/277)	9,15 ± 7,23 (n=119/386)	8,72 ± 5,95 (n=43/142)	,924
Liquor Aβ42 [pg/ml] (Baseline)	694,41 ± 268,54 (n=111/277)	676,68 ± 269,12 (n=153/386)	695,25 ± 297,62 (n=64/142)	,838
Liquor htau [pg/ml] (Baseline)	236,77 ± 114,64 (n=111/277)	259,90 ± 179,39 (n=153/386)	223,50 ± 106,75 (n=64/142)	,196
Liquor ptau [pg/ml] (Baseline)	40,68 ± 18,03 (n=111/277)	43,68 ± 21,88 (n=153/386)	39,42 ± 14,82 (n=64/142)	,252
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	71,60 ± 9,43 (n=25/277)	70,56 ± 7,60 (n=43/386)	70,44 ± 9,63 (n=16/142)	,870
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	7,33 ± 5,81 (n=25/277)	7,60 ± 5,46 (n=353/386)	7,23 ± 4,82 (n=133/142)	,740
APOE4 Haplotyp; n(%)				,256
0x APOE4	211 (76,2)	302 (78,2)	99 (69,7)	
1x APOE4	63 (22,7)	77 (19,9)	39 (27,5)	
2x APOE4	3 (1,1)	7 (1,8)	4 (2,8)	
MAPT rs63750072_G				,101
Allel 0 (%)	247 (89,2)	350 (90,7)	117 (82,4)	
Allel 1 (%)	28 (10,1)	33 (8,5)	24 (16,9)	
Allel 2 (%)	2 (0,7)	3 (0,8)	1 (0,7)	
MAPT-Haplotyp; n(%)				,731
H1/H1	199 (71,8)	265 (68,7)	93 (65,5)	
H1/H2	71 (25,6)	109 (28,2)	45 (31,7)	
H2/H2	7 (2,5)	12 (3,1)	4 (2,8)	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben.

Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt.

Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar. CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. *MAPT*-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C. *Hinweis zu Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]: Es liegen Werte für die gesamte Kohorte (n = 743) vor, da wir davon ausgehen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet, an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet.*

Die Variante rs2698761_C zeigt eine ähnliche Verteilung wie die vorherige Variante des *MAPK8* Gens. Bei 386 Patienten liegt eine heterozygote Allel-Ausprägung vor. 277 Patienten sind homozygote A1- und 142 Patienten sind homozygote A2-Träger.

Der Anteil an männlichen Patienten liegt bei den Allel-Ausprägungen bei 60% vs. 65% vs. 63% ohne signifikanten Unterschied (p-Wert ,535).

Zu Beginn der Parkinson-Erkrankung lag das Alter der Patienten zwischen 59 und 61 Jahren (61 Jahre vs. 59 Jahre vs. 60 Jahre; p-Wert ,261). Die weiteren klinischen Parameter (HY-Skala, UPDRS-III, BDI) zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Allel-Ausprägungen (p-Wert ,411 bzw. ,406 bzw. ,924). Ebenso zeigen die genetischen Parameter (APOE-Haplotypen, *MAPT*-Variante rs63750072, *MAPT*-Haplotypen) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Allel-Ausprägungen (p-Wert ,256 bzw. ,101 bzw. ,731).

Die ersten MoCA-Werte (24,2 vs. 24,3 vs. 24,4; p-Wert ,913) und die zuletzt erhobenen MoCA-Werte (23,7 vs. 23,7 vs. 24,3; p-Wert ,483) zeigen sich relativ ähnlich zueinander. Dabei zeigen sich die Werte der homozygoten A2-Träger im Verlauf konstant. Es liegen keine signifikanten Unterschiede in der Gruppe und zwischen den Gruppen vor.

Die Liquor-Werte der heterozygoten Trägerschaft zeigen sich tendenziell in niedriger bzw. höher als die Werte der homozygoten Trägerschaften. Dabei sind die Amyloid-Beta-42-Level (694,4 pg/ml vs. 676,7 pg/ml vs. 695,3 pg/ml; p-

Wert ,838) im Liquor der heterozygoten Allel-Träger niedriger und die hTau- (236,8 pg/ml vs. 259,9 pg/ml vs. 223,5 pg/ml; p-Wert ,196) und pTau-Level (40,7 pg/ml vs. 43,7 pg/ml vs. 39,4 pg/ml; p-Wert ,252) höher als bei den jeweiligen homozygoten Allel-Trägern. Die Unterschiede sind als nicht signifikant gewertet bei signifikantem Einfluss der Variante auf hTau und pTau in den Regressionsanalysen der CSF-Kohorte.

Es liegen keine signifikanten Unterschiede für die Parameter „Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,870) und „Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung [Jahre]“ (p-Wert ,740) vor. Zu den homozygoten A1-Trägern gehören 25 der 84 Patienten aus der PDnewCI-Gruppe der klinischen Kohorte. 43 der 84 PDnewCI-Patienten gehören zu den heterozygoten Allel-Trägern und 16 der 84 Patienten zu den homozygoten A2-Trägern.

Das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung in Jahre kann unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Werte, wie unter 3.2.3.1 HERC5 rs4585264_A beschrieben, betrachtet werden.

Von den 277 Patienten mit einem Genotyp A1/A1 entwickelten 257 Patienten (92,8%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,33 Jahren. Analog dazu entwickelten von den 386 Patienten mit einem Genotyp A1/A2 353 Patienten (91,5%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,60 Jahren. 93,7% (133 von 142 Patienten) der A2/A2-Träger entwickelte mit einem Intervall von durchschnittlich 7,23 Jahren eine kognitive Beeinträchtigung.

3.3.2.4 *SENP6* rs72886856_A

Die *SENP6* Variante rs72886856_A ist sowohl in der Klinischen Kohorte als auch in der CSF-Kohorte signifikant zum Vorschein gekommen. In Bezug auf die CSF-Kohorte und den Parameter „hTau“ erwies sich diese Variante mit einem p-Wert von ,002 und einem Beta-Koeffizienten von ,167 als signifikant und eine Veränderung in der Variante ist mit erhöhten hTau-Werten assoziiert.

Tabelle 16: Allelverteilung und Charakterisierung der Variante SENP6 rs72886856_A aus der Regression CSF-Kohorte und Einfluss auf den Parameter „hTau“

rs72886856_A SENP6	A1/A1 n=724	A1/A2 n=78	A2/A2 n=1	p-Wert
Männliches Geschlecht; n (%)	457 (63,1)	48 (61,5)	0 (0)	,412
Alter zu Beginn der Parkinson- Erkrankung [Jahre]	59,80 ± 10,43	60,28 ± 11,10	65,00	,822
Alter zu Beginn der Studie [Jahre]	65,89 ± 9,88	65,32 ± 10,60	72,00	,736
Krankheitsdauer zu Beginn der Studie [Jahre]	6,23 ± 5,84	5,06 ± 4,27	6,00	,232
HY-Skala (Baseline)	2,15 ± 0,84 (n=719/724)	2,00 ± 0,78 (n=77/78)	2,00	,334
UPDRS III (Baseline)	24,71 ± 11,89 (n=462/724)	23,40 ± 11,41 (n=50/78)	33,00	,590
Erster MoCA-Wert (0- 30)	24,41 ± 4,33 (n=669/724)	23,62 ± 4,89 (n=71/78)	24,00	,356
Letzter MoCA-Wert (0-30)	23,84 ± 5,01 (n=669/724)	23,52 ± 5,48 (n=71/78)	23,00	,867
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes [Jahre]	8,61 ± 5,79 (n=669/724)	6,94 ± 5,37 (n=71/78)	9,00	,067
Alter zum Zeitpunkt des letzten MoCA- Wertes [Jahre]	68,53 ± 9,44 (n=669/724)	68,32 ± 9,24 (n=71/78)	74,00	,831
BDI (Baseline)	9,04 ± 7,15 (n=224/724)	9,81 ± 7,41 (n=21/78)	(n=0/1)	,639
Liquor Abeta42 [pg/ml] (Baseline)	678,31 ± 269,71 (n=294/724) *	776,41 ± 297,56 (n=32/78) *	234,00	,040
Liquor htau [pg/ml] (Baseline)	239,51 ± 133,93 (n=294/724)	293,81 ± 239,83 (n=32/78)	290,00	,136
Liquor ptau [pg/ml] (Baseline)	41,56 ± 19,15 (n=294/724)	43,69 ± 22,46 (n=32/78)	55,00	,670
Altersbeginn der neu entwickelten CI [Jahre]	71,07 ± 8,53 (n=75/724)	69,00 ± 8,34 (n=9/78)	(n=0/1)	,493
Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]	7,58 ± 5,49 (n=669/724)	6,17 ± 5,16 (n=71/78)	6,00	,113
APOE4 Haplotyp; n(%)				,448
0x APOE4	553 (76,4)	59 (75,6)	0 (0)	
1x APOE4	158 (21,8)	18 (23,1)	1 (100)	
2x APOE4	13 (1,8)	1 (1,3)	0 (0)	
MAPT rs63750072_G				,968
Allel 0 (%)	643 (88,8)	68 (87,2)	1 (100)	
Allel 1 (%)	76 (10,5)	9 (11,5)	0 (0)	
Allel 2 (%)	5 (0,7)	1 (1,3)	0 (0)	
MAPT-Haplotyp; n(%)				,031 Cave: ² nur 1 Wert!
H1/H1	506 (69,9)	49 (62,8)	0 (0)	
H1/H2	198 (27,3)	27 (34,6)	0 (0)	
H2/H2	20 (2,8) *1	2 (2,6) *2	1 (100) *1,2	

Die Werte in der Tabelle sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Anzahl mit (%) angegeben. Abweichungen von der zu erwartenden Anzahl an verwendeter Datenmenge wurden separat aufgeführt. Die Intergruppenvergleiche werden pro Zeile mit hochgestellten Zahlen verdeutlicht. Dabei stehen die verwendeten Sternchensymbole für den Grad der Signifikanz: * für $\leq 0,05$; ** für $\leq 0,01$, *** für $\leq 0,001$. A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HY-Skala = Modified Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale Teilbereich III: motorische Fähigkeiten, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, BDI = Beck-Depressions-Inventar. CI = kognitive(n) Beeinträchtigung. MAPT-Haplotyp-Bestimmung durch die Verwendung von rs1052587_C. *Hinweis zu Intervall bis zur Entwicklung der CI [Jahre]: Es liegen Werte für die gesamte Kohorte (n = 743) vor, da wir davon ausgehen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet, an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet.*

Für die Beschreibung von

Tabelle 16 siehe Kapitel 3.2.3.3 SENP6 rs72886856_A. Wie bereits dort beschrieben zeigen die Liquor-Daten einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Amyloid-Beta-42-Level der homozygoten A1-Träger und der heterozygoten Allel-Ausprägungen (678,3 pg/ml vs. 776,4 pg/ml; p-Wert $\leq 0,05$). Dabei ist die homozygote A2-Allel-Ausprägung mit n = 1 nicht repräsentativ. Diese Variante zeigte einen p-Wert von ,002 (Beta ,167) bei der Regressionsanalyse der CSF-Kohorte und des hTau-Levels. Dabei zeigen sich die hTau-Level (p-Wert ,136) sowie pTau-Level (p-Wert ,670) der heterozygoten Allel-Ausprägung tendenziell höher (hTau 293,8 pg/ml; pTau 43,7 pg/ml) als die der homozygoten A1-Träger (hTau 239,5 pg/ml; pTau 41,6 pg/ml).

