

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Charakterisierung und Prädiktion des Krankheitsverlaufs
von Parkinson anhand des genetischen Risikoprofils**

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

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

vorgelegt von

Akbas, Selda

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Rieß

Tag der Disputation: 24.07.2024

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

I. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	5
II. TABELLENVERZEICHNIS.....	5
III. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	1
1.1 Definition und Klassifikation	2
1.2 Epidemiologie.....	4
1.3 Symptomatik	4
1.3.1 Motorische Symptome	4
1.3.1.1 Bradykinese	5
1.3.1.2 Rigor	6
1.3.1.3 Tremor.....	6
1.3.1.4 Posturale Instabilität.....	6
1.3.2 Nicht-motorische Symptome.....	7
1.4 Verlaufsformen.....	8
1.5 Prognose.....	8
1.6 Pathogenese	9
1.6.1 Pathophysiologie	9
1.6.2 Pathoanatomie.....	10
1.6.3 Neurogenetik	12
1.7 Ätiologie	15
1.8 Diagnostik und Differentialdiagnosen.....	15
1.9 Therapie.....	17
1.9.1 Motorische Symptome	17
1.9.2 Nicht-motorische Symptome.....	18

1.9.3	Genetische und immunologische Therapieansätze	18
1.10	Fragestellung und Ziel der Arbeit	19
2	MATERIAL UND METHODEN	21
2.1	Patientenkollektiv	21
2.1.1	Rekrutierung	21
2.1.2	Einschlusskriterien	23
2.1.3	Ausschlusskriterien	24
2.2	Anamnese und neurologische Untersuchungsmethoden	24
2.2.1	Motorische Symptomerfassung	25
2.2.1.1	Hoehn und Yahr Skala	25
2.2.1.2	Unified Parkinson´s Disease Rating Scale (UPDRS)	26
2.2.2	Nicht-motorische Symptomerfassung	27
2.2.2.1	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	27
2.2.2.2	Mini-Mental-State-Examination (MMSE)	28
2.2.2.3	Beck`s Depression Inventory (BDI)	28
2.3	Genetische Datenerhebung	29
2.4	Datenanalyse und statistische Auswertung	32
2.4.1	Genetische Erhebung und Datenanalyse	32
2.4.2	Analyse der klinischen Daten	34
3	ERGEBNISSE	37
3.1	Ergebnisse der Gruppe 1	37
3.1.1	Demographische Daten	37
3.1.1.1	Geschlechterverteilung	38
3.1.1.2	Alter zum Zeitpunkt der Baseline	39
3.1.1.3	Alter bei Krankheitsbeginn	40
3.1.1.4	Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Baseline	41

3.1.1.5	Familienanamnese	42
3.1.2	Motorische Symptomatik zum Zeitpunkt der Baseline	43
3.1.2.1	Erstes Quartil	43
3.1.2.2	Zweites Quartil	43
3.1.2.3	Drittes Quartil	43
3.1.2.4	Viertes Quartil	44
3.1.3	Nicht-motorische Symptomatik zum Zeitpunkt der Baseline	45
3.1.3.1	Erstes Quartil	45
3.1.3.2	Zweites Quartil	46
3.1.3.3	Drittes Quartil	46
3.1.3.4	Viertes Quartil	46
3.1.4	Progression der klinischen Merkmale im Vergleich	49
3.1.5	Das Erreichen der Meilensteine im Vergleich	50
3.2	Ergebnisse der Gruppe 2	52
3.2.1.1	Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung	52
3.2.1.2	Progression der klinischen Merkmale im Vergleich	54
3.2.1.3	Das Erreichen der Meilensteine im Vergleich	55
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppe 1 und 2	56
4	DISKUSSION	58
4.1	Demographische Analyse	59
4.1.1	Genetische Last und Alter bei Krankheitsbeginn	61
4.1.2	Klinische Symptomatik und Alter bei Krankheitsbeginn	65
4.1.3	Depressionen und Alter bei Krankheitsbeginn	69
4.2	Motorische und nicht-motorische Symptomatik	71
4.3	Die Progression der Erkrankung und die genetische Last	73
4.4	Das Erreichen der Meilensteine und die genetische Last	76

4.5	Limitationen der Studie.....	80
4.6	Fazit und Ausblick	83
5	ZUSAMMENFASSUNG	85
6	ANHANG	87
6.1	UPDRS-III	87
6.2	Beck Depressionsfragebogen – II	88
6.3	Montreal Cognitive Assesment (MoCA)	92
6.4	Mini-Mental State Examination (MMSE).....	93
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	94
8	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	103
9	VERÖFFENTLICHUNGEN	105
10	DANKSAGUNG	105

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Charakteristische Körperhaltung bei Parkinson-Syndrom	5
Abbildung 2: Darstellung der Substantia nigra im Vergleich.....	9
Abbildung 3: Verschaltung der Basalganglien	10
Abbildung 4: Anatomische Darstellung der 6 Stadien nach Braak	12
Abbildung 5: Genetische Architektur des Morbus Parkinson.....	15
Abbildung 6: Gruppe 1 und Gruppe 2 mit Schnittmenge;	21
Abbildung 7: Befundbogen Biobank mit Vorder- und Rückseite	23
Abbildung 8: Geschlechterverteilung in den Quartilen.....	38
Abbildung 9: Durchschnittliches Alter (in Jahren)	39
Abbildung 10: Durchschnittliches Alter bei Krankheitsbeginn (in Jahren).....	40
Abbildung 11: Krankheitsdauer in Jahren zum Zeitpunkt der Baseline	41
Abbildung 12: Familienanamnese	42
Abbildung 13: Durchschnittliches H&Y Stadium	44
Abbildung 14: Durchschnittliche UPDRS-III Werte	45
Abbildung 15: Durchschnittliche BDI-Werte.....	47
Abbildung 16: Durchschnittliche MMSE- Werte.....	47
Abbildung 17: Progression der klinischen Merkmale Gruppe 1	49
Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenskurven der Gruppe 1	51
Abbildung 19: Progression der klinischen Merkmale der Gruppe 2.....	54
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Gruppe 2.....	55

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Gene und Genvarianten der Gruppe 1	30
Tabelle 2: SNPs	30
Tabelle 3: Beispiel für Kreuztabelle zur Berechnung einer Odds Ratio	33
Tabelle 4: Klinische Parameter zum Zeitpunkt der Baseline der Gruppe 1	48
Tabelle 5: klinische Parameter zum Zeitpunkt der Baseline der Gruppe 2.....	53

III. Abkürzungsverzeichnis

ASYN	Alpha-Synuklein Protein
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CBD	Kortikobasale Degeneration
CT	Computertomographie
DaTScan	Dopamin-Transporter-Scan
GABA	γ -Aminobuttersäure
GWAS	Genom-weite Assoziationsstudie
H&Y	Hoehn & Yahr Scale
iPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
LK	Lewy-Körper
LRRK2	Leucine Rich Repeat Kinase 2
MMSE	Mini-Mental-Status Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
PD	Parkinsons Disease
PET	Positronen-Emissionstomographie
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
REM	Rapid eye movement
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra, pars compacta
SNCA	Alpha-Synuklein Gen
SNP	Single Nukleotid Polymorphismus
SNr	Substantia nigra, pars reticularis
SPECT	Single-Photon-Emissionstomographie
TCS	Transkranielle Sonographie
UPDRS III	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale III

1 Einleitung

Im Jahre 1817 wurde die Parkinson Erkrankung erstmals von dem englischen Mediziner James Parkinson in seiner Monographie „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben [1]. Seitdem sind mehr als 200 Jahre vergangen, in denen trotz intensiver Forschung und Entwicklung, noch nicht alle Aspekte dieser heterogenen Gruppe von Erkrankungen multifaktorieller Genese geklärt worden sind [2].

Die Parkinson Erkrankung trat in jüngerer Vergangenheit zunehmend durch prominente Sportler, Politiker und Geistliche wie Papst Johannes Paul II, den einstigen chinesischen Staatspräsident Mao Tse-tung, Boxlegende Muhammed Ali, den bayerischen Kabarettisten Ottfried Fischer, Star-Tenor Peter Hofmann oder den kanadischen Schauspieler Michael J. Fox an die Öffentlichkeit. Sie machten unter anderem durch ihre Gründung von Projekten auf die Erkrankung aufmerksam und förderten die intensivere Erforschung und Entwicklung neuer Therapien sowie ein besseres Verständnis in der Öffentlichkeit. Bei vielen der genannten Personen führte die Erkrankung nach einigen Jahren zum Ende der Karriere. Die Diagnose Morbus Parkinson ist somit trotz der großen medizinischen Fortschritte der letzten Jahre ein einschneidendes Ereignis für viele Betroffene, da man heute nur eine Therapie der reinen Symptomatik anbieten, aber keine kausale Therapie durchführen kann. Die wichtigste Grundvoraussetzung für eine mögliche kausale Therapie ist die frühzeitige Diagnostizierbarkeit des Morbus Parkinson. Im Vordergrund steht heute vor allem die Früherkennung und Sekundärprävention mit dem Ziel, schon Jahre im Voraus mit einer geeigneten Therapie die Manifestation von Parkinson zu verhindern, oder zumindest den Verlauf deutlich zu mildern. Dabei spielt in der aktuellen Forschung unter anderem die Genetik eine immer stärkere Rolle.