Das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung in Jahre kann unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Werte, wie unter 3.2.3.1 HERC5 rs4585264_A beschrieben, betrachtet werden.

Von den 724 Patienten mit einem Genotyp A1/A1 entwickelten 689 Patienten (95,2%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 7,58 Jahren. Analog dazu entwickelten von den 78 Patienten mit einem Genotyp A1/A2 71 Patienten (91,0%) eine kognitive Beeinträchtigung mit einem Intervall von durchschnittlich 6,17 Jahren.

3.4 Kaplan-Meier

Die Variante rs72886856_A des Gens SENP6 (Sentrin-specific protease 6) zeigte sich in den Regressionsanalysen der Klinischen- und CSF-Kohorte in Bezug auf den ersten MoCA-Wert sowie das hTau-Level im Liquor signifikant. Es erfolgte eine Kaplan-Meier-Analyse dieser Variante (definiert als Faktor) mit dem Zeit-Parameter „Alter zu Beginn der kognitiven Beeinträchtigung“ in der Gruppe PDnewCI. Da die homozygote A2-Trägerschaft mit nur einem Patienten repräsentiert wird, wurde diese Allel-Ausprägung von der Analyse ausgeschlossen. Als Status wurde das Eintreten der kognitiven Beeinträchtigung gewählt.

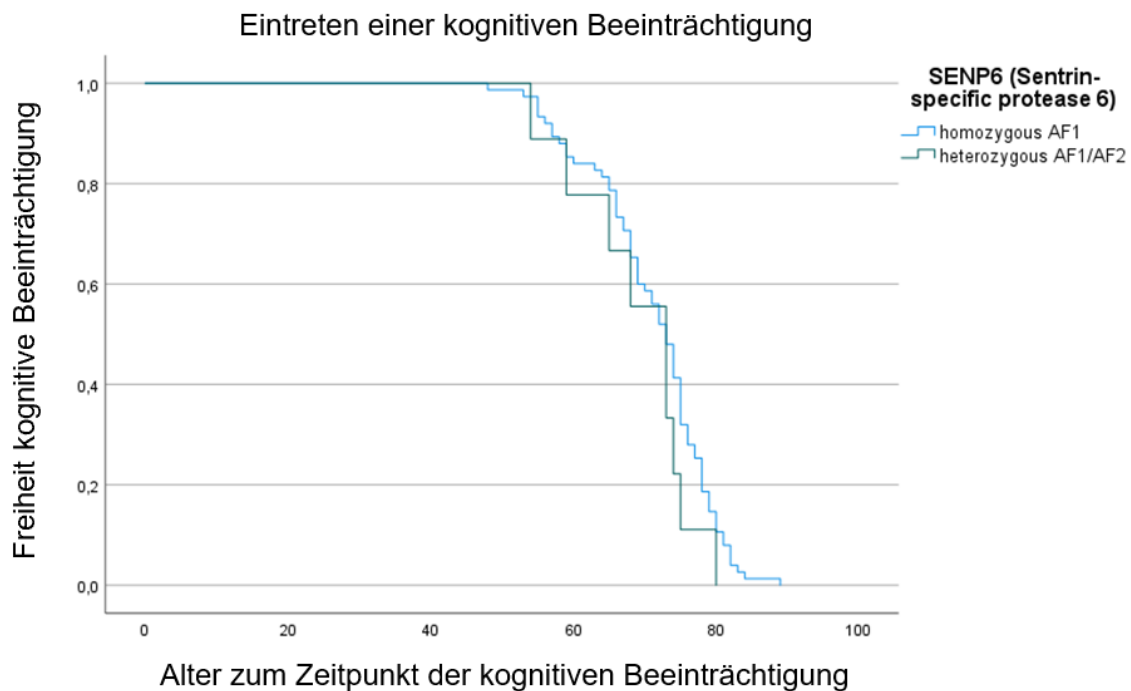


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Variante rs72886856_A SENP6 in Bezug auf das Eintreten einer kognitiven Beeinträchtigung und das Alter zum Zeitpunkt der kognitiven Beeinträchtigung in der PDnewCI-Gruppe und Ausschluss der homozygoten A2-Träger bei n = 1.

Die heterozygote Trägerschaft des A2-Allels zeigte einen tendenziell früheren Eintritt einer kognitiven Beeinträchtigung als die homozygote A1-Trägerschaft.

Dabei zeigt sich diese Tendenz im Log Rank-Test als nicht signifikant (p-Wert ,294).

In einer weiteren Kaplan-Meier-Analyse wurde diese Variante (definiert als Faktor) mit dem Zeit-Parameter „Erkrankungsdauer bis zum Eintritt der kognitiven Beeinträchtigung“ in der klinischen Kohorte verwendet. Dabei wird davon ausgegangen, dass auch die aktuelle Patientengruppe, der noch nicht kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten, diese noch im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln wird. Für die PDND-Gruppe wurde somit die Erkrankungsdauer bis zur Messung des letzten MoCA-Wertes verwendet. Für die Gruppe PDnewCI wurde die Erkrankungsdauer des Zeitpunktes verwendet an dem erstmalig ein MoCA-Wert ≤ 25 erreicht wurde und für die Gruppe PDCI wurde die Erkrankungsdauer der Messung des ersten MoCA-Wertes verwendet. Da die homozygote A2-Trägerschaft mit nur einem Patienten repräsentiert wird, wurde diese Allel-Ausprägung auch in dieser Analyse ausgeschlossen. Als Status wurde das Eintreten der kognitiven Beeinträchtigung gewählt.

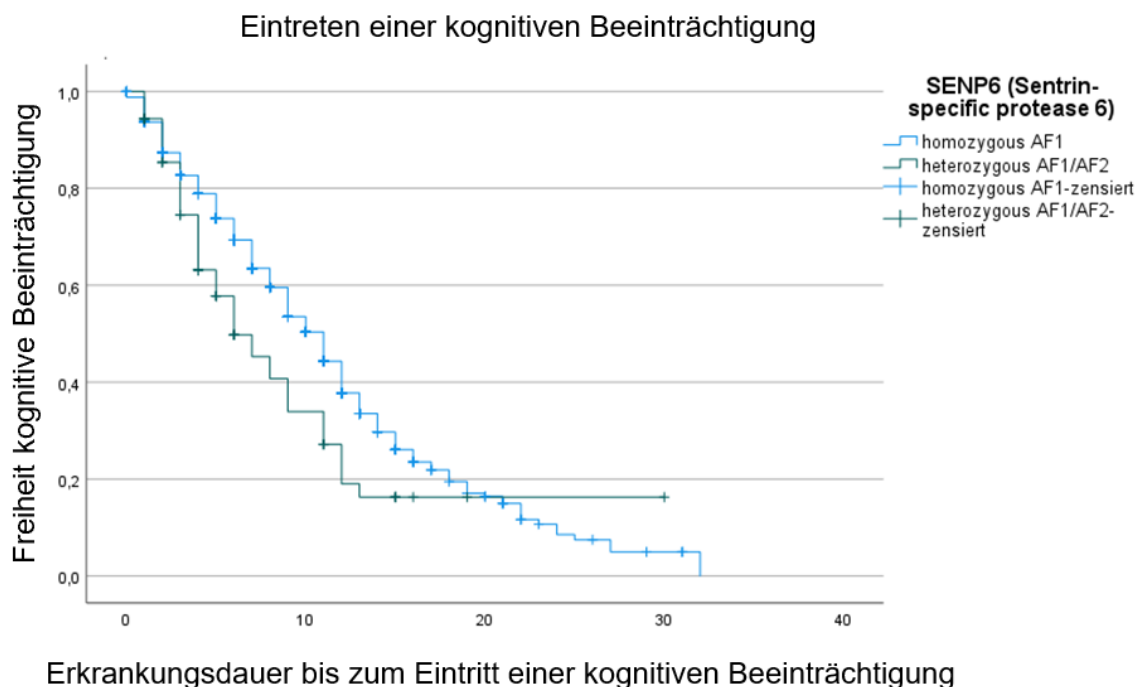


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Variante rs72886856_A SENP6 in Bezug auf das Eintreten einer kognitiven Beeinträchtigung und die Erkrankungsdauer bis zum Eintritt der kognitiven Beeinträchtigung in Jahren. Log-Rank-Test: p-

Wert ,015. Der homozygote A2-Träger ($n = 1$) für diese Variante wurde ausgeschlossen und ist somit nicht dargestellt.

Bei der Analyse zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Variante rs72886856 des Gens *SENP6* auf die Erkrankungsdauer bis zum Eintritt einer kognitiven Beeinträchtigung. Dabei haben die heterozygoten Allel-Träger ein tendenziell früheres Auftreten einer kognitiven Beeinträchtigung als die homozygoten A1-Träger.

4. Diskussion

In dieser Arbeit zeigten sich zwischen den definierten Patientengruppen PDND, PDnewCI und PDCI verschiedene tendenzielle und teils signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters zu Beginn der Parkinson-Erkrankung, der verschiedenen klinischen Daten wie HY-Skala, UPDRS III und MoCA sowie auch der Liquor-Level von hTau und pTau. Die Varianten mit potenziellem Einfluss auf klinische Parameter entstammen Bereichen des Tau-Pathways, die mit der Phosphorylierung, Dephosphorylierung, Prozessierung und dem Abbau von Tau in Verbindung stehen. Die Varianten wurden in dieser Arbeit auf genetischer Ebene betrachtet.

Durch die Literaturrecherche ergaben sich um Tau eine Vielzahl von verschiedenen Einflussfaktoren, auch bereits in Bezug zu potenziellen Auswirkungen auf den kognitiven Status. Das Exon 10 von *MAPT* selbst konnte bereits mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Mutationen im *MAPT*-Gen bewirken bisher zumeist eine Verlagerung des physiologischen 3R-/4R-Gleichgewichts von Tau mit Begünstigung der 4R-Formen und damit Integration von Exon 10. (Liu F, 2008)

In diesem Zuge konnten auch auf translatorischer Ebene Einflussfaktoren identifiziert werden. Ein H1-Haplotyp von *MAPT* führt tendenziell zu höheren Exon 10 Integrationen und begünstigt damit neurodegenerative Prozesse um Tau. (Caffrey T, 2006)

Zu den weiteren Einflussfaktoren in Bezug auf die Expression von Tau gehören

die verschiedenen MicroRNAs (miR-9, miR-15a/b, miR-16, miR-34c, miR-124, miR-132/212, miR-137, miR-195, miR-497) und prä-mRNA-Prozessierungs-Proteine wie PTBP1 und PTBP2. (Smith PY, 2011) (Wu H, 2013) (Smith PY, 2015)

Bezüglich der Phosphorylierung und Dephosphorylierung von Tau konnten verschiedene Kinasen und Regulatoren bzw. Mediatoren mit direkter oder indirekter Beteiligung (CDK5, CDK5R1, GSK3 β , PI3K, AKT, ERBB2/HER2/neu, Neuregulin, MAP-Kinasen (ERK1/MAPK3, MAPK1/ERK2, MAPK8/JNK1), SAPK, PKN1, CaMKII, cAMP-PKA) und Phosphatasen (Calcineurin/PP2B, PP2A, I1(PP2A)/ANP32A, I2(PP2A)/SET) identifiziert werden. (Taniguchi S, 2001) (Tandon A, 2003) (Tsuji I, 2004) (Tanimukai H, 2005) (Wen Y, 2008) (Hébert SS, 2012) (Thauerer B, 2013) (Smith PY, 2015)

Im Abbauprozess von Tau konnte bereits verschiedene potenzielle Kandidaten mit Einfluss auf die Tau-Level identifiziert werden (E1, E2/UBE2L3, E3/Parkin (PARK2/PRKN), UCH-L1, LC3, GABARAP, ANKHD1, ISG15, HERC5, SUMO-1, SENP). (David DC, 2002) (Eun Jeoung L, 2008) (Tanji K, 2011) (Ihara Y, 2012) (Luo HB, 2014) (Im E, 2016) (Zhu M, 2017)

Als Interaktionspartner mit Einfluss auf die Tau-Ablagerungen haben sich Amyloid-Beta (APP) sowie die Caspasen (CASP3, CASP7) als potenzielle Kandidaten herauskristallisiert. (Rissman RA, 2004) (Ayers KL, 2016)

Von den Genen aus der Literaturrecherche spiegeln sich nur eine geringe Anzahl an Genen in den Analysen wider. Dies hatte verschiedene Gründe. Zum Teil waren nicht alle Gene auf dem Chip abgebildet. Ein weiterer Teil hat die Qualitätsmerkmale, wie unter Kapitel 2.6.1 gPLINK beschrieben, nicht erfüllt.

Die gesamte Kohorte bestand aus 743 Patienten, davon waren 63% männlichen Geschlechts. Die longitudinale Kohorte mit mindestens zwei MoCA-Werten und einem Abstand von einem Jahr bestand aus 430 Patienten, wovon 64% männlichen Geschlechts waren und die CSF-Kohorte umfasste insgesamt 328 Patienten mit einem Männer-Anteil von 64%.

Es zeigte sich, dass die Patienten der PDND-Gruppe bei Diagnosestellung jünger waren als die Patienten der PDnewCI- und PDCI-Gruppe, unabhängig davon, welche der drei definierten Kohorten betrachtet wird. Die klinischen Parameter (HY-Skala, UPDRS-III-Wert, MoCA-Wert) der PDND-Patienten waren signifikant besser als bei den beiden anderen Patienten-Gruppen. Für den BDI-Wert gab es keinen signifikanten Unterschied und er deutete im Durchschnitt in allen drei Kohorten auf eine minimal vorhandene depressive Verstimmung hin. Auch die genetischen Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich *APOE*- oder *MAPT*-Haplotypen zwischen den Kohorten und Patientengruppen. Ein relevanter Einfluss dieser genetischen Parameter auf die Kognition scheint somit eher unwahrscheinlich zu sein.

Warum hat die PDND-Patientengruppe besserer klinischer Parameter? Zum einen sind die Patienten jünger und damit kürzer erkrankt, sodass sie klinisch bessere Parameter aufweisen. Auch weitere soziologische Parameter, die nicht erfasst wurden, könnten eine Rolle bei der Diagnostik dieser Patientengruppe und der möglichen Verzögerung des Eintritts der kognitiven Beeinträchtigung spielen. Zum Beispiel wäre denkbar, dass in der Gruppe der PDND-Patienten viele Erkrankte mit guter sozialer Integration vorhanden waren, sodass eine ärztliche Konsultation bereits frühzeitig durch Angehörige initialisiert wurde. Des Weiteren könnte diese Patientengruppe auch in ihrem täglichen Alltag aktiver gewesen sein, was einen positiven Einfluss auf die Progression einer Demenz haben kann. (Swedish Council on Health Technology Assessment, 2008) Das subjektive Empfinden des Patienten und dessen Angehörigen bezüglich der kognitiven Leistung könnte auch eine Rolle spielen. (Aarsland D, 2018) Auch weitere Erkrankungen der Patienten könnten einen Einfluss auf die Progression der kognitiven Beeinträchtigung gehabt haben. In den klinischen Daten der Patientenkohorte dieser Arbeit fehlen Informationen bezüglich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankungen und Behandlungen. Da unbehandelte Erkrankungen, wie die arterielle Hypertonie, einen negativen Einfluss auf die Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung haben könnten, könnten diese Vorerkrankungen und damit eventuell einhergehenden regelmäßigen Konsultationen einen Einfluss auf den

Aspekt der tendenziell jüngeren Patienten in der Gruppe der PDND-Patienten haben. (Walker KA, 2018)

Aus den Daten der CSF-Kohorte ließen sich weitere spannende Punkte ziehen. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den ersten Amyloid-Beta-42-Messwerten im Liquor feststellen (p-Wert ,013^B, korrigiert auf Abhängigkeit vom Altersbeginn der Parkinson-Erkrankung). Dabei zeigte sich im Intergruppenvergleich zwischen der PDND- und der PDCI-Gruppe ein signifikanter Unterschied (p-Wert $\leq 0,05$). Zwischen den letzten Messwerten zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert ,489^B, korrigiert auf Abhängigkeit vom Altersbeginn der Parkinson-Erkrankung) bei bestehender Tendenz der niedrigeren Amyloid-Beta-42-Level in der PDCI-Gruppe. Da die ersten Messwerte mit Beginn der Studie erhoben wurden, kann hier der initiale Altersunterschied (p-Wert $< 0,001$) eine entscheidende Rolle gespielt haben. Da die Gruppe der PDCI-Patienten zum Zeitpunkt der Studie ca. 70 Jahre alt war im Gegensatz zu der deutlich jüngeren PDND-Gruppe (ca. 62 Jahre) und der etwas jüngeren PDnewCI-Gruppe mit ca. 68 Jahren. Gleiche Beobachtungen konnten für die hTau- und pTau-Level im Liquor zum Zeitpunkt der ersten und letzten Messzeitpunkte gemacht werden. Dabei zeigte sich in den Gruppen der PDnewCI- und der PDCI-Patienten sowie mit zunehmendem Alter ein erhöhtes hTau- und p-Tau-Level im Liquor.

Ein interessanter Aspekt lässt sich jedoch bei der Betrachtung der Liquor-Werte im Verlauf der Gruppe der PDnewCI-Patienten beobachten. Zum Zeitpunkt der nach klinischen Kriterien (MoCA-Wert ≤ 25) kognitiven Beeinträchtigung zeigte sich im Liquor dieser Patientengruppe ein deutlicher Anstieg der hTau- und pTau-Level im Gegensatz zu unveränderten Amyloid-Beta-42-Leveln (Erster Messwert = 721,3 pg/ml, Zeitpunkt CI = 732,25 pg/ml, letzter Messwert = 709,38 pg/ml). Dabei zeigte sich bei den hTau-Werten ein Anstieg von 231,2 pg/ml auf 329,4 pg/ml mit zuletzt Absinken des Wertes auf 269,3 pg/ml. Gleiches ließ sich bei den pTau-Werten beobachten (Erster Messwert = 41,3 pg/ml, Zeitpunkt CI = 46,8 pg/ml, letzter Messwert = 44,3 pg/ml). Dabei blieben die letzten Messwerte weiterhin größer als die ersten Messwerte. Für die Messwerte zum Zeitpunkt der kognitiven Beeinträchtigung lagen nur von etwas

weniger als der Hälfte der Patienten der PDnewCI-Gruppe Messwerte vor. Diese massive hTau- und pTau-Freisetzung und Messbarkeit im Liquor könnte einen Hinweis auf einen progredienten, neurodegenerativen Prozess geben. Auch traumatische (z. B. Sturz mit Schädelprellung) oder vaskuläre Ereignisse (z. B. zerebrovaskuläre Minderdurchblutung) gelten als mögliche Initiatoren des neurodegenerativen Prozesses. (Rokad D, 2016) Visser et al. untersuchten neben den Tau-Leveln im Liquor noch weitere Proteine, die eine Auskunft über die neuronale Plastizität und Dysfunktionen in der Barriere-Funktion des Gehirns geben können. Dabei kamen sie zum Entschluss, dass das Tau-Level im Liquor ein Merkmal für den kognitiven Verlauf sein kann. Sie zeigten, dass erhöhte Tau-Level unter anderem mit höheren Protein-Konzentrationen aus dem Bereich der neuronalen Plastizität sowie mit einer schnelleren Progression der kognitiven Beeinträchtigung einhergehen. (Visser PJ, 2022) Wu et al. beschreiben eine erhöhte Sekretion von phosphoryliertem Tau, welches unter normalen Umständen an synaptischen Prozessen beteiligt sei. Abnormale Tau-Akkumulation störe jedoch die neuronale Homöostase. Unter anderem können sekundäre neuroinflammatorische Prozesse ausgelöst werden, die unter anderem zum Abbau von Synapsen führen können. Dieser Mechanismus könnte somit einen neuronalen Schaden und damit eine kognitive Beeinträchtigung begünstigen. (Wu M, 2021) Visser et al. vermuten hinter den erhöhten Tau-Leveln und damit erhöhten neuronalen Plastizität eher weniger ein erhöhtes Aufkommen von neuronalen Schäden, da dieses Protein-Muster besonders zu Beginn der Erkrankung beobachtet wurde, als mehr eine Funktion von Tau bezüglich neuronaler Plastizität. (Visser PJ, 2022)

4.1 Einflussfaktoren auf das Eintrittsalter des Beginns der kognitiven Beeinträchtigungen

Hierzu wurde die Gruppe der Parkinson-Patienten, die während der Studie eine kognitive Einschränkung entwickelt haben, betrachtet. In allen drei Kohorten dieser Arbeit lag das durchschnittliche Alter zu Beginn der kognitiven Beeinträchtigung in der Gruppe der PDnewCI-Patienten bei 70 bzw. 71 Jahren.

In den Regressionsanalysen der PDnewCI-Gruppe in Bezug zum Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung konnte keine Variante mit signifikantem Einfluss identifiziert werden. Auch die bisherige Krankheitsdauer seit Diagnosezeitpunkt hatte keinen Einfluss auf den Beginn der kognitiven Beeinträchtigung (p-Wert ,805; Beta -,009). Lediglich das Alter zu Beginn der Studie hatte einen signifikanten Einfluss (p-Wert <0,001; Beta ,967) auf den Beginn der kognitiven Beeinträchtigung. Dieser Zusammenhang wurde bereits von Prince et al. bezogen auf die globale Prävalenz der Demenz und von Aarsland et al. in Bezug zu kognitiven Beeinträchtigungen bei Parkinson-Patienten aufgezeigt. (Prince M, 2013) (Aarsland D, 2018) (Aarsland D, 2021)

4.2 Einflussfaktoren auf das Intervall zwischen Parkinson-Diagnose und Beginn der kognitiven Beeinträchtigung

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde ebenfalls die Gruppe der Parkinson-Patienten, die während der Studie eine kognitive Einschränkung entwickelt haben, betrachtet. Dabei ergab die Auswertung ein durchschnittliches Intervall bis zum Beginn einer kognitiven Beeinträchtigung von ca. 8 bzw. 9 Jahren unabhängig von der betrachteten Kohorte. Im Vergleich mit den anderen Patientengruppen in der longitudinalen Kohorte zeigte sich, dass die Gruppe der PDCI-Patienten retrospektiv bereits nach ca. 7 Jahren kognitive Beeinträchtigungen, während die Gruppe der PDND-Patienten nach ca. 9 Jahren noch keine messbaren kognitiven Beeinträchtigungen entwickelt haben. Eine Regression zwischen den Varianten, der bisherigen Krankheitsdauer und dem Alter zu Beginn der Studie sowie der Daten zum Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung der Gruppe PDnewCI ergab einen signifikanten Einfluss der *HERC5*-Variante rs4585264_A (p-Wert ,029; Beta -,140) sowie einen signifikanten Einfluss der bisherigen Krankheitsdauer (p-Wert <0,001; Beta ,958) bei fehlendem Einfluss des Alters zu Beginn der Studie (p-Wert ,369; Beta -,048).