1.1 Definition und Klassifikation

Die Parkinson-Krankheit, auch Morbus Parkinson, Parkinson-Syndrom (PS) oder umgangssprachlich bzw. veraltet Schüttellähmung (paralysis agitans) genannt, zählt zu den chronisch progredienten neurodegenerativen Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems.

Das extrapyramidale System, dessen motorische Kerngebiete die Basalganglien darstellen, wird als eine Art des unwillkürlichen motorischen Systems der willkürlichen Motorik (über die Pyramidenbahn) gegenübergestellt. In diesem System erzeugen die Basalganglien Regelkreise zur Feinabstimmung der Willkürmotorik. Eine Störung dieser Regelkreise bildet die Grundlage des Parkinson-Syndroms, welches durch den Untergang Dopamin produzierender, melaninhaltiger Neurone der Substantia nigra, pars compacta (SNc) (Basalganglion im Mesencephalon) entsteht [3]. Durch den daraus resultierenden Mangel an dem Neurotransmitter Dopamin wird die bewegungsmodulierende Wirkung der Basalganglien eingeschränkt. Es folgen vor allem Störungen der Motorik, aber auch vegetative, sensible, kognitive und psychische Begleitsymptome wie Verstopfung, Riechstörung, eine gesteigerte Talgdrüsenaktivität, Demenz sowie Bradyphrenie (Verlangsamung der kognitiven Fähigkeiten). Diese sind durch eine Schädigung des gesamten Nervensystems bedingt, das neben dem zentralen Nervensystem auch das periphere und autonome Nervensystem enthält. Der Untergang der Nerven schreitet progredient voran und hat einen stadienhaften Verlauf. Zu den motorischen Störungen, die gleichzeitig die Kardinalsymptome dieser Erkrankung bilden, gehören Rigor (Muskelstarre), Tremor (Muskelzittern), Bradykinese bzw. Akinese (verlangsamte Bewegung bis hin zu keiner Bewegung) und posturale Instabilität (Haltungsinstabilität). Das zentrale Leitsymptom Bradykinese bzw. Akinese muss mit mindestens einem der anderen motorischen Leitsymptome in Kombination vorliegen, um die Anforderung an die Definition eines Parkinson-Syndroms zu erfüllen [4]. Dabei umfasst der Begriff Parkinson Syndrom als eine Art Oberbegriff alle Erkrankungen mit zuvor genannten motorischen Leitsymptomen.

Zur genaueren Definition kann man daher beim PS eine Klassifikation nach der Ursache vornehmen:

- a) Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (iPS) liegt keine bekannte äußere oder genetische Ursache vor. Es tritt sporadisch auf und ist die klassische Variante, die mit etwa 75% am Häufigsten vorkommt [5].
- b) Ist das PS vererbt und somit genetisch bedingt, wird es als familiäres PS klassifiziert. Diese Form kommt eher selten vor, wird aber immer wichtiger als Gegenstand aktueller Forschungen. Der hereditäre Typ wird nach dem jeweils betroffenen Genort von PARK1 bis PARK 18 (Stand 2014) benannt (monogenetische Formen).
- c) Die Genese bei sekundären oder symptomatischen Parkinson Syndromen ist bekannt. Sie können durch Medikamente (z.B. Kalziumantagonisten, Antiemetika, Neuroleptika mit Dopaminantagonismus: Phentoziazine, Butyrophenone), Toxine (z.B. Kohlenmonoxid, Mangan), Entzündungen (z.B. Enzephalitis lethargica, HIV-Enzephalopathie) oder metabolisch bedingt (z.B. bei Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus), posttraumatisch und vaskulär (zerebrale Mikroangiopathie: Morbus Binswanger) entstehen.
- d) Tritt das PS im Zusammenhang mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen auf, wird es als ein atypisches PS bezeichnet.

Häufig kommt es mit folgenden neurologischen Störungen vor:

- Lewy-Körperchen Demenz (DLK)
- Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
- Multisystematrophie (MSA): vom zerebellären Typ (MSA-C) oder Parkinson-Typ (MSA-P)
- Kortikobasale Degeneration (CBD)

Heute besteht nach den Leitlinien der DGN Stand 2016 bei den Parkinson Syndromen (iPS, atypisches PS) auch eine Klassifikation nach pathologischen Kriterien in Tauopathien (intrazelluläre Aggregation des Tau-Proteins bei PSP, CBD) und Synukleinopathien (intrazelluläre Ablagerung des alpha-Synuclein Proteins bei iPS, MSA, DLK) [6].

1.2 Epidemiologie

Der Morbus Parkinson ist nach der Alzheimer-Demenz weltweit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. In Mitteleuropa liegt die Prävalenz bei ca. 100 bis 200 Menschen pro 100.000 Einwohner und die jährliche Inzidenz bei 11 bis 19 pro 100.000 Einwohner [7]. In Deutschland geht man derzeit von etwa 250.000 bis 400.000 Parkinson Erkrankten aus [8]. Die Prävalenz dieser Erkrankung nimmt mit steigendem Lebensalter zu, sodass man bei der heutigen demographischen Entwicklung in den Industrieländern mit einer Zunahme der Patientenzahl rechnen muss [9, 10]. Dabei wird von einer weltweiten Verdopplung der Erkrankungsfälle bis 2030 ausgegangen [9, 10].

Es leiden etwa 1,8 % der über 65-Jährigen an Parkinson [11].

Das Risiko daran zu erkranken liegt in der westlichen Population bei Männern ca. 1,5-fach höher als bei Frauen [12]. Im Durchschnitt manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 50. bis 60. Lebensjahr (40%), bei 10% der Patienten tritt die Erkrankung schon vor dem 40. Lebensjahr in Erscheinung [5]. In diesem Fall spricht man von einem frühen Beginn („young onset“). Tritt die Manifestation zu einem späteren Zeitpunkt auf, wird sie „late onset“ (später Beginn) und nach dem 75. Lebensjahr „very late onset“ (sehr später Beginn) genannt. Ein Beginn vor dem 21. Lebensjahr wird als Juvenile Parkinson Erkrankung bezeichnet. Das Alter bei Krankheitsbeginn („age at onset“) ist ein wichtiger Faktor und beeinflusst den Verlauf der Erkrankung bedeutend mit [13].

1.3 Symptomatik

1.3.1 Motorische Symptome

Als Goldstandard zur Diagnose des Parkinsons dient nach wie vor die motorische Symptomatik [14]. Als Vorstufe der motorischen Symptome, bzw. erste Zeichen einer Steifheit, können Schmerzen in den Extremitäten und der Wirbelsäule auftreten. Die Krankheit manifestiert sich erst nach Absterben von mindestens 60% der dopaminergen Nervenzellen der Substantia nigra, während sie langsam progredient und stadienhaft verläuft [15]. Die klinischen Symptome zeigen sich erst, wenn das Neuronendefizit nicht mehr durch Ausgleichsmechanismen

kompensiert werden kann. Fast immer treten die Symptome asymmetrisch auf und bleiben in der Regel auch im weiteren Verlauf auf der entsprechenden Seite stärker betont.

1.3.1.1 Bradykinese

Wie unter 1.1 erwähnt, ist das Vorliegen der Bradykinese als das zentrale Kardinalsymptom zwingend für die Diagnose Parkinson erforderlich. Dabei sind vor allem spontane und unbewusste Bewegungen wie das Mitschwingen der Arme während dem Gehen betroffen. Die typische Körperhaltung ist schräg nach vorn gebeugt, die Schritte sind klein und langsam und die Ellenbogen-, Knie- und Hüftgelenke sind ebenfalls gebeugt [3, 16].

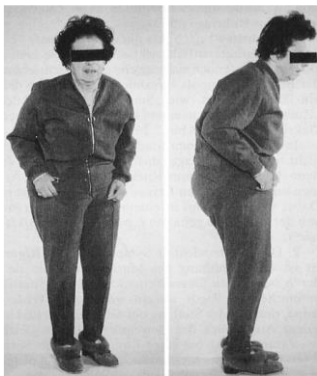


Abbildung 1: Charakteristische Körperhaltung bei Parkinson-Syndrom, übernommen aus [16]

Charakteristische Phänomene sind der sog. Frosteffekt („freezing effect“) und die Startverzögerung („start hesitation“), die beide im späteren Verlauf der Erkrankung vorkommen. Bei dem Frosteffekt ist der Erkrankte für einige Sekunden unfähig eine geforderte Motorik auszuüben, wie etwa über eine Türschwelle zu steigen. Die Startverzögerung dagegen beschreibt das Problem, überhaupt eine motorische Bewegung zu initiieren, wie z.B. einfach los zu gehen. Des Weiteren kommt es zu einer Hypophonie, wodurch die Stimme monotoner und undeutlicher klingt, sowie zu einer Pseudohypersalivation, bei der der Speichel durch die Akinese der Schlundmuskulatur nicht ausreichend

heruntergeschluckt werden kann. Das Gesicht wird hypomim und wirkt durch die zusätzlich gesteigerte Talgdrüsenaktivität maskenhaft [3, 17].