Pedersen et al. beschreiben in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung zu Beginn der Parkinson-Erkrankung

und einem Fortschreiten dieser zur Demenz. Dies würde unterstützen, dass in dieser Arbeit die bisherige Krankheitsdauer einen Einfluss auf das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung hat. Die Zeit des latenten Zustandes einer kognitiven Störung ohne auffällige Werte in spezifischen Tests (z. B. MoCA) scheint einen Einfluss zu haben. Ein unauffälliger kognitiver Test zu Beginn der Erkrankung gehe mit einem beschwerdefreien Intervall einher, bis eine kognitive Beeinträchtigung bemerkt bzw. gemessen wird. Das entspricht der Gruppe der PDnewCI-Patienten in dieser Arbeit. (Pedersen KF, 2013)

Die *HERC5*-Variante rs4585264_A wurde bisher noch nicht beschrieben. Auch wurde noch kein Zusammenhang zwischen der Ligase *HERC5*, der ISGylierung und kognitiven Beeinträchtigung beschrieben. Im et al. haben bisher den Zusammenhang zwischen *HERC5* und Tauopathien so beschrieben, dass *HERC5* an der Aktivierung von Parkin beteiligt ist, welches wiederum vermehrt akkumuliertes Tau ubiquitiniert und es so vermehrt über das Ubiquitin-Proteasom-System abgebaut werden kann. Dies geschieht besonders unter inflammatorischen Prozessen. (Im E, 2016) Die Variante rs4585264_A erwies sich in den Regressionen als signifikant in Bezug auf das Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung (p-Wert ,029; Beta -,140) in der PDnewCI-Gruppe und auf den letzten MoCA-Wert in der longitudinalen Kohorte (p-Wert ,015; Beta ,135). Unter Berücksichtigung des Richtungseffektes bedeutet dies, dass die homozygoten Allel-2-Träger ein kürzeres Intervall bis zum Eintritt einer kognitiven Beeinträchtigung, aber einen höheren letzten MoCA-Wert haben. Dabei geht aus Tabelle 6 hervor, dass die homozygoten Allel-2-Träger, höhere letzte MoCA-Werte sowie ein größeres Intervall bis zur Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung haben im Vergleich zu den homozygoten Allel-1-Trägern. Die Diskrepanz zwischen dem Richtungseffekt des Intervalls bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung und den Werten aus Tabelle 6 beruhen am ehesten darauf, dass in den Regressionen nur die PDnewCI-Gruppe betrachtet wurde. In Tabelle 6 sind aber alle 743 Patienten mit ihren Werten für die Zeilen „Letzter MoCA-Wert“ und „Intervall bis zur Entwicklung der CI“ hinterlegt, da wir davon ausgehen, dass die gesamte

Kohorte im weiteren Krankheitsverlauf eine kognitive Beeinträchtigung entwickeln wird, auch wenn wir dieses Ereignis für die Patientengruppe PDND in unserem Beobachtungszeitraum nicht messen konnten.

Betrachtet man allerdings die Werte in der Zeile „Altersbeginn der neu entwickelten CI“, werden die Patienten der PDnewCI-Gruppe aus der gesamten Kohorte betrachtet und man erkennt, dass die homozygoten A2-Träger deutlich jünger zum Zeitpunkt des Eintritts der kognitiven Beeinträchtigung sind. Dies würde mit einem kürzeren Intervall bis zur Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung übereinstimmen. Betrachtet man den prozentualen Anteil der Patienten, die eine kognitive Beeinträchtigung entwickeln, in Bezug auf die Allel-Verteilung, so entsteht der Eindruck, dass die homozygoten A2-Träger mit 97,3% eher eine kognitive Beeinträchtigung entwickeln, als die heterozygoten Allel-Träger mit 90,8% oder die homozygoten A1-Träger mit 92,6%, jedoch liegt auch hier eine Verzerrung der Werte durch den Einschluss der Patienten aus der PDND-Gruppe vor, deren Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung nicht abschließend bekannt ist, da der Beobachtungszeitraum, des dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatzes, endete.

Zusammengefasst könnte die *HERC5*-Variante rs4585264_A einen Teil eines Komplexes widerspiegeln, wodurch sie über ihre Veränderung und über unbekannte Mediatoren einen negativen Einfluss auf das Intervall zwischen Parkinson-Diagnose und kognitiver Beeinträchtigung haben könnte.

4.3 Zusammenhang zwischen den signifikanten Genen und den Biomarkern hTau (Gesamt-Tau) und pTau (Phosphoryliertes Tau)

Zu den Genen aus den Analysen der klinischen Parameter (*HERC5*, *MAPK8* und *SENP6*) kommen noch die Gene aus den Analysen mit Bezug zu den Biomarkern hTau und pTau (*ANP32A/I1(PP2A)*, *GSK3 β* sowie ebenfalls *MAPK8* und *SENP6*). Alle signifikanten Varianten dieser Gene werden nachfolgend auf Zusammenhänge zu den Biomarkern hTau und pTau betrachtet.

4.3.1 ANP32A/I1(PP2A)

Die Variante rs1551344_A im Gen von ANP32A/I1(PP2A), mit Einfluss auf die hTau- und pTau-Werten in der CSF-Kohorte, führt zu höheren hTau- und pTau-Liquor-Werten bei Allel-2-Beteiligung. Dabei muss die niedrige Datenmenge ($n = 2$) der homozygoten A2-Träger beachtet werden. Im Vergleich der homozygoten A1-Träger und heterozygoten Allel-Träger konnten jedoch auch im Intergruppenvergleich signifikante (Liquor-Wert hTau (Baseline), p -Wert $< 0,05$) und tendenzielle (Liquor-Wert pTau (Baseline), nicht signifikant) höhere Liquor-Level bei der heterozygoten Trägerschaft nachgewiesen werden.

Da ANP32A/I1(PP2A) ein Inhibitor von PP2A ist und PP2A die Phosphorylierung von Tau reguliert, könnte diese Variante die Wirkung einer deregulierten Aktivität von PP2A widerspiegeln. Dies könnte dann wiederum zu den beobachteten erhöhten Liquor-Werten führen. Vázquez-Higuera et al. haben in ihrer Arbeit ebenfalls diese Variante und weitere des PP2A-Pathways in einer spanischen Kohorte mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn, analysiert. Diese Varianten haben sie in Bezug auf Genotypen, Allel-Verteilung, Alter, Geschlecht und APOE4-Allele analysiert und keine signifikanten Unterschiede zwischen der Alzheimer-Krankheit-Patientengruppe und einer Nicht-Alzheimer-Krankheit-Kontrollgruppe gefunden. (Vázquez-Higuera JL, 2011)

Bezüglich der Genotypen zeigt sich in dieser Arbeit eine deutlich höhere Anzahl an homozygoten A1-Trägern ($n = 706$) im Vergleich zu heterozygoten Allel-Trägern ($n = 93$) und homozygoten A2-Trägern ($n = 6$). Das Alter zu Beginn der Erkrankung sowie zu Beginn der Studie war mit ca. 60 Jahren und dann ca. 66 Jahren gleich, wenn man die homozygoten A2-Träger auf Grund von der kleinen Datenmenge außer Acht lässt. Auch in Bezug auf Geschlecht (63% bzw. 65% Männer) und APOE4-Allel-Trägern konnte kein Unterschied festgemacht werden. Auch die MoCA-Werte zeigten sich annähernd gleich in Bezug zum ersten und letzten erhobenen MoCA-Wert.

Die Liquor-Level könnte allerdings einen Einfluss auf den Altersbeginn der kognitiven Beeinträchtigung haben, da die heterozygoten Allel-Träger bei Eintritt

der kognitiven Beeinträchtigung ca. 67 Jahre alt waren (Bezug zur PDnewCI-Gruppe) im Vergleich zu den homozygoten A1-Trägern mit einem Eintrittsalter von ca. 71 Jahren (Bezug zur PDnewCI-Gruppe). Dabei muss aber beachtet werden, dass lediglich 5 Patienten aus der PDnewCI-Gruppe heterozygote Allel-Träger sind, sodass die Datenmenge sehr klein ist.

Zusammengefasst könnte der PP2A-Pathway einen Einfluss auf die neurodegenerativen Erkrankungen haben, auch wenn ANP32A/I1(PP2A) nur ein Baustein von vielen ist. Das A2-Allel der Variante rs1551344_A scheint nicht nur mit höheren hTau-Werten zu korrelieren, sondern auch mit einem früheren Eintritt der kognitiven Beeinträchtigung.

4.3.2 GSK3 β

Die Varianten des *GSK3 β* -Gens (rs17810235_T, rs7650554_T) stehen im Zusammenhang mit den hTau- und pTau-Leveln im Liquor. Es zeichnen sich zusammengefasst höhere hTau- und pTau-Level unter Allel-2-Beteiligung ab.

Für die Variante rs7650554_T (n = 2) liegen nur wenige Liquor-Messdaten für die homozygoten Allel-2-Träger vor, weswegen ihre Daten nicht für den Vergleich zwischen den Allel-Ausprägungen herangezogen werden können. Aber auch im Intergruppenvergleich zwischen den homozygoten Allel-1-Trägern und den heterozygoten Allel-Trägern zeigen sich teils signifikante, teils tendenzielle Unterschiede in den Liquor-Leveln von hTau und pTau.

In Bezug auf die klinischen Parameter, wie Alter zu Beginn der Erkrankung und zu Beginn der Studie, MoCA-Werte, Altersbeginn und Intervall bei neu entwickelter kognitiver Beeinträchtigung lassen sich einige Merkmale hervorheben. Während diese zuvor genannten Parameter der Varianten rs17810235_T und rs7650554_T unbeeinflusst von der Allel-Ausprägung erscheinen, gleichwohl eine Tendenz zu mehr APOE4-Trägern unter den homozygoten A2-Trägern vorliegt, zeigen sich bei der Variante rs11915717_T die homozygoten A2-Träger ca. 3 Jahre älter zu Beginn der Erkrankung, ca. 4-5 Jahre älter zu Beginn der Studie und haben höhere Amyloid-Beta-42- sowie

hTau- und pTau-Level im Liquor. Des Weiteren haben sie einen späteren Altersbeginn der kognitiven Beeinträchtigung ($n = 2$) bei einem größeren Intervall bis zum Eintritt der kognitiven Beeinträchtigung. Auch hier zeigen sich unter den homozygoten A2-Trägern signifikant mehr APOE4-Träger. Die niedrige Datenmenge der homozygoten A2-Träger (Gesamt: $n = 33$ bzw. Liquor: $n = 12$) könnte einen Einfluss auf diese Darstellung haben.

Alle hier aufgeführten Varianten von GSK3 β wurden als Intron Varianten klassifiziert. Als Intron Varianten könnten sie einen Einfluss auf die Expression von GSK3 β haben.

GSK3 β ist eine Kinase im Pathway von Tau. Als Kinase ist es für die Phosphorylierung unter anderem von Tau zuständig. Die Varianten könnten somit auf die Funktion oder Expression von GSK3 β Einfluss genommen haben, oder mit anderen Varianten in Verbindung stehen, die wiederum einen Einfluss auf GSK3 β und dessen Funktion haben. Eine erhöhte Aktivität von GSK3 β sollte mit einer vermehrten Phosphorylierung von Tau einhergehen. Ko et al. konnten in ihrer Arbeit in vitro zeigen, dass eine erhöhte GSK3 β -Expression nicht allein ausreicht, um die Tau-Phosphorylierung zu beeinflussen. Denn selbst eine erhöhte Expression von GSK3 β mit Funktionsverlust führte zu einer vermehrten Tau-Phosphorylierung. GSK3 β fungiert somit wohl eher als Tau-Fänger und ermöglicht es der PKA (Proteinkinase A) Tau an verschiedenen Bindungsstellen von Tau vermehrt zu phosphorylieren, während primär durch GSK3 β phosphorylierte Stellen weniger phosphoryliert wurden. Die Phosphorylierung der PKA überwiegt, sodass schlussendlich mehrere Stellen an Tau phosphoryliert waren. Für dieses Zusammenspiel wird ein zusätzliches Protein benötigt, das GSKIP (GSK3 β interaction protein), welches GSK3 β und PKA zusammenführt. Zusätzlich verglichen sie den Tau-Status im Liquor von drei Patientengruppen (Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, mit neurologischen Störungen und mit geringer kognitiver Einschränkung) mit einer gesunden Kontrollgruppe. Die phosphorylierten Bindungsstellen von PKA waren in den Patienten mit Alzheimer-Erkrankung stärker phosphoryliert als bei den anderen Patientengruppen, somit waren hier auch die pTau-Level höher als in den

anderen Gruppen. Zusätzlich besaß die Alzheimer-Patientengruppe erhöhte hTau-Level. (Ko H-J, 2019)

Lei et al. haben in ihrem Artikel die Funktionen von GSK3 β in neurodegenerativen Erkrankungen, darunter auch Parkinson, zusammengefasst und einen positiven Zusammenhang zwischen der Hyperphosphorylierung von Tau und der Aktivität und Expression von GSK3 β beschrieben. (Lei P, 2011)

Die hier aufgeführten Varianten könnten also mit einer vermehrten Expression von GSK3 β einhergehen und so zu erhöhten hTau- und pTau-Leveln im Liquor führen. Bisher wurde lediglich die Variante rs17810235_T von Kavanagh et al. in Bezug zur diabetischen Nephropathie untersucht und in den ersten Analysen wurde eine Signifikanz dieser Variante aufgezeigt, welche sich in weiteren Analysen jedoch nicht weiter zeigte. (Kavanagh DH, 2013)

4.3.3 HERC5

Die HERC5-Variante rs4585264_A stammt aus den Analysen der klinischen Kohorte. In Bezug zu den Liquor-Daten zeigten sich die heterozygoten Allel-Träger mit höheren hTau- und pTau-Leveln im Vergleich zu den beiden homozygoten Allel-Ausprägungen. Dabei lagen Daten zu 171 Patienten für die homozygoten Allel-1-, 129 Patienten für die heterozygoten Allel- und 28 Patienten für die homozygoten Allel-2-Träger vor. Im Vergleich zu den anderen Gruppen, ist die Patienten-Anzahl der homozygoten Allel-2-Träger gering und könnte einen negativen Einfluss auf die Aussagekraft der durchschnittlichen Messwerte haben. Unter Zusammenschau der klinischen Aspekte, dass die Allel-2-Träger mit einem negativen Einfluss auf das Intervall zwischen Parkinson-Diagnose und kognitiver Beeinträchtigung einhergingen, könnten die höheren Tau-Level im Liquor zu Beginn der Studie eine mögliche negative Progression der kognitiven Entwicklung widerspiegeln. Es könnte sich hierbei auch lediglich um einen Ausdruck der neuronalen Plastizität zum Zeitpunkt der Entnahme, wie durch Visser et al. beschrieben handeln. (Visser PJ, 2022)
Diese Variante wurde bisher nicht beschrieben.

Bei den klinischen Parametern zeigte die Variante eine tendenzielle, aber nicht signifikante Erhöhung des Männeranteils bei den homozygoten A2-Trägern. Des Weiteren erscheinen homozygote A2-Träger mit schlechteren UPDRS-III-Werten einherzugehen. Zusätzlich wurden bei den homozygoten A2-Trägern eher höhere Amyloid-Beta-42-Leveln im Liquor gemessen (ohne Signifikanz).

4.3.4 MAPK8

MAPK8 und seine signifikante Variante rs1881740_A aus den Analysen der klinischen Kohorten sowie seine signifikanten Varianten rs10857561_A und rs2698761_C aus den Analysen der CSF-Kohorte zeigen in Bezug auf die hTau- und pTau-Level im Liquor Tendenzen zu höheren Liquor-Leveln, wenn eine heterozygote Allel-Ausprägung vorliegt. Für die Variante rs1881740_A entstammen die Liquor-Messungen von 190 A1/A1-, 124 A1/A2- und 14 A2/A2-Träger-Patienten. Die Variante rs10857561_A setzt sich aus 145 A1/A1-, 144 A1/A2- und 39 A2/A2-Trägern zusammen. Die niedrige Anzahl an homozygoten Allel-2-Trägern könnte einen Einfluss auf die durchschnittlichen Messwerte haben, sodass die Messwerte dieser Gruppe nicht aussagekräftig genug sein könnten. Für die Variante rs2698761_C liegen bereits mehr Daten zu den homozygoten Allel-2-Trägern vor (111 A1/A1-Träger, 153 A1/A2-Träger und 64 A2/A2-Träger). Es zeigen sich jedoch auch hier höhere Liquor-Level für hTau und pTau bei den heterozygoten Trägern im Vergleich zu beiden homozygoten Allel-Trägerschaften.

Die homozygoten Allel-2-Träger der Variante rs1881740_A haben niedrigere MoCA-Werte bei der ersten Erhebung. Im Vergleich dazu sind die MoCA-Werte der anderen beiden Allel-Ausprägungen nahezu identisch. Für die anderen beiden Varianten trifft dies nicht zu. Hier zeigen sich alle ersten MoCA-Werte auf ähnlichem Niveau. Jedoch scheinen sich die MoCA-Werte der homozygoten A2-Träger bei allen drei Varianten im Verlauf kaum zu verändern, während es bei den anderen beiden Allel-Ausprägungen zu Verschlechterungen der MoCA-Werte kommt. Dabei scheint auch nicht das Alter zu Beginn der Studie oder zum Zeitpunkt des letzten MoCA-Wertes sehr unterschiedlich zwischen den

Allel-Ausprägungen zu sein. Lediglich bei der Variante rs1881740_A unterscheiden sich diesbezüglich die Daten der heterozygoten Allel-Träger von den Mittelwerten der homozygoten Allel-Trägern. Da aber auch hier scheinbar die Tau-Level im Liquor nicht mit einem kognitiven Zustand in Verbindung gebracht werden können, scheint das Tau-Level einen anderen Zustand, zum Beispiel der neuronalen Plastizität, widerzuspiegeln. (Visser PJ, 2022)

Zu beobachten war, dass die homozygoten Allel-2-Träger signifikant (rs1881740_A) bzw. tendenziell (rs10857561_A, rs2698761_C) aus mehr APOE4-Trägern bestehen.

Die Varianten rs1881740_A und rs2698761_C wurden bisher noch nicht beschrieben. Die Intron-Variante rs10857561_A wurde bereits auf einen Zusammenhang zwischen Diabetes Mellitus Typ 2 und MAPK8 (keine Signifikanz) (Osawa H, 2008) und zwischen MAP-Kinasen und Kolorektalem Karzinom untersucht. Dabei zeigte unter anderem diese Variante einen signifikanten Zusammenhang zum Rektalen Karzinom. (Slattery ML, 2012)

Auf Grund einer potenziellen Beteiligung von MAPK8 an der Hyperphosphorylierung von Tau kann ein signifikanter Einfluss auf die Tau-Level im Liquor möglich sein, jedoch zeigte sich dieser nicht auf der genetischen Allel-Ebene.

4.3.5 SENP6

Die Variante rs72886856_A zeigte eine Signifikanz sowohl in Bezug auf den ersten MoCA-Wert in der klinischen Kohorte als auch auf das hTau-Level in der CSF-Kohorte. Bei den hTau- und pTau-Leveln zeigten sich bei den A2-Trägern tendenziell höhere Werte im Liquor. Durch eine Unterrepräsentation der homozygoten A2-Träger (n = 1) wurden die Liquor-Werte des Patienten nicht zur Auswertung verwendet. Die klinischen Parameter zeigten sich zwischen den beiden verbleibenden Allel-Ausprägungen ähnlich, wobei die A2-Träger mit tendenziell schlechteren MoCA-Werten initial und im Verlauf einhergingen bei niedrigerem Unterschied zwischen erstem und letztem MoCA-Wert. Ebenso

zeichneten sich ein früherer Altersbeginn und ein kürzeres Intervall in Bezug auf eine neu entwickelte kognitive Beeinträchtigung ab.

SEN6 ist Teil der SUMOylierung und damit in Hinblick auf Tau und seinen Pathway, ein Mechanismus zum Abbau von Tau und zur Regulierung der Phosphorylierung von Tau, im Sinne einer Aktivierung von dessen Kinasen. (Luo HB, 2014) (Eun Jeoung L, 2008)

Diese Variante wurde bisher nicht beschrieben. Ebenso gibt es noch keine Assoziation zwischen SEN6 und den Liquor-Werten zu Tau. Durch seine Rolle im Pathway von Tau ist ein Einfluss dieser Variante auf die Liquor-Werte mit Auswirkungen auf die Kognition denkbar. Aufgrund von der niedrigen Anzahl der homozygoten A2-Träger lässt sich jedoch keine Tendenz in Hinblick auf Allel-2 weiter ausformulieren.

4.4 Zusammenfassung und Fazit

In dieser Arbeit wurde anhand von einem Parkinson-Patientenkollektiv von schlussendlich 743 Patienten versucht ein Zusammenhang zwischen den longitudinal erhobenen klinischen Informationen (durchschnittlich 8,5 Jahre), den Liquor-Daten von 328 der 743 Patienten, und genetischen Daten zu finden. Durch die anfängliche Literaturrecherche zum Pathway von Tau konnten die genetischen Informationen gezielt auf ausgewählte Gene und damit Varianten beschränkt werden. Das Patientenkollektiv wies verschiedene Krankheitsverläufe auf und wurde deswegen für die weiteren Analysen in 3 Untergruppen aufgeteilt. Ein Patientenkollektiv, welches während der gesamten Studienzeit keine kognitiven Einschränkungen in Form von einem MoCA-Wert ≤ 25 entwickelte, das andere Kollektiv, welches während der Studienzeit eine Progression von zuerst MoCA-Werten ≥ 26 auf ≤ 25 erlebte und die Gruppe an Patienten, welche bereits zu Beginn der Studie einen MoCA-Wert von ≤ 25 aufwiesen. Die ausgewählten Varianten wurden in verschiedenen Regressionen in Bezug zum ersten und letzten MoCA-Wert während des Untersuchungszeitraumes, Altersbeginn der neu entwickelten kognitiven Beeinträchtigung, Intervall bis zur Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung

und der Werte aus den Liquor-Messungen gesetzt unter Einbeziehung der Daten zur bisherigen Erkrankungsdauer und dem Alter zu Beginn der Studie. Bei diesen Analysen stachen Gene des Tau-Pathways hervor, die mit der Phosphorylierung (GSK3 β , MAPK8 und indirekt auch SENP6), Dephosphorylierung (ANP32A/I1(PP2A)), der Prozessierung (SENP6) und dem Abbau von Tau (HERC5) in Verbindung stehen.