1.3.1.2 Rigor

Der Rigor beschreibt die Muskelsteifheit, die anfänglich oft die Schulter- und Nackenmuskulatur befällt und häufig ziehende Schmerzen verursacht, oft führt dies zu einer Fehldiagnose wie z.B. Rheuma oder Verspannung. Der Rigor kann über das Zahnradphänomen nachgewiesen werden. Dabei werden die Gliedmaßen passiv durch den Untersucher bewegt und geben in Form von ruckartigen Bewegungen, gleich einem Zahnrad, nach.

Ohne Medikamente ist eine vollständige Lockerung der Muskulatur nicht zu erreichen [3, 17].

1.3.1.3 Tremor

Der Tremor ist das auffälligste Symptom, welches von den meisten Menschen am häufigsten mit Parkinson in Verbindung gebracht wird. Dieser entsteht, wenn sich antagonistische Muskeln abwechselnd anspannen. Betroffen sind zumeist die Hände, teilweise auch Füße, Beine und Kiefer. Charakteristisch ist ein Ruhetremor von 4 bis 6 Hz, der bei Anstrengung seine Amplitude, nicht aber die Frequenz, erhöht. Bei gezielter Bewegung kann er sogar komplett verschwinden. Sind Zeigefinger und Daumen stark betroffen, ergibt sich ein Bewegungsmuster, welches auch als „Pillendreherphänomen“ bezeichnet wird [3, 17].

Bei 25% der Patienten tritt der Tremor im Krankheitsverlauf nicht auf [5].

1.3.1.4 Posturale Instabilität

Eine posturale Instabilität führt durch verminderte Stellreflexe, die das Gleichgewicht stabilisieren, zu einer Sturzneigung. Die Patienten können Stöße und Druck nicht mehr ausgleichen und es kommt zu einer sogenannten Pro-, Retro- oder Lateropulsion (trippelndes Taumeln zur Bewahrung des

Gleichgewichtes). Da dieses Symptom erst im späteren Verlauf der Erkrankung auftritt, zählt es nach den Kriterien der internationalen Gesellschaft für Bewegungsstörung nicht mehr zu den Kardinalsymptomen, ist aber noch in den deutschen Leitlinien aufgeführt [18].

1.3.2 Nicht-motorische Symptome

Nicht-motorische Symptome treten in allen Phasen der Erkrankung auf. Diese können sich schon viele Jahre vor den motorischen Symptomen manifestieren und sowohl den Parkinson Erkrankten als auch sein Umfeld sogar stärker belasten als die Hauptsymptome. Insgesamt weisen 70,8 % der PD Patienten nicht-motorische Symptome auf [19].

Zu den nicht-motorischen Symptomen zählen neuropsychiatrische Störungen wie Angst und Apathie sowie Depressionen, die bei ca. 35% der Parkinson Erkrankten vorkommen und die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Unter den pathologischen Mechanismen werden Neurotransmitter-Dysbalancen, Entzündungs- und neurotrophe Faktoren, Psyche und Schmerz diskutiert [20]. Kognitive Leistungen nehmen ebenfalls ab und bei bis zu 78% der Patienten entwickelt sich während dem Krankheitsverlauf eine Demenz [21]. Somit spricht man auch von einer Parkinsondemenz in Abgrenzung zu anderen Formen der Demenz wie z.B. der weit bekannteren Alzheimerdemenz [22]. Bemerkenswert ist, dass Patienten, die vor ihrem 40. Lebensjahr an Parkinson erkranken, seltener eine Demenz entwickeln [5].

Weitere Früh- bzw. Begleitsymptome sind vegetative Störungen wie Obstipation, orthostatische Dysregulation, sexuelle Störungen, Dranginkontinenz bzw. vermehrter Harndrang (Pollakisurie und Nykturie), Schwitzen, Ein- und Durchschlafstörungen, die REM-Schlaf-Verhaltensstörung sowie Hyposmie (verminderte Riechfähigkeit).

1.4 Verlaufsformen

Entsprechend der Dominanz der motorischen Symptome kann man eine Einteilung in vier verschiedene Verlaufsformen des PS vornehmen. Dabei unterscheidet man den akinetisch-rigiden Typ, den Tremordominanztyp, den Äquivalenztyp und den monosymptomatischen Ruhetremor (seltene Variante) [17]. Der generelle Krankheitsverlauf ist bei jedem Individuum sehr unterschiedlich. Dabei kommt es auf das Alter, genetische Parameter, Begleiterkrankungen und beeinflussbare Größen wie Medikamente, geistige und körperliche Aktivität sowie Ernährung an [20, 21]. Nach Krankheitsbeginn können die ersten Jahre ohne merkliche Einschränkungen vergehen, wenn die Medikation adäquat eingestellt und gut verträglich ist. Nach mehreren Jahren der Erkrankung kommt es zu einem fortschreitenden Neuronenverlust, der eine bedarfsgerechte kontinuierliche dopaminerge Stimulation nicht mehr gewährleisten kann. Dadurch treten Einschränkungen im Alltag auf sowie durch Nebenwirkungen der höheren Medikamentendosen in Form von Wirkungsfluktuationen, Halluzinationen, Akinese, Nebenwirkungen durch Abklingen der Medikation, und On/Off-Phänomene.

1.5 Prognose

Die Lebenserwartung von Parkinson Erkrankten unterscheidet sich bei suffizienter medikamentöser Therapie und frühzeitiger Diagnose nur geringfügig von der Lebenserwartung der normalen Bevölkerung. In einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren verkürzte sich das Leben bei den Erkrankten durchschnittlich um 6,5 Monate [23]. Bei etwa 18,3 % der Parkinson Patienten kommt es nach ca. 18 Jahren zur Pflegebedürftigkeit, wobei Patienten mit Depressionen und Demenz ein höheres Risiko haben, pflegebedürftig zu werden [24].

Die Krankheit verläuft bei dem rigid-akinetischen Typ schneller im Vergleich zum Tremor- und Äquivalenztyp [25]. Die Mortalität ist bei einem atypischen Parkinsonsyndrom deutlich höher [26]. Die häufigste Ursache für den Tod ist neben kardiovaskulären Ursachen eine Pneumonie durch Aspiration auf Grund

der schweren Schluckstörungen [27]. Seit dem Beginn der Therapie mit L-Dopa stieg die Lebenserwartung durch Komplikationsminderung deutlich.

1.6 Pathogenese

1.6.1 Pathophysiologie

Wie schon kurz unter 1.1 erläutert, beruht der Dopaminmangel auf dem progredienten Untergang melaninhaltiger, dopaminerger Nervenzellen der SNc (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2: Darstellung der Substantia nigra im Vergleich
A: normale SN bei einem Nicht-Erkrankten, B: depigmentierte SN bei Parkinson; übernommen aus [28]

Der resultierende Mangel von Dopamin an den Dopaminrezeptoren im Striatum (Teil der Basalganglien und Eingangsstruktur für die Regelkreise) stellt den Hauptgrund der motorischen Symptomatik dar. In der Folge sind die inhibitorischen Eigenschaften über die D1 (Dopamin-1) und D2 (Dopamin-2) Rezeptoren des Striatums auf das Pallidum (Basalganglium) eingeschränkt. Dadurch wird der Thalamus gehemmt, der eine Motorik fördernde Struktur der Basalganglien ist und den motorischen Kortex über den aktivierenden Neurotransmitter Glutamat stimuliert. Durch den fehlenden Motorik fördernden Einfluss kommt es folglich zur Bewegungsarmut, die man als Akinese bezeichnet. Der Untergang dopaminerger Neurone führt letztendlich auch zu Funktionsstörungen in der Formatio reticularis, einem diffusen Netzwerk aus Kerngebieten im Hirnstamm, die den rhythmisch-motorischen Thalamus innervieren. Hierdurch kommt es dann zum Tremor (Zittern).

Die Formatio reticularis innerviert zugleich die Motoneurone im Rückenmark. Eine Störung der Formatio reticularis führt folglich durch Disinhibition der Motoneurone zur gesteigerten Motoneuronenaktivität und somit zum Rigor.

Aber auch andere Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin im Raphe-Kern und Acetylcholin im Nucleus basalis Meynert sind nur noch reduziert vorhanden. Die fehlenden Neurotransmitter führen schließlich zu den nichtmotorischen und psychischen Symptomen wie Demenz und Depressionen.

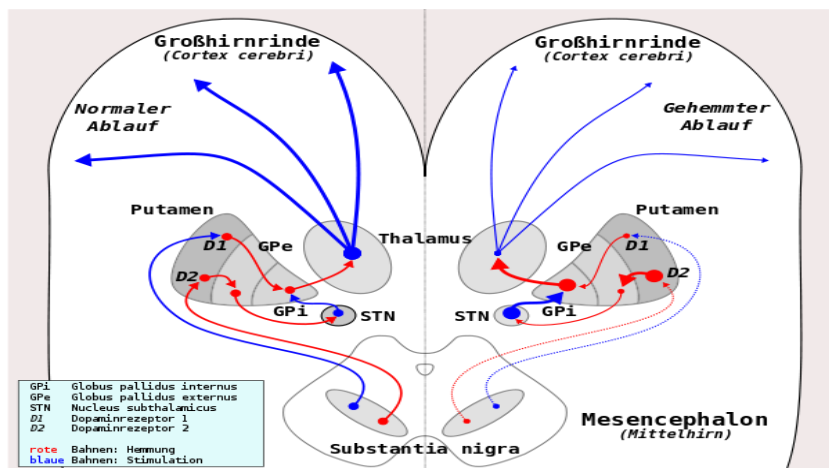


Abbildung 3: Verschaltung der Basalganglien, Dargestellt ist die Verschaltung der Basalganglien und die dopaminerge Projektion in Form der roten blauen Linien: rechts: Gesunder Mensch, Links: Parkinson-Erkrankter, übernommen aus [29]

1.6.2 Pathoanatomie

In etwa 90% der melaninhaltigen Nervenzellen der SNC eines Parkinson Erkrankten befinden sich runde, zytoplasmatische eosinophile Einschlusskörperchen, die man Lewy-Körperchen nennt (erstmalig 1912 von dem deutsch-amerikanischen Neurologen Frederik H. Lewy beschrieben). Aber auch außerhalb der SNC wurden die Lewy-Körperchen beobachtet, unter anderem im Hirnstamm und Großhirnrinde. Die Lewy-Körperchen bestehen überwiegend aus fehlgefaltetem alpha-Synuclein (ASYN), aber auch Ubiquitin, Neurofilament und anderen Proteinablagerungen und kommen bei Morbus Parkinson und bei der Lewy-Körper Demenz vor. Das alpha-Synuclein kodierende Gen SNCA, ist das erste „Parkinson Gen“, welches 1996 entdeckt wurde [30]. Alpha-Synuclein ist ein lösliches Transportprotein aus 140 Aminosäuren, welches u.a. die Dopamin-Ausschüttung reguliert. Damit bildet es die Hauptkomponente der pathologischen Ereignisse bei familiärem und sporadischem Parkinson [31].

ASYN kann über Fibrillen und Oligomere Proteinaggregate erzeugen [32]. Diese Aggregate können in gesundem Hirngewebe die oben genannte Lewy-Körper Pathologie erzeugen und propagieren dann von Neuron zu Neuron [33-35]. Somit erhöhen Genvarianten im SNCA Gen nicht nur das Risiko zu erkranken, sondern nehmen auch Einfluss auf den Phänotyp, fördern einen früheren Krankheitsbeginn und ein schnelleres Voranschreiten der Erkrankung [36-38].

Die histopathologische Diagnose eines Parkinson wird deshalb nach dem Vorkommen der Lewy-Körper in der SNc und ihrer strukturellen Unterschiede zu neuronalen Einschlusskörpern bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen gestellt.

Der Beginn der Neurodegeneration liegt außerhalb der SNc. Wo genau der Entstehungsort liegt, wird aktuell diskutiert. Neben den Nuclei des N. Vagus und N. olfactorius kommt unter anderem der Nervenplexus im Darm in Frage, von wo aus sich die fehlgefalteten Proteinstrukturen prionenartig in Richtung Gehirn ausbreiten könnten [39, 40]. Der Verlauf der Degeneration wurde von dem Anatom Heiko Braak in 6 Stadien (Braak-Stadien) eingeteilt, die von der Prodomalphase (Stadium 1 und 2) bis zum Endstadium (6) fließend ineinander übergehen [41].

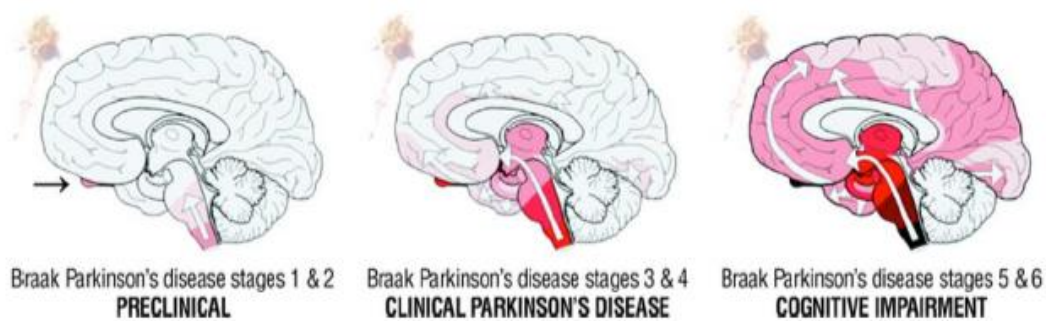


Abbildung 4: Anatomische Darstellung der 6 Stadien nach Braak; Betroffene Hirngebiete im jeweiligen Stadium sind nach Schweregrad stärker eingefärbt (rot, rosa, schwarz), zu erkennen ist der aufsteigende pathologische Ausbreitungsweg, übernommen aus [42]

1.6.3 Neurogenetik

Bei der Früherkennung der Parkinsonerkrankung und der Suche nach einer geeigneten Therapie spielt seit den 90er Jahren die Erforschung der Genetik eine starke Rolle. In diesen Jahren wurde festgestellt, dass eineiige Zwillinge vor ihrem 50. Lebensjahr gleichzeitig Parkinson bekamen [43]. Ebenso konnte eine Studie nachweisen, dass Familienmitglieder ersten Grades von Parkinson Erkrankten ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko haben, selbst an Parkinson zu erkranken [13, 44]. Seitdem hat die genetische Erforschung bereits einen großen Beitrag zu dem heutigen Wissenstand über das (sporadische) Parkinson Syndrom geleistet. Zwar kann man noch keine therapeutische Konsequenz daraus ziehen, aber das Verständnis und die Prognosestellung kann deutlich erleichtert werden. Der familiär bedingte und der sporadische Parkinson haben viele Gemeinsamkeiten, sodass zum einen auch für den sporadischen Parkinson viele Erkenntnisse aus dieser Tatsache gewonnen werden konnten und zum anderen die weitere Forschung auf dem Gebiet der Genetik für alle Formen des Parkinson extrem bedeutend ist. Ziel für die Zukunft ist, durch weitere Erforschung der Genetik die Entwicklung geeigneter neuroprotektiver Therapien, die über die rein symptomatische Behandlung hinausgehen und mehr ursachenspezifisch sind, zu ermöglichen. Dabei gilt es herauszufinden, in welcher Weise die Funktion der Proteine und der Stoffwechselwege durch Genmutationen beeinflusst wird, sodass schließlich Parkinson entsteht.

Aktuell sind 18 Gene (Park 1 bis 18) als monogen familiär vererbare Form der Erkrankung verzeichnet. Mutationen in diesen Genen können sowohl autosomal dominant als auch autosomal rezessiv vererbt werden. Die zwei wichtigsten autosomal dominant vererbaren Genmutation betreffen das LRRK2 und SNCA Gen [45]. In ca. 10% der familiären Variante kann man Mutationen im SNCA Gen wie Punktmutationen oder Multiplikationen (z.B.: Triplikation, Duplikation) nachweisen [46, 47]. Genvarianten im SNCA Gen erhöhen nicht nur das Risiko zu erkranken, sondern nehmen auch Einfluss auf den Phänotyp und fördern einen früheren Krankheitsbeginn sowie ein schnelleres Voranschreiten der Erkrankung [36-38]. Die klinische Verlaufsform ähnelt stark den Symptomen und dem Krankheitsbeginn des sporadischen Parkinsons, kann aber einen etwas günstigeren Verlauf aufweisen [48]. Dabei sind Triplikationen verglichen mit Duplikationen phänotypisch in der Progression, im Erkrankungsbeginn und der Demenz schwerwiegender, was auf ein Gen-Dosis Prinzip hinweist [49].