Eine Veränderung der Variante rs1551344_A des *ANP32A/I1(PP2A)*-Gens scheint mit höheren hTau- und pTau-Leveln einherzugehen, wenn mindestens ein Allel-2 vorliegt. Ebenso scheinen diese Patienten bei Eintritt einer kognitiven Beeinträchtigung jünger zu sein, sodass diesbezüglich ein negativer Effekt des A2-Allels besteht.

Die Kinase GSK3 β ist mit zwei Varianten in dieser Arbeit aufgefallen (rs17810235_T und rs7650554_T). Dabei zeigen sich zusammengefasst höhere hTau- und pTau-Level und teils niedrigere Amyloid-Beta-42-Level mit einer tendenziell eher schädigenden Wirkung des Allel-2.

Für die Variante rs4585264_A der Ligase HERC5 zeigten sich die hTau- und pTau-Level auf einem höheren Niveau bei Allel-2-Beteiligung. Homozygote Allel-2-Träger scheinen mit einem negativen Einfluss auf das Intervall zwischen Parkinson-Diagnose und kognitiver Beeinträchtigung einherzugehen, da sie bei Eintritt der kognitiven Beeinträchtigung jünger waren.

MAPK8 und seine Varianten (rs1881740_A, rs10857561_A und rs2698761_C) fielen durch teilweise signifikant oder tendenziell mehr APOE4-Träger bei den homozygoten A2-Trägern auf. Es könnte eine mögliche Gen-Gen-Interaktion vorliegen. In den Liquor-Messwerten zeigten sich tendenziell höhere hTau- und pTau-Level bei heterozygoter Allel-Ausprägung. Die heterozygoten Allel-Träger gingen mit einem jüngeren Alter zu Beginn der kognitiven Einschränkungen einher. Diese Varianten wurde bisher noch nicht auf kognitive Zusammenhänge oder bezüglich Tauopathien beschrieben.

SENP6 stach als einziges Gen mit seiner Variante rs72886856_A sowohl in den klinischen als auch in der CSF-Kohorte heraus. Dabei zeigten sich tendenziell

höhere hTau- und pTau-Level im Liquor von Allel-2-Trägern und niedrigere erste MoCA-Werte bei jedoch nahezu gleichen letzten MoCA-Werten. In den Kaplan-Meier-Analysen zeigte sich für diese Variante ein tendenziell (Log Rank-Test p-Wert ,294) früherer Eintritt einer kognitiven Beeinträchtigung unter Allel-2-Einfluss bei signifikantem Unterschied in Bezug auf die Erkrankungsdauer bis zum Eintritt einer kognitiven Beeinträchtigung mit früherem Auftreten einer kognitiven Beeinträchtigung bei den heterozygoten Allel-Trägern unter Ausschluss der homozygoten A2-Träger bei fehlender Datenlage (n = 1).

Da lediglich genetische Analysen durchgeführt wurden, sind die Erklärungsversuche bezüglich der gesehenen signifikanten Korrelationen rein spekulativ. Eventuelle Veränderungen auf transkriptiver, translativer, struktureller und interaktiver Ebene müssten in weiteren Forschungen weiter thematisiert und untersucht werden, um die Zusammenhänge besser verstehen zu können. Des Weiteren könnten die Varianten zwar in den hier aufgeführten Regressionen signifikant sein, aber auf Grund von Vererbungsmustern keine direkte Funktion haben, jedoch mit anderen Varianten in Verbindung stehen, welche wiederum eine Funktion auf den Tau-Pathway oder die gemessenen Parameter besitzen und nicht analysiert wurden. Auch könnten diese Varianten funktionale Eigenschaften haben und Einfluss auf zum Beispiel das Splicing oder die Regulation der Expression haben, aber diese Eigenschaften sind nicht durch diese Arbeit beschreibbar und müsste durch weitere Forschungen vervollständigt werden. Des Weiteren konnte auch in dieser Arbeit anhand der klinischen Daten gesehen werden, dass es gewisse Einflussfaktoren auf die MoCA-Werte gibt, die nicht direkt gefasst werden können. Unter anderem scheint es vereinzelt einen Lerneffekt bei wiederholten Durchführungen des Tests zu geben, welchen auch bereits Pedersen et al. zusammengefasst haben. (Pedersen KF, 2013) Was man aber wohl aus dieser Arbeit schließen kann ist, dass es nicht die eine Variante gibt, sondern es ein Zusammenspiel aus vielen Faktoren ist und davon spiegelt der genetische Bereich vermutlich nur einen kleinen Teil wider. Für die Zukunft könnten diese Ergebnisse aber hilfreich sein, um Ideen für neue Forschungen und im Verlauf medikamentöse Ansätze zu schaffen. Arbeiten wie die von Duda et al. zeigen auf, dass die

gezielte Modulation dieser Proteine, zum Beispiel GSK3 β , potenzielle Therapieoptionen in neurodegenerativen Erkrankungen darstellen. (Duda P, 2018) So könnte den betroffenen Patienten und Angehörigen eine Möglichkeit gegeben werden, die nicht-motorischen Aspekte der Erkrankung im besten Fall aufzuhalten, oder aber zumindest zu verlangsamen um die individuelle Lebensqualität so lange es geht zu erhalten.

5. Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist als neurodegenerative Erkrankung mit Tau-Ablagerungen assoziiert, welche einen pathophysiologischen Baustein für die kognitive Beeinträchtigung bilden. Diese Arbeit wurde mit Fokus auf den Tau-Pathway erstellt. Es geht um die Suche nach Genen im Pathway von Tau mit Einfluss auf die Kognition und die Biomarker (hTau und pTau) im Liquor.

Nach einer Literaturrecherche zu Tau und seinem Gen *MAPT* und dessen interagierenden Genen sowie in Bezug zu kognitiven Aspekten, konnte eine Auswahl an Genen und Varianten getroffen werden. Diese Auswahl erfolgte mit Limitation unter anderem durch die auf dem NeuroChip befindlichen untersuchten Varianten. Für diese Arbeit wurden retrospektive Daten von schlussendlich 743 Parkinson-Patienten aus der Datenbank des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung in Tübingen verwendet.

In den Analysen dieser Arbeit konnten Gene des Tau-Pathways identifiziert werden, die mit der Phosphorylierung (GSK β , MAPK8, indirekt auch SENP6), Dephosphorylierung (ANP32A/I1(PP2A)), Prozessierung (SENP6) und dem Abbau von Tau (HERC5) in Verbindung gebracht werden können. Varianten dieser Gene zeigten einen Einfluss auf die erhobenen MoCA-Werte, auf das Intervall und Alters bis zum Eintritt einer kognitiven Beeinträchtigung sowie auf die Liquor-Werte für Gesamt-Tau und Phospho-Tau.

Diese Arbeit umfasst die genetischen Analysen der 743 Parkinson-Patienten mit Fokus auf Tau und beinhaltet Potential für weitere Analysen. Die Erkenntnis aus dieser und ähnlichen Arbeiten könnten in Zukunft genutzt werden, um identifizierte Gene auf Expressionsebene zu untersuchen und im Verlauf gezielt zu modifizieren, um so einen pathophysiologischen Prozess im besten Fall zu verhindern und in diesem Fall eine Progression des kognitiven Abbaus von Parkinson-Patienten zu verlangsamen oder zu vermeiden. Denn der kognitive Aspekt der Erkrankung ist der subjektiv belastende Faktor für den Patienten und die Angehörigen und aus medizinischer Sicht der therapeutisch limitierte Bereich der Parkinson-Erkrankung.

6. Literaturverzeichnis

Aarsland D, B. L. H. G. G. B. C. C. K. W. D., 2021. *Parkinson disease-associated cognitive impairment*. [Online]

Available at: <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00280-3>

[Zugriff am 26 01 2023].

Aarsland D, C. B. P. M. C. K. F. D. W. D. B. C., 2018. *Cognitive decline in Parkinson disease*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5643027/>

[Zugriff am 26 01 2023].

Ayers KL, M. U. W. A. M. M. H. K. G. B. L. S. C. D. C. R., 2016. *A loss of function variant in CASP7 protects against Alzheimer's disease in homozygous APOE ε4 allele carriers*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928152/>

[Zugriff am 11 04 2020].

Banlaki Z, E. Z. N. T. S. A. N. Z. S.-S. M. R. Z., 2015. *Polymorphism in the Serotonin Receptor 2a (HTR2A) Gene as Possible Predisposal Factor for Aggressive Traits*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319849/>

[Zugriff am 14 09 2020].

Beck AT, S. R. B. R. R. W., 1996. *Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II in psychiatric outpatients*. [Online]

Available at:

https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1207/s15327752jpa6703_13

[Zugriff am 20 10 2020].

Bergeron D, F. K. V. L. P. S. B. R. B. C. F. T. L. G. G. S. N. Z. L. R., 2017. *Multicenter Validation of an MMSE-MoCA Conversion Table*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28205215>

[Zugriff am 06 12 2018].

Blauwendraat C, F. F. P. L. G. J. E. A. L. S. C. J. M. P. N. A. A. Y. M. N. G. J. R. M. F. R. B. J. G. R. W. J. S. R. L. S. H. D. M. K. R. L. e. a., 2017. *NeuroChip, an updated version of the NeuroX genotyping platform to rapidly screen for variants associated with neurological diseases*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5534378/>

[Zugriff am 17 04 2020].

Bloom GS, 2014. *Amyloid- β and Tau The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis*. [Online]

Available at:

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1817720>

[Zugriff am 06 08 2019].

Cacabelos R, M. R., 2010. *Genomics and Pharmacogenomics of Dementia*.

[Online]

Available at: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-5949.2010.00189.x)

[5949.2010.00189.x](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-5949.2010.00189.x)

[Zugriff am 03 09 2020].

Cacabelos, R., 2017. *Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics*. [Online]

Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/3/551>

[Zugriff am 12 01 2023].

Caffrey T, J. C. P. S. E. M. W.-M. R., 2006. *Haplotype-specific expression of exon 10 at the human MAPT locus*. [Online]

Available at: <https://academic.oup.com/hmg/article/15/24/3529/597842>

[Accessed 06 08 2019].

Calabrò M, M. L. C. C. L. S.-J. J. T.-Y. W. S.-M. P. A. M. P. B. F. H. C. P. C.-U. S. A., 2018. *Neuroplasticity, Neurotransmission and Brain-Related Genes in Major Depression and Bipolar Disorder: Focus on Treatment Outcomes in an Asiatic Sample*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6182627/>

[Zugriff am 15 09 2020].

Cao G, E. R. G. F. L. H. G. T. C. W. L. X. W. G. Z. B., 2017. *Reduced GABA levels correlate with cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812783/>

[Zugriff am 15 09 2020].

Cárdenas-Aguayo C, S.-L. C. C.-O. M. J.-R. B. G.-V. L. R.-R. G. V.-A. E. F.-P. R. G. U. L.-M. J. M.-R. M., 2014. *Physiological Role of Amyloid Beta in Neural Cells: The Cellular Trophic Activity*. [Online]

Available at: <https://www.intechopen.com/books/neurochemistry/physiological-role-of-amyloid-beta-in-neural-cells-the-cellular-trophic-activity>

[Zugriff am 10 09 2020].

Chang CC, C. C. T. L. V. S. P. S. L. J., 2015. *Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342193/>

[Zugriff am 08 09 2020].

Chi H, S. T.-K. C. H.-Y., 2018. *Tauopathy*. [Online]

Available at: <https://www.intechopen.com/books/cognitive-disorders/tauopathy>

[Zugriff am 10 09 2020].

Claus I, W. T., 2023. Dysphagie bei neurodegenerativen Parkinson-Syndrom. *Neurotransmitter*, 01 04, pp. 37-42.

Cooper YA, N. D. D. D. Y. Z. K. A. S. G. Y. B. A. D. N. I. B. A. M. B. C. G., 2018. *Progranulin levels in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5945969/>

[Zugriff am 04 09 2020].

Costemale-Lacoste J-F, C. R. M. S. A. K. L. E. F. B. V. C. T. S. F. F. H. E. P. M. B. L. C. E., 2018. *Glycogen synthase kinase-3 β genetic polymorphisms and insomnia in depressed patients: A prospective study*. [Online]

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081294/>

[Zugriff am 15 09 2020].

Cui W-Y, S. C. G. J. L. M., 2011. *Genetics of GABAergic signaling in nicotine and alcohol dependence*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3746562/>

[Zugriff am 14 09 2020].

David DC, L. R. S. L. N. Y. G. M. S. M., 2002. *Proteasomal degradation of tau protein*. [Online]

Available at: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1471-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1471-4159.2002.01137.x?sid=nlm%3Apubmed)

[4159.2002.01137.x?sid=nlm%3Apubmed](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1471-4159.2002.01137.x?sid=nlm%3Apubmed)

[Zugriff am 02 04 2020].

De Roeck EE, D. D. P. D. E. E. S., 2019. *Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: a systematic review*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6396539/>

[Zugriff am 17 07 2024].

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, P. u. N. D. G. f. N., 2016. *S3-Leitlinie "Demenzen"*. [Online]

Available at: [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf)

[Demenzen-2016-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf)

[Zugriff am 10 09 2020].

D. G. f. N., 2023. *DGN S2k-Leitlinie Parkinson-Krankheit*. [Online]

Available at: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-010l_Parkinson_Krankheit_2023-11_1.pdf)

[010l_Parkinson Krankheit 2023-11_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-010l_Parkinson_Krankheit_2023-11_1.pdf)

[Zugriff am 16 05 2024].

Ding W, D. L.-J. L. F.-F. H. Y. M. L., 2015. *Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: a review*. [Online]

Available at: [https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/2275-](https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/2275-2281.pdf)

[2281.pdf](https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/2275-2281.pdf)

[Zugriff am 25 06 2024].

Dodel R, B. D. D. T. K. E. M. P. R. A. S. A. A. D. J. F., 2024. Demenz mit Lewy-Körpern: alte und neue Erkenntnisse - Teil 1: Klinik und Diagnostik. *Der Nervenarzt*, 04, pp. 353-361.

Dodel R, B. D. D. T. K. E. M. P. R. A. S. A. A. D. J. F., 2024. Demenz mit Lewy-Körpern: alte und neue Erkenntnisse - Teil 2: Behandlung. *Der Nervenarzt*, 04, pp. 362-367.

Duda P, W. J. W. T. W. O. J. M. D.-F. D. R. D. M. J. G. A., 2018. *Targeting GSK3 signaling as a potential therapy of neurodegenerative diseases and aging*. [Online]

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30244615/>

[Zugriff am 16 09 2020].

Eun Jeoung L, S. H. H. J. C. S. H. S. K. H. Y. M. K. K. T. Y. P. S. S. K., 2008. *Regulation of glycogen synthase kinase 3beta functions by modification of the small ubiquitin-like modifier*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2570553/>

[Zugriff am 11 04 2020].

Folstein MF, F. S. M. P., 1975. *“Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. [Online]

Available at: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

[Zugriff am 20 10 2020].

Gibb WR, L. A., 1988. *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease..* [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1033142/>

[Zugriff am 20 10 2020].

Goetz CG, P. W. R. O. S. C. S. G. C. C. G. N. H. R. M. C. W. G. Y. M. S. L., 2004. *Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations*. [Online]

Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.20213>

[Zugriff am 20 10 2020].

Goetz CG, T. B. S. S. S. G. F. S. M.-M. P. P. W. S. C. S. M. D. R. D. B. H. R. J. J. K. J. e. a., 2008. *Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results*. [Online]

Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/mds.22340>

[Zugriff am 11 09 2020].

Goetz CG, T. B. S. S. S. G. F. S. M.-M. P. P. W. S. C. S. M. D. R. D. B. H. R. J. J. K. J. e. a., 2019. *MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)*. [Online]

Available at: <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.htm>

[Zugriff am 03 09 2020].

Hampel H, M. M. C. A. F. M. G. E. G. G. K. A. V. A. C. E. S. P. K. Z., 2018. *The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6022632/>

[Zugriff am 27 02 2020].

Hébert SS, S. N. B. L., 2012. *MicroRNAs and the Regulation of Tau Metabolism*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374946/>

[Zugriff am 05 08 2019].

Heinzel S, B. D. B. S. E. G. H. L. H. H. L. M. W. I. M. W. P. G. S. N. V. J. W. D. A. V., 2018. *Do we need to rethink the epidemiology and healthcare utilization of Parkinson's Disease in Germany?*. [Online]

Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00500/full>

[Zugriff am 11 01 2023].

Hoops S, N. S. S. A. D. J. X. S. S. M. W. D., 2009. *Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2788810/>

[Zugriff am 11 09 2020].

HosgoodIII HD, M. I. S. M. Y. M. Y. J. R. P. H. X. C. N. C. N. Z. Y. C. S. Z. T. L. Q., 2008. *Pathway-based evaluation of 380 candidate genes and lung cancer susceptibility suggests the importance of the cell cycle pathway*. [Online]

Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722857/pdf/bgn178.pdf>

[Zugriff am 14 09 2020].

Hughes AJ, D. S. K. L. L. A., 1992. *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1014720/>

[Zugriff am 20 10 2020].

Ihara Y, M.-K. M. N. R., 2012. *The Ubiquitin–Proteasome System and the Autophagic–Lysosomal System in Alzheimer Disease*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405832/>

[Zugriff am 04 04 2020].

Im E, Y. L. H. M. S. W. C. W., 2016. *Covalent ISG15 conjugation positively regulates the ubiquitin E3 ligase activity of parkin*. [Online]

Available at: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsob.160193>

[Zugriff am 01 04 2020].

Ishizawa T, M. P. D. P. W. D. D. D., 2003. *Colocalization of Tau and Alpha-Synuclein Epitopes in Lewy Bodies*. [Online]

Available at: [https://watermark.silverchair.com/62-4-](https://watermark.silverchair.com/62-4-389.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW Ercy7Dm3ZL 9Cf3qfKAc485ys)

[389.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW Ercy7Dm3ZL 9Cf3qfKAc485ys](https://watermark.silverchair.com/62-4-389.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW Ercy7Dm3ZL 9Cf3qfKAc485ys)
[gAAAgQwggKgBgkqhkiG9w0BBwagggKRMiICjQIBADCCAOYGCSqGSib3DQE](https://watermark.silverchair.com/62-4-389.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW Ercy7Dm3ZL 9Cf3qfKAc485ys)
[HATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMCmrTTkjAqhzmJEI3AgEQgIICV8mTAYNJA](https://watermark.silverchair.com/62-4-389.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW Ercy7Dm3ZL 9Cf3qfKAc485ys)
[tgJc4hUdfIQhBJVmALYPm9SKAgXwZZqMmXVZj](https://watermark.silverchair.com/62-4-389.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW Ercy7Dm3ZL 9Cf3qfKAc485ys)

[Zugriff am 10 09 2020].

Johnson K, R. L. L. J., 2015. *Functional characterisation of the osteoarthritis susceptibility locus at chromosome 6q14.1 marked by the polymorphism rs9350591*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562116/>

[Zugriff am 14 09 2020].

Kavanagh DH, S. D. P. C. M. A. C. J. M. A. M. G. W. 3. G. S. G., 2013.

Haplotype association analysis of genes within the WNT signalling pathways in diabetic nephropathy. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701522/>
[Zugriff am 14 09 2020].

Kawakami F, S. M. S. N. K. G. O. E. T. K. M. H. I. T., 2011. *Stimulatory effect of α -synuclein on the tau-phosphorylation by GSK-3 β* . [Online]
Available at: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-4658.2011.08389.x>
[Zugriff am 12 07 2024].

Khundakar AA, H. P. E. D. L. N. J. E. E. P. S. A. L. P. U. D. M. D. C. M. J. J.-P. J. A. a., 2016. *Analysis of primary visual cortex in dementia with Lewy bodies indicates GABAergic involvement associated with recurrent complex visual hallucinations*. [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928325/>
[Zugriff am 15 09 2020].

Ko H-J, C. S.-J. W. Y.-H. W. Y.-H. L. Y.-L. C. C.-H. W. C. L. J.-K. L. A.-S. C. J.-T. L. Y.-T. L. P.-J. F. M.-J. H. C.-Y. H. Y.-R., 2019. *GSKIP-Mediated Anchoring Increases Phosphorylation of Tau by PKA but Not by GSK3beta via cAMP/PKA/GSKIP/GSK3/Tau Axis Signaling in Cerebrospinal Fluid and iPS Cells in Alzheimer Disease*. [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6832502/>
[Zugriff am 15 09 2020].

Lei P, A. S. B. A. A. P., 2011. *GSK-3 in Neurodegenerative Diseases*. [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100544/>
[Zugriff am 15 09 2020].

Liddle RA, 2018. *Parkinson's Disease from the Gut*. [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003841/>
[Zugriff am 27 02 2020].

Liu F, G. C., 2008. *Tau exon 10 alternative splicing and tauopathies*. [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2483273/>
[Zugriff am 05 08 2019].

Lou X-Y, M. J. S. D. P. T. L. M., 2007. *Fine mapping of a linkage region on chromosome 17p13 reveals that GABARAP and DLG4 are associated with vulnerability to nicotine dependence in European-Americans.* [Online]

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17164261/>

[Zugriff am 14 09 2020].

Luo HB, X. Y. S. X. L. Z. F. Y. L. X. Y. G. Y. G. X. Y. Z. K. J. J. Y. K. W. X. W. J., 2014. *SUMOylation at K340 inhibits tau degradation through deregulating its phosphorylation and ubiquitination.* [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4246270/>

[Zugriff am 02 04 2020].

Marogianni C, S. M. D. E. H. G. B. D. X. G., 2020. *Neurodegeneration and Inflammation—An Interesting Interplay in Parkinson’s Disease.* [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7697354/>

[Zugriff am 25 01 2023].

Mash DC, F. D. P. L., 1985. *Loss of M2 muscarine receptors in the cerebral cortex in Alzheimer’s disease and experimental cholinergic denervation.* [Online]

Available at:

https://science.sciencemag.org/content/sci/228/4703/1115.full.pdf?casa_token=eGxQlj99ddAAAAAA:TP7X_kijb2SO60qtPMdYjZ2RY89O_iAB8Umdd41rtD2ly3UM3_MkfEottNFCxj8esuscJ1s92TARBqQ

[Zugriff am 10 09 2020].

Miller-Patterson C, H. J. W. A. H. A., 2022. *Functional Impairment in Individuals With Prodromal or Unrecognized Parkinson Disease.* [Online]

Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2799605>

[Zugriff am 27 01 2023].

Müller, T., 2024. Alzheimerdiagnose bereits im MCI-Stadium möglich. *DNP Die Neurologie & Psychiatrie*, 04, pp. 19-21.

Nasreddine ZS, P. N. B. V. C. S. W. V. C. I. C. J. C. H., 2005. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA a brief screening tool for mild cognitive*

impairment. [Online]

Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

[Zugriff am 20 10 2020].