Die wichtigsten autosomal rezessiv vererbaren Gene sind Parkin, PINK1 und DJ-1. Bei Mutationen in diesen Genen (homozygote Punktmutationen, Multiplikationen, Deletionen) beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und schreitet langsam voran mit den typischen Parkinson Symptomen [50]. Parkin codiert für Proteine, die Schutz vor oxidativem Stress bieten, indem sie in den mitochondrialen Stoffwechsel eingreifen [51].

Darüber hinaus gibt es noch weitere genetische Varianten, die z.B. Introns und Promoterregion betreffen und die Transkription beeinflussen, aber keine Protein kodierenden Mutationen sind, die sog. Suszeptibilitätsgene. Sie erhöhen das Risiko an Parkinson zu erkranken um das 1,5 bis 2-fache, können jedoch allein noch kein sporadisches Parkinson verursachen [52]. Durch eine GWAS (Genomweite Assoziationsstudie) im Jahr 2009 wurden hauptsächlich Genvarianten im SNCA und im MAPT-Gen (Mikrotubuli-assoziiertes Protein tau) als Risikoerhöhung für das sporadische Parkinson identifiziert [53]. Insgesamt konnten durch Metaanalysen eine Vielfalt an Genvarianten in 24 Genen festgestellt werden, die ein erhöhtes Risiko an Parkinson zu erkranken bedingen [54, 55].

Eine weitere sehr bedeutende Subgruppe bildet die GBA Genmutation (Glucocerebrosidase 1 Gen), die bei 2,3 bis 9,4% der Erkrankten vorkommt [56]. Wenn eine homozygote oder komplex-heterozygote Mutation vorliegt, kommt es zu einer lysosomalen Stoffwechselerkrankung, dem Morbus Gaucher. Mutationen im Glucocerebrosidase 1 Gen führen zu einer Hemmung des Enzyms Glucocerebrosidase, das in Lysosomen sitzt, sodass Glycosylceramide in Körpergewebe akkumulieren [57]. Das Risiko an einem Parkinson zu erkranken erhöht sich bei einer heterozygoten GBA Mutation um den Faktor 2 bis 10. Diese Form der Parkinsonerkrankung führt häufiger zu stärkeren nicht-motorischen Symptomen [58]. Betroffene Personen zeigen eine schnellere Progredienz der Erkrankung und frühere kognitive Einschränkungen bei deutlicher ASYN Pathologie [59, 60].

Die Aussagekraft dieser Genveränderungen für das individuelle Risiko an Parkinson zu erkranken ist gering, man kann jedoch auf Grund ihrer Häufigkeit insgesamt 10% des Erkrankungsrisikos in der Population von Suszeptibilitätsgenen ableiten. Es konnte auch dargestellt werden, dass die häufigsten genetischen Varianten einzeln keinen großen Effekt hervorrufen, aber in Kombination als komplexe Anhäufung die phänotypischen Eigenschaften verstärken und den Krankheitsbeginn senken können [61].

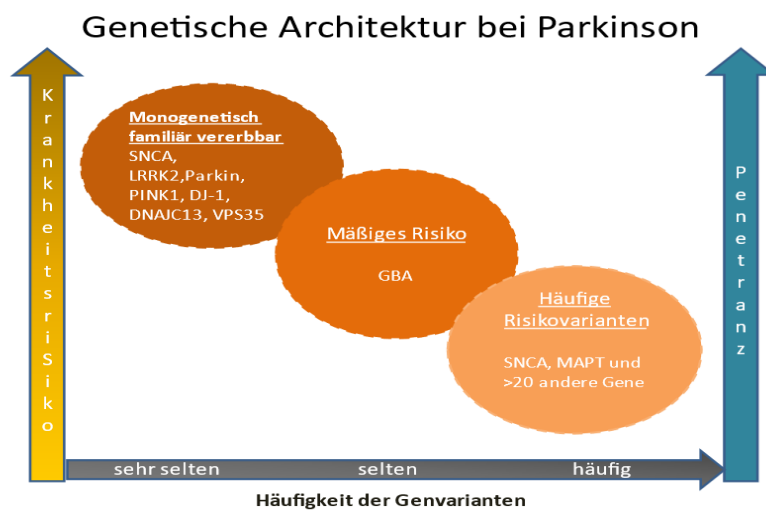


Abbildung 5: Genetische Architektur des Morbus Parkinson; Quelle: eigene Erstellung

Die Grafik zeigt den Zusammenhang zwischen einigen, verschieden häufig vorkommenden Genvarianten und ihrem Effekt auf das Risiko zu erkranken, sowie ihre Penetranz beim Kodieren der Proteine

1.7 Ätiologie

Trotz weitestgehend erforschter pathophysiologischer Prozesse ist die Ätiologie der Parkinson Erkrankung bis heute nicht geklärt [62]. Aktuell setzt sich immer mehr die Hypothese einer multifaktoriellen Genese aus genetischer Prädisposition [63], endogenen (z.B. oxidativer Stress) und exogenen (Umwelt) Faktoren, immunologischen und metabolischen Störungen, mitochondrialer Dysfunktion [64], entzündlicher Prozesse sowie Apoptose und Dysregulation der Calcium Homöostase [65] durch. Ein wichtiger Risikofaktor zu erkranken ist das steigende Lebensalter, welches aber nicht die Ursache für die Erkrankung darstellt [66].

1.8 Diagnostik und Differentialdiagnosen

Die Diagnose des Parkinson Syndroms wird klinisch anhand einer neurologischen Untersuchung und einer gründlichen Anamneseerhebung gestellt. Die diagnostischen Kriterien, die sich in klinischen Studien als Goldstandard etabliert haben, werden durch die „UK Parkinsons Disease Society Brain Bank“ (eine Biomaterialbank) definiert. Dazu bedient man sich klinischer

Skalen, um den Schweregrad motorischer Symptome zu erfassen. Dabei kommen der UPDRS-III (siehe 2.2.1.2) und die H&Y Skala (siehe 2.2.1.1) zur Anwendung. Zur Erfassung kognitiver und neuropsychiatrischer Besonderheiten wie Depressionen werden Skalen verwendet wie BDI (siehe 2.2.2.3) und MoCA (siehe 2.2.2.1) [17].

Die definitive Diagnose kann allerdings nur nach histopathologischer Untersuchung des Gehirns post mortem gestellt werden. Bei Verdacht auf PS ist es laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ratsam, eine Untersuchung durch ausgewiesene Experten für Bewegungsstörungen und eine klinische Differentialdiagnostik von PS durchführen zu lassen, da dadurch die Rate von folgenreichen Fehldiagnosen von ca. 47% auf etwa 6-8% verringert werden kann [67].

Zusätzliche Untersuchungsmethoden dienen zum Ausschluss nicht idiopathischer Parkinson Syndrome. Es wird daher empfohlen, bildgebende Untersuchungsverfahren wie CT, MRT und TCS mindestens einmal während dem Erkrankungsverlauf anzuwenden, um mögliche sekundäre Ursachen und Begleiterkrankungen sowie atypische Parkinsonsyndrome anhand anatomischer Strukturanomalien zu erkennen [16, 68]. Die Bildgebung steht in den letzten Jahren immer mehr im Fokus, jedoch zeigen MRT- und CT-Aufnahmen beim iPS meistens keine Auffälligkeiten. Bei Verdacht auf iPS kann dieser durch einen L-Dopa Test oder Apomorphin Test mit hoher Wahrscheinlichkeit bekräftigt, allerdings nicht bewiesen werden. Nach Einnahme von löslichem L-Dopa kommt es nur beim iPS zur deutlichen Symptommilderung (über 50% Verbesserung). Diese Veränderungen werden mit Hilfe des UPDRS-III (siehe 2.2.1.2) erfasst und verglichen. Zur Darstellung der prä- und postsynaptischen Metabolismusfunktionen des nigrostriatalen Systems und Veränderungen in der dopaminergen Neurotransmission können SPECT/PET Verfahren (z.B. Dopamin-Transporter-SPECT, DATScan) eingesetzt werden [69].

Eine Differenzialdiagnose zu atypischen Parkinsonsyndromen ist durch ein DATScan alleine nicht möglich.

Die TCS (transkranielle Hirnparenchymsonographie) kann jedoch in der Frühphase wichtige Informationen liefern: 90% der Parkinson Patienten zeigen

eine Hyperechogenität der Substantia nigra [70].

Zur Diagnostik werden ferner standardisierte olfaktorische Tests eingesetzt, da sie auch in der Frühphase bei 80-100% eines sporadischen Parkinson Syndroms pathologische Auffälligkeiten erkennen lassen.

Wichtig für die Quantifizierung und die differentialdiagnostische Abgrenzung sind auch autonome Testungen wie der Schellong-Test (Orthostase Reaktion auf Kreislaufbelastung) oder urodynamische Untersuchungen bei Blasenfunktionsstörungen.

Weitere wichtige Untersuchungen sind die Polysomnographie, Tremoranalyse und MIBG-Szintigraphie des Herzens [16].

Bei Hinweisen auf ein familiäres Parkinson-Syndrom können molekulargenetische Analysen bestimmter genetischer Mutationen durchgeführt werden [71].

Differentialdiagnostisch zum iPS kommen in erster Linie atypische und symptomatische Parkinson Syndrome wie ein vaskuläres PS und ein Normaldruckhydrozephalus sowie Depressionen und der essentielle Tremor in Frage.

Wenn der Krankheitsbeginn vor dem 50. Lebensjahr liegt und neben den typischen Parkinson-Syndromen weitere neurologische bzw. psychiatrische Symptome vorliegen sollte insbesondere an einen Morbus Wilson gedacht werden [16].

1.9 Therapie

Bis heute zielt die Therapie vorwiegend auf die maximale Symptomlinderung ab. Sie sollte so früh wie möglich beginnen und sowohl altersentsprechend wie auch möglichst effizient angewendet werden.

1.9.1 Motorische Symptome

Die Therapie der motorischen Symptome erfolgt primär durch Medikamente, die in die betroffenen Neurotransmittersysteme eingreifen und diese an

verschiedenen Stellen modulieren. Häufig eingesetzte Medikamente sind Levodopa, MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten und COMT-Inhibitoren, welche vermehrt Dopamin zur Verfügung zu stellen. Ferner kommen NMDA-Antagonisten und Anticholinergika, welche das Transmitter-Ungleichgewicht ausgleichen, zur Anwendung [72].

1.9.2 Nicht-motorische Symptome

Störungen der psychischen und vegetativen Funktionen werden ebenso durch adäquate Medikamente behandelt. Die therapeutische Wirkung von Ergo-, Physio-, logopädischer und neuropsychologischer Therapie ist sowohl für motorische als auch nicht-motorische Symptome bedeutend [72, 73].

1.9.3 Genetische und immunologische Therapieansätze

Durch die genetischen Analysen und Identifizierung der pathologischen Mechanismen können nun auch neue ursachenbezogene Therapieansätze konzipiert werden. Zur aktiven und passiven Immunisierung gegenüber ASYN sind derzeit aktive Impfstoffe in Form von Peptiden und passive Impfstoffe in Form monoklonaler Antikörper sowie ASYN Stabilisatoren in der Erprobung [74-76]. Gegen die mitochondrialen Dysfunktionen, die häufig bei Parkin und PINK1 Mutationen vorkommen, werden aktuell die Substanzen Vitamin K2 und Coenzym Q10 als mitochondriale Enhancer zur Funktionssteigerung getestet [77, 78]. Bei der Therapie der lysosomalen Dysfunktion im Rahmen von GBA Mutationen werden Medikamente, die als Glycosylceramid-Synthase Inhibitoren wirken und die Substanz Chaperon Ambroxol, die die intrazelluläre Verfügbarkeit des Glucocerebrosidase Enzyms erhöhen, in Studien getestet [79, 80]. Die Therapie lysosomaler und mitochondrialer Dysfunktionen könnte auch Therapiemöglichkeiten für das sporadische Parkinson, bei dem ebenfalls Veränderungen in den pathologisch veränderten Stoffwechselwegen nachgewiesen wurden, bieten.

1.10 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Parkinson-Erkrankte zeigen eine große phänotypische Vielfalt.

Die sog. Meilensteine der Parkinson-Erkrankung, der motorische Verlauf und der kognitive Zerfall, variieren individuell sehr stark [81, 82]. Die Heterogenität der Symptomatik könnte mit zusätzlichen modifizierenden Faktoren, wie beispielsweise eine unterschiedliche genetische Last, zusammenhängen.

Dies wirft folgende Fragen auf, die im Rahmen dieser Dissertation adressiert werden:

- Gibt es bei höherer genetischer Last im Vergleich zu einer niedrigeren genetischen Last Unterschiede in den demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Familienanamnese?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen einer höheren genetischen Last und einem jüngeren Alter bei Krankheitsbeginn?
- Treten bei einer höheren genetischen Last schlechtere motorische Ergebnisse im H&Y Stadium und im UPDRS-III auf?
- Treten bei höherer genetischer Last auch Unterschiede in den nicht-motorischen Parametern in Form der MMSE und BDI Werte auf?
- Verschlechtern sich die klinischen Merkmale bei höherer genetischer Last mit fortschreitender Krankheitsdauer stärker als bei niedrigerer genetischer Last?
- Werden die Meilensteine der Erkrankung bei höherer genetischer Last schneller erreicht?

Die Studie hatte zum Ziel anhand einer Studienkohorte von 711 (Gruppe 1) bzw. 617 (Gruppe 2) Parkinson Patienten den Zusammenhang einer unterschiedlich starken genetischen Last in einer Querschnittsstudie mit den oben genannten demographischen Daten, mit motorischen und mit nicht-motorischen Parametern zu untersuchen.

Die Arbeit hat zudem die Auswirkungen einer unterschiedlichen genetischen Last auf die Progression der Erkrankung im H&Y, UPDRS-III, BDI und MMSE longitudinal betrachtet.

Im Rahmen dieser Studie wurde auch das Erreichen von erkrankungstypischen Meilensteinen wie eine fortgeschrittene motorische Beeinträchtigung und kognitiver Zerfall untersucht.

Die genetische Last wird in dieser Arbeit als eine Akkumulation von Risikogenen bezeichnet, die das Risiko ein Parkinson Syndrom zu entwickeln, steigern.

Sie wurde anhand der ODDs Ratio von 17 (Gruppe 1) bzw. 49 (Gruppe 2) Parkinson-assoziierten Genvarianten aus GWAS für jeden einzelnen Patienten bestimmt.

Die genetische Last bietet womöglich eine bessere Erfassung der genetischen Architektur des Parkinsons als die Betrachtung einzelner Genvarianten.

Da die genetische Last nicht nur das Risiko an Parkinson zu erkranken, sondern auch den klinischen Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann, besteht die Möglichkeit, Patienten in klinische Subgruppen (bezüglich Progression und Phänotyp) aufzuteilen [83]. Dabei sind der zeitliche Rahmen und der Verlauf bis zum Erreichen von wichtigen „Meilensteinen“ der Erkrankung wie z.B. ein bestimmter Grad an kognitivem Zerfall bis hin zur Demenz und das Erreichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums von besonderem Interesse. Diese Meilensteine können zeitlich stark variieren und eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität und eine erhöhte Mortalität bedeuten [84].

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Rekrutierung

An dieser Studie haben in Gruppe 1 711 Patienten teilgenommen, die auf 17 Gene hin untersucht wurden. Im Verlauf der Studie entstand die Gruppe 2 mit 617 Patienten, bei der die 17 Gene auf 49 Gene erweitert wurden, aufgrund neuer Veröffentlichungen (s.u.). Aus der Gruppe 1 wurden 382 Patienten auch in die Gruppe 2 aufgenommen, diese überlappen sich also (s. Abbildung 6). Die restlichen 329 aus Gruppe 1 wurden nicht auf die weiteren 32 Gene hin untersucht, da sie nicht auf demselben DNA-Microarray zur Genotypisierung waren (s. 2.4.1).

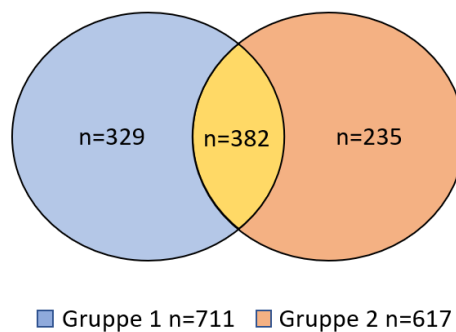


Abbildung 6: Gruppe 1 und Gruppe 2 mit Schnittmenge; Quelle: eigene Erstellung

Alle 711 Patienten aus Gruppe 1 wurden zwischen den Jahren 2000 und 2015 sowohl aus der Parkinson-Ambulanz als auch von einer neurologischen Station der Universität Tübingen rekrutiert. Die Daten dieser Patienten wurden in einer Biodatenbank prospektiv erhoben und auch retrospektiv aus vorhandenen Akten ergänzt. Daten zur Erstmanifestation, aktuelle Medikation, Medikamentennebenwirkungen, H&Y Stadium, UPDRS- III und UPDRS- IV sowie die Ergebnisse des MMSE oder MoCa und BDI wurden von der Promovendin aus Arztbriefen extrahiert (soweit nicht schon im Bogen angegeben), in einen Befundbogen in Papierform eingetragen und anschließend auch digital in die Hertie-Biodatenbank eingespeist. Die digitale Biodatenbank


besitzt dieselbe grafische Benutzeroberfläche in Form von Eingabemasken wie der Befundbogen in Papierformat (s. Abbildung 7).

Diese zentrale Datensammlung wird über lange Zeit gelagert und steht für weitere wissenschaftliche Studien zur Verfügung. Der Aufbau einer solchen digitalen Biodatenbank ist eine Grundvoraussetzung für die moderne medizinische Forschung geworden.