Nisbet RM, P. J. I. L. G. J., 2014. *Tau aggregation and its interplay with amyloid- β* . [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4305093/>

[Zugriff am 06 08 2019].

Olsen LK, D. E. M. D., 2018. *A role for viral infections in Parkinson's etiology?*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7373231/>

[Zugriff am 25 01 2023].

Osawa H, Y. K. T. Y. O. M. O. H. N. W. S. I. K. R. F. Y. M. T. O. J. M. H., 2008. *The G/G genotype of a single nucleotide polymorphism at -1066 of c-Jun N-terminal kinase 1 gene (MAPK8) does not affect type 2 diabetes susceptibility despite the specific binding of AP2alpha*. [Online]

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036196/>

[Zugriff am 15 09 2020].

Parkinson, J., 2002. *An Essay on the Shaking Palsy (1817)*. [Online]

Available at: <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/jnp.14.2.223>

[Zugriff am 12 01 2023].

Paul KC, R. R. C. M. S. J. B. J. B. Y. R. B., 2016. *APOE, MAPT, and COMT and Parkinson's Disease Susceptibility and Cognitive Symptom Progression*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27061069>

[Zugriff am 17 04 2020].

Pedersen KF, L. J. T. O.-B. A. G., 2013. *Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study*. [Online]

Available at:

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1671737>

[Zugriff am 26 01 2023].

Pinto, M., 2017. *BASICS Neurologie*. 5. Auflage Hrsg. München: ELSEVIER.

Prince M, B. R. A. E. W. A. R. W. F. C., 2013. *The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis*. [Online]

Available at: <https://alz->

journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2012.11.007

[Zugriff am 26 01 2023].

Radhakrishnan DM, G. V., 2018. *Parkinson's disease: A review*. [Online]

Available at: <https://www.neurologyindia.com/text.asp?2018/66/7/26/226451>

[Zugriff am 12 01 2023].

Ramirez Al, d. H. R. S.-G. E. S. J. R. B. A. D. L.-C. I. R. P. T. A. M. R. J., 2017.

The Role of Microglia in Retinal Neurodegeneration: Alzheimer's Disease, Parkinson, and Glaucoma. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5498525/>

[Zugriff am 10 09 2020].

Raz L, K. J. B. K., 2015. *The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758551/>

[Zugriff am 27 02 2020].

Rees K, S. R. P. S. I. N. B. K. C. C. B.-S. Y., 2011. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs as disease-modifying agents for Parkinson's disease: evidence from observational studies*. [Online]

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071848/>

[Zugriff am 25 01 2023].

Rissman RA, P. W. B.-J. M. O. S. T. R. V. M. L. F. R. T. C. C., 2004. *Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology*.

[Online]

Available at: <http://europepmc.org/article/PMC/437967>

[Zugriff am 11 04 2020].

Rokad D, G. S. H. D. J. H. A. V. K. A. K. A., 2016. *Role of neurotoxicants and traumatic brain injury in α -synuclein protein misfolding and aggregation*. [Online]

Available at:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0361923016304671?via%3Dihub>

[Zugriff am 12 01 2023].

Salomonis N, H. K. E. F. W. E. T. L. P. A. K. T. M. J. C. S., 2019. *Alzheimers Disease (Homo sapiens) Pathway*. [Online]

Available at: <https://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP2059>

[Zugriff am 11 04 2020].

Schweiger HD, 2008. *Pharmazeutische Zeitung*. [Online]

Available at: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-342008/antidementiva-gegen-den-schleichenden-abbau/>

[Zugriff am 23 02 2020].

Sezgin M, B. B. T. S. E. M., 2019. *Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease*. [Online]

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925619/>

[Zugriff am 25 06 2024].

Slattery ML, L. A. W. R., 2012. *MAP kinase genes and colon and rectal cancer*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3510742/>

[Zugriff am 15 09 2020].

Smith PY, D. C. G. J. P. M. P. E. S. N. B. L. H. S., 2011. *MicroRNA-132 loss is associated with tau exon 10 inclusion in progressive supranuclear palsy*. [Online]

[Online]

Available at: <https://academic.oup.com/hmg/article/20/20/4016/697377>

[Zugriff am 27 03 2020].

Smith PY, H.-R. J. J. F. L. C. B. K. G. C. D. V. P. S. M. F. P. E. B. D. F.-G. F. S. N. B. L. T. M. C. F. H. S., 2015. *miR-132/212 deficiency impairs tau metabolism and promotes pathological aggregation in vivo*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634376/>
[Zugriff am 07 11 2019].

Swedish Council on Health Technology Assessment, 2008. *Dementia -- Caring, Ethics, Ethnical and Economical Aspects: A Systematic Review*. [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447961/>
[Zugriff am 24 01 2023].

Tandon A, Y. H. W. L. R. E. S. C. C. M. K. T. H. H. C. F. D. P. F. P. W. D. S. G.-
H. P., 2003. *Brain levels of CDK5 activator p25 are not increased in Alzheimer's
or other neurodegenerative diseases with neurofibrillary tangles*. [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12859671>
[Zugriff am 04 04 2020].

Taniguchi S, F. Y. H. S. K. A. T. H. M. S. S. T. H. S. I. T. H. M., 2001. *Calpain-
mediated degradation of p35 to p25 in postmortem human and rat brains*.
[Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11231011>
[Zugriff am 04 04 2020].

Tanimukai H, G.-I. I. I. K., 2005. *Up-regulation of inhibitors of protein
phosphatase-2A in Alzheimer's disease*. [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1602412/>
[Zugriff am 09 04 2020].

Tanji K, M. F. K. A. T. H. W. K., 2011. *Alteration of autophagosomal proteins
(LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease..* [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684337>
[Zugriff am 04 04 2020].

Thauerer B, z. N. S. B.-B. G., 2013. *Protein Kinase C-Related Kinase
(PKN/PRK). Potential Key-Role for PKN1 in Protection of Hypoxic Neurons*.
[Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023452/>
[Zugriff am 04 04 2020].

Trist BG, H. D. D. K., 2019. *Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826160/>

[Zugriff am 16 05 2024].

Tsuji I, Z. T. X. J. K. L. G.-I. I. I. K., 2004. *Inhibitors of protein phosphatase-2A from human brain structures, immunocytological localization and activities towards dephosphorylation of the Alzheimer type hyperphosphorylated tau*.

[Online]

Available at:

<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.febslet.2004.11.097>

[Zugriff am 09 04 2020].

Twohig D, N. H., 2019. *α -synuclein in the pathophysiology of Alzheimer's disease*. [Online]

Available at:

<https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-019-0320-x>

[Zugriff am 27 02 2020].

Vázquez-Higuera JL, M. I. S.-J. P. R.-R. E. P. A. C. M. D. J. F.-G. A. V. F. B. J. B. M. C. O., 2011. *Genetic variation in the tau protein phosphatase-2A pathway is not associated with Alzheimer's disease risk*. [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3224542/>

[Zugriff am 14 09 2020].

Visser PJ, R. L. G. J. J. I. D. E. v. d. L. S. T. M. V. F. P. J. M.-L. P. V. R. L. A. M. J. E. S. F.-L. Y. F. L. S. K. D. V. L. S. S. J. V. S. e. a., 2022. *Cerebrospinal fluid tau levels are associated with abnormal neuronal plasticity markers in Alzheimer's disease*. [Online]

Available at:

<https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-022-00521-3>

[Zugriff am 25 01 2023].

Walker KA, P. M. G. R., 2018. *Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review.* [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164165/>

[Zugriff am 24 01 2023].

Weintraub D, C. C. K. H. W. J. M. C. S. B. M. E. K. H., 2017. *Association of Antipsychotic Use With Mortality Risk in Patients With Parkinson Disease.*

[Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5157923/>

[Zugriff am 14 06 2024].

Weizmann Institute of Science, 2020. *STRING interaction network for Alzheimers Disease Pathway SuperPath.* [Online]

Available at: https://pathcards.genecards.org/card/alzheimers_disease_pathway

[Zugriff am 11 04 2020].

Wen Y, P. E. H. M. F. H. W. L. L. L. L. Y. W. D. K., 2008. *Interplay between cyclin-dependent kinase 5 and glycogen synthase kinase 3 beta mediated by neuregulin signaling leads to differential effects on tau phosphorylation and amyloid precursor protein processing.* [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322105>

[Zugriff am 04 04 2020].

Westphal, K., 2024. Parkinsonkrankheit statt -syndrom. *DNP - Die Neurologie & Psychiatrie*, 01 02, pp. 19-21.

Wolfgang, J., 2019. Parkinson-Therapie in diesem Jahrhundert. *DNP - Der Neurologe & Psychiater*, 01 12, pp. 44-49.

Wu H, H. M. L. M. Z. W. S. Y. C. P. L. P., 2013. *Regulation of microtubule-associated protein tau (MAPT) by miR-34c-5p determines the chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel.* [Online]

Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-013-2108-y>

[Zugriff am 07 11 2019].

Wu M, Z. M. Y. X. K. H. Z. Z. Q. C. X. C. Z. L. D., 2021. *The role of pathological tau in synaptic dysfunction in Alzheimer's diseases.* [Online]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8579533/>
[Zugriff am 25 01 2023].

Yang C, X. Y. S. N. R. Y. L. Z. C. X. Z. K., 2010. *The combined effects of the BDNF and GSK3B genes modulate the relationship between negative life events and major depressive disorder*. [Online]
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682308/>
[Zugriff am 15 09 2020].

Yang J, L. M., 2016. *Converging Findings from Linkage and Association Analyses on Susceptibility Genes for Smoking and Other Addictions*. [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956568/>
[Zugriff am 14 09 2020].

Zhang K, Y. C. X. Y. S. N. Y. H. L. J. X. Q. S. Y., 2009. *Genetic association of the interaction between the BDNF and GSK3B genes and major depressive disorder in a Chinese population*. [Online]
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20033742/>
[Zugriff am 15 09 2020].

Zhu M, Z. S. T. X. W. C., 2017. *Mask mitigates MAPT- and FUS-induced degeneration by enhancing autophagy through lysosomal acidification*. [Online]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/28806139/>
[Zugriff am 11 04 2020].

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurden in der Universitätsklinik für Neurologie Tübingen in Zusammenarbeit mit dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung Abteilung neurodegenerative Erkrankungen unter Betreuung von Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann und Frau Dr. Stefanie Lerche.

Die Literaturrecherche erfolgte durch mich.

Die Qualitätskontrolle der genetischen Daten erfolgte durch Frau Claudia Schulte. Die Extraktion der genetischen Daten erfolgt unter Anleitung von Frau Claudia Schulte durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anleitung von Frau Dr. Stefanie Lerche und Frau Franca Fries durch mich.

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann, Frau Dr. Stefanie Lerche und mir.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Reutlingen, den

[Unterschrift]

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, an dieser Arbeit direkt oder indirekt beteiligten Personen, bedanken.

Meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann, möchte ich herzlichst für dieses spannende Thema, an dem ich fachlich und persönlich wachsen durfte, und dessen liebevolle Betreuung bedanken.

Mein herzlichster Dank gilt meiner zusätzlichen Betreuerin Frau Dr. Stefanie Lerche, die mich initial mit Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann in Kontakt gebracht hat und mich jederzeit während dieser Arbeit unterstützt hat.

Ebenso danke ich Frau Claudia Schulte und Frau Franca Fries für ihre stetige Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Zuletzt danke ich meinem Ehemann für die liebevollen Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.