Anschließend wurden die Daten retrospektiv in unserer Studie untersucht. Einige dieser Patienten sind zudem Teilnehmer einer prospektiven, empirischen Longitudinalstudie über das Parkinson Syndrom, die im Rahmen der neurologischen Abteilung der Universität Tübingen stattfindet [48, 58, 85]. Von 711 Patienten haben im Rahmen der Kohortenstudie 251 Patienten Nachuntersuchungen im Zeitraum von 2 Jahren, 204 Patienten von insgesamt 4 Jahren und 158 Patienten von insgesamt 6 Jahren durchgeführt.

Die Gruppe 2 mit 617 Patienten und 49 untersuchten Genen wurde zwischen 2001 und 2017 aus der Parkinson Ambulanz und Station der Universität Tübingen rekrutiert. Einige dieser Patienten nehmen auch an der prospektiven Longitudinalstudie in der neurologischen Abteilung teil [48, 58, 85].

313 der 617 Patienten haben eine Nachuntersuchung im Zeitraum von 2 Jahren, 255 Patienten von 4 Jahren, 201 Patienten von 6 Jahren und 119 Patienten im Zeitraum von 8 Jahren durchgeführt [83].



Erhebungsbogen Biobank
Bewegungsstörungen

Datum: _____ Fall-Nr.: _____
 Name: _____ Geb.Dat.: _____
 Primär-Diagnose/Typ: _____ MM YYYY

Erstmanifestation (EM) der Symptome: _____
 Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED): _____
 Beginn der medikamentösen Therapie: _____
 Beginn der Therapie mit Levodopa: _____

Symptolverteilung zu Beginn d. Erkrankung: rechts links symmetrisch

Aktuelle Medikation (optional bitte den aktuellen Medikamentenplan beifügen)

Name/Uhrzeit									

Medikamentenwirkung/-nebenwirkung:
 Wearing-off: ja nein _____ Stunden nach Einnahme
 Andere: ja nein
 Halluzinationen: ja nein
 Schwindel / Orthostase: ja nein

Hoehn & Yahr Stadium: on off 1 1,5 2 2,5 3 3,5 4 5

UPDRS-III (neu)	Kopf / Nacken	Obere Extremitäten rechts	links	Untere Extremitäten rechts	links	sonstige
<input type="checkbox"/> ON STATE / <input type="checkbox"/> OFF STATE						
1 Speech						
2 Facial expression						
3 Rigidity						
4 Finger Tapping						
5 Hand movements						
6 Rapid alternating mov.						
7 Toe Tapping						
8 Leg agility						
9 Arising from chair						
10 Gait						
11 Freezing of gait						
12 Postural stability						
13 Posture						
14 Body bradykinesia						
15 Postural Tremor						
16 Kinetic Tremor						
17 Rest Tremor						
18 Constancy of Rest Tremor						
Gesamt						

UPDRS-IV (neu)	
A. Dyskinesias	
1 Time spent with dyskinesias	
2 Functional impact	
B. Motor fluctuations	
3 Time spent in „Off“ state	
4 Functional impact	
5 complexity of mot. fluct.	
C. „Off“-Dystonia	
6 Painful off-state dystonia	

Mini Mental _____ /30
 oder
 MoCa _____ /30
 BDI _____ /63
 Sniffin sticks _____ /12 (wenn durchgeführt)
 Erkältet ja nein
 sonstige Kontraindikationen ja nein

Untersucher _____ Tel. _____ Funk _____

Abbildung 7: Befundbogen Biobank mit Vorder- und Rückseite

2.1.2 Einschlusskriterien

Die untersuchten Patienten der Gruppe 1 mussten durch eine Genotypisierung nachweisbare genetische Variationen in den folgenden 17 Genen aufweisen [52, 54, 55]: BST1, CCDC62/HIP1R, FGF20, GAK, GPNMB, HLA-DRB5, LRRK2, MAPT, MCCC1/LAMP3, MMP16, NMD3, PARK16, SNCA, STK39, STX1B/SETD1A, STBD1/FAM47E, SYT11 (siehe Tabelle 1).

Diese Gene wurden ausgewählt, da sie, wie in mehreren Studien nachgewiesen, signifikant mit dem Risiko an Parkinson zu erkranken assoziiert sind und das Alter bei Krankheitsbeginn sowie klinische Parameter wie H&Y, UPDRS-III und MMSE beeinflussen können [83, 86] .

Die Genotypisierung nach den Risikogenen wurde zur Berechnung und Einteilung der Patienten nach der genetischen Last verwendet.

Nach Veröffentlichungen zusätzlicher GWAS wurde beschlossen die 17 Gene

auf 49 Gene zu erweitern, was zu einem veränderten Kollektiv (Gruppe 2) führte (s.o.) [87, 88]. Die Gene sind in Tabelle 3 detailliert aufgelistet.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Alle Parkinson Patienten, die in dieser Studie aufgenommen wurden (Gruppe 1 und Gruppe 2) sind daraufhin untersucht worden, keine pathogene Mutation im LRRK2- Gen (z.B. p.G2019S, p.12020T) zu haben, sowie keine der am häufigsten vorkommenden GBA Mutationen (p.L444P; p.N370S, p.E326K, p.R398X). Dieses Ausschlusskriterium wurde so gewählt, weil diese Gene mit anderen phänotypischen Merkmalen einhergehen. Patienten mit Mutationen im LRRK2- Gen präsentieren einen leichteren Phänotyp mit weniger rasch progredientem Verlauf. Patienten mit Mutationen im GBA-Gen präsentieren hingegen einen schwereren Phänotyp mit stärker ausgeprägten motorischen und nicht-motorischen Symptomen sowie einem rascher progredienten Verlauf.

Die Patienten durften ebenfalls keine Träger homozygoter Mutationen in den Genen Parkin, PINK1 und DJ-1 sein. Sie wurden auf diese Gene hin untersucht, wenn zusätzlich ein Krankheitsbeginn ≤ 40 Jahre oder eine positive Familienanamnese mit rezessivem Erbgang vorlag [83].

2.2 Anamnese und neurologische Untersuchungsmethoden

Die Untersuchung aller Patienten (Gruppe 1 und Gruppe 2) wurde durch eine Expertin oder Experten für Bewegungsstörungen vorgenommen. Die Diagnose eines Morbus Parkinson wurde anhand der Definitionskriterien der UK Brain Bank gestellt [4]. Folgende demographische und klinische Parameter wurden erhoben: Alter, Geschlecht, Alter bei Krankheitsbeginn des Parkinsonsyndroms, Krankheitsdauer und positive Familienanamnese für Parkinson.

Der Schweregrad der motorischen Symptomatik wurde mit Hilfe des Teil III der Unified Parkinson`s disease Rating Scale (UPDRS-III) beurteilt (siehe 2.2.1.2). Dazu wurde in den Jahren 2000-2008 die alte Version der Rating Scale verwendet und ab 2009 der neue MDS-UPDRS [89]. Das Krankheitsstadium

wurde durch die modifizierte Hoehn und Yahr Skala (H&Y, siehe 2.2.1.1) in 5 Kategorien eingeteilt [90]. Ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium wurde mit einem H&Y Wert von $\geq 2,5$ definiert. Die kognitiven Fähigkeiten wurden mit dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA) und/oder mit der Mini Mental Status Examination (MMSE) überprüft (siehe 2.2.2.1 und 2.2.2.2). Da der MoCA allerdings erst seit 2009 zur Verfügung stand wurden alle MoCA Scores gemäß einem Algorithmus, der von Lawton et al. publiziert wurde, in äquivalente MMSE Scores umgewandelt [91]. Ein Wert von ≤ 25 Punkten im MMSE wurde als Hinweis auf kognitive Defizite gesehen und gleichzeitig mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium assoziiert. Stimmungsstörungen wurden mit Hilfe des Beck's Depression Inventory (BDI) Version II beurteilt [92] (siehe 2.2.2.3).

2.2.1 Motorische Symptomerfassung

2.2.1.1 Hoehn und Yahr Skala

Die Hoehn und Yahr Skala dient der klinischen Erfassung des Schweregrades der Erkrankung und ist hilfreich bei der Charakterisierung der Parkinson Patienten. Dabei ist die motorische Symptomatik ausschlaggebend für die Bewertung in 5 Krankheitsstadien. Die modifizierte Fassung von 1987 wurde in dieser Studie verwendet [90, 93]:

H &Y 1: einseitige Symptomatik

H &Y 1,5: einseitige Symptomatik mit Stamm- (Achsen-) Symptome

H &Y 2: beidseitige Symptomatik, keine Gleichgewichtsstörung

H &Y 2,5: leichte beidseitige Symptomatik, leichte Haltungsinstabilität, Patient kann Gleichgewicht wieder herstellen, körperlich relativ uneingeschränkt

H &Y 3: leichte bis mäßige beidseitige Symptomatik, leichte Standunsicherheit

H &Y 4: schwere Symptome, Patient ist noch geh- und stehfähig

H &Y 5: Patient ist auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig

2.2.1.2 Unified Parkinson´s Disease Rating Scale (UPDRS)

Die Unified Parkinson´s Disease Rating Scale ist eine sehr detaillierte Fremdbeurteilungsskala, welche häufig bei Therapie- und Verlaufskontrollen, auch im Rahmen von Studien zur Parkinsonerkrankung zum Einsatz kommt.

Sie strebt eine multidimensionale Erfassung des Krankheitsverlaufs und Schweregrades an. Der UPDRS wurde 1987 entwickelt und im Jahr 2007 durch den MDS-UPDRS (Movement-Disorder-Society Unified Parkinson`s Disease Rating Scale) aktualisiert [89, 94]. Der UPDRS bewertet motorische und mentale Fähigkeiten, alltägliche Aktivitäten sowie Stimmung und Komplikationen der Medikation. Durch den MDS-UPDRS werden nicht-motorische Symptome wie beispielsweise autonome Dysfunktionen, Schlafstörungen und kognitive Beeinträchtigung im Teil I umfassender als im ursprünglichen UPDRS bewertet. Ein wichtiger Unterschied ist zudem, dass der MDS-UPDRS eine detaillierte Anleitung zur Durchführung und Beurteilung für den Untersucher beinhaltet. Durch diese Anleitung sollen die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse verbessert werden.

Unterteilt wird in die UPDRS-Teile I bis IV. Ein Interviewer erhebt mit dem UPDRS I, der aus 4 Items besteht bzw. aus 13 Items im MDS-UPDRS, nicht-motorische Störungen wie z.B. kognitive Störungen, Depression und Motivation. Es werden in jedem Abschnitt Punktwerte von 0 bis 4 vergeben (0=normal bis 4= schwer ausgeprägt). Je mehr Punkte der Patient erreicht, umso höher ist die Beeinträchtigung durch die Krankheit. Der UPDRS II evaluiert mit Hilfe von 13 Items Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens wie z.B. Sprechen, Schlucken, Laufen und Anziehen. Teil III des UPDRS geht explizit auf die Motorik ein. Dabei muss der klinische Status des Patienten angegeben werden. Dies wird durch „On State“ (funktioneller Status bei Medikamenteneinnahme zur Therapie der Parkinsonsymptome) bzw. „OFF State“ (funktioneller Status, in dem der Patient schlecht auf die eingenommenen Medikamente anspricht bzw. mind. 12 Stunden Einnahmekarenz gegeben sind) angegeben. Außerdem wird dokumentiert, wie lange die letzte Levodopa Einnahme zurückliegt. Dann beurteilt der Untersucher 18 verschiedene motorische Aspekte wie z.B. Sprache, Gesichtsausdruck, Fingertippen wieder

mit einem Punktwert zwischen 0 bis 4. Die maximal erreichbare Punktzahl und damit die höchste Symptomausprägung beträgt 132 (siehe 6.1). Dieser Test wurde in dieser Studie für Patienten, die bis 2008 rekrutiert worden sind, in der ursprünglichen Version angewendet. Für Patienten, die ab 2009 rekrutiert worden sind, wurde die Revision und Erweiterung des UPDRS-III durch die International Movement Disorders Society, also der MDS-UPDRS III, verwendet. Der UPDRS IV beurteilt Dyskinesien (unwillkürliche Bewegungen) und motorische Fluktuationen (on-off Phänomen, ungleichmäßige und wechselnde Medikamentenwirkung) sowie sonstige Komplikationen. Die maximal erreichbare Punktzahl in allen UPDRS Teilen sind bei schwerster Ausprägung der Krankheit 199 Punkte. [89, 94]

2.2.2 Nicht-motorische Symptomerfassung

2.2.2.1 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Der Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA), 1996 von Ziad Nasreddin in Montreal entwickelt, ist ein weltweit angewendeter Fragebogen zur Feststellung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten [95]. Der Patient muss unter Anleitung einer befragenden Person verschiedene Aufgaben wie Lesen, Sprechen, Zeichnen und Zählen durchführen, um kognitive Bereiche wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache, Orientierung, abstrahierendes Denken und Planung zu beurteilen (siehe Anhang). Für jede Aufgabe gibt es Punkte, die am Ende aufsummiert werden. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30. Dabei bekommen Personen mit weniger als 12 Jahren Ausbildung einen zusätzlichen Punkt angerechnet. Ab einem Punktwert von 26 oder mehr geht man von normalen kognitiven Fähigkeiten aus. Da der MoCA erst ab 2009 für die Studie zur Verfügung stand, wurden alle MoCA Punktwerte in äquivalente MMSE Punktwerte konvertiert. Dabei wurde ein von Lawton et al. veröffentlichter Algorithmus verwendet, um eine gute Validität und Reliabilität zu erreichen [91].

2.2.2.2 Mini-Mental-State-Examination (MMSE)

Die Mini-Mental-State-Examination (MMSE) oder auch Mini-Mental-Status-Test (MMST) genannt, ist ein Pendant zum MoCA Test. Der 1975 von Folstein et al. entwickelte Test dient ebenso wie der MoCA zum Schnell-Screening kognitiver Defizite im Bereich Gedächtnis, Orientierung, Planung, Sprache und Aufmerksamkeit. Sowohl als Erstbeurteilungstest als auch zur Verlaufskontrolle im klinischen Alltag eingesetzt, kann man auch hier 30 mögliche Punkte durch 9 Aufgabenbereiche erreichen (siehe Anhang). Ein Toleranzwert von ≤ 25 gibt die Diagnose für kognitive Einschränkungen [96]. Ein Wert von 18 bis 24 wird als milde kognitive Beeinträchtigung aufgefasst und 0 bis 17 Punkte weisen auf schwere kognitive Defizite hin [97-99]. Dieser Test wurde zur kognitiven Einstufung unserer untersuchten Patienten angewandt.

2.2.2.3 Beck's Depression Inventory (BDI)

Der BDI bzw. die hier angewendete Version BDI-II ist ein Selbstbeurteilungs-Fragebogen mit 21 Fragen, der den Schweregrad einer Depression klinisch erfassen soll und gut zur Verlaufsdiagnostik geeignet ist [100]. Der 1961 entwickelte und nach Aaron T. benannte BDI wurde 1996 zum BDI- II weiterentwickelt und besteht aus 21 Aussagen, die häufige Symptome einer Depression wie beispielsweise Pessimismus, Trauer, Schuldgefühle und Selbstmordgedanken abfragen (siehe Anhang). Der Patient soll anhand einer vierstufigen Skala angeben, wie stark er von den genannten Symptomen in den letzten zwei Wochen betroffen war [101]. Der Score wird aus dem Summenwert jeder angekreuzten Aussage errechnet und kann Werte zwischen 0 und 63 annehmen. Werte zwischen 0 und 8 sind unauffällig, Punkte von 9 bis 13 weisen auf eine minimale Depression hin, 14 bis 19 Punkte auf eine leichte Depression, 20 bis 28 auf eine mittelschwere und 29 bis 63 auf eine schwere Depression [102]. Ab 18 erreichten Punkten bekommt die Depression eine klinische Relevanz [103].

2.3 Genetische Datenerhebung

Die Risikogene für Parkinson wurden anhand von GWAS ausgewählt. Mitglieder des International Parkinson Disease Genomics Konsortiums führten Metaanalysen anhand bisheriger GWAS durch, indem sie SNPs (Single Nucleotid Polymorphismus) an Parkinson assoziierten Loci untersuchten. Für unsere Studie stützten wir uns auf die Ergebnisse aus dem Jahr 2011 von Nalls et al. und Plagnol et al., die bis dato die größte GWAS durchgeführt hatten mit insgesamt 12386 Parkinson-Fällen und 21026 Kontrollen [54, 55]. Schon frühere GWAS hatten identifizieren können, dass möglicherweise die Gene MAPT, SNCA, HLA-DRB5, BST1, GAK und LRRK2 eine Risikokomponente für Parkinson darstellen können. Allerdings wurden diese bis dahin nie eindeutig bestätigt. Die prospektive Metaanalyse des Konsortiums von 5 GWAS aus USA, UK, Niederlande, Deutschland und Frankreich konnte neue Loci finden und die bereits identifizierten Loci bestätigen. Dabei konnte Nalls et al fünf neue Gene, nämlich ACMSD, STK 39, MCCC1/LAMP3, SYT11 und CCDC62/HIP1R nachweisen, Plagnol et al zusätzlich noch GPNMB, STXB1, STBD1, FGF20, NMD3, MMP16 und PARK 16. Für jeden dieser Gene wurde als Effektmaß der Assoziation zwischen genetischer Exposition und der klinischen Parameter die ODDs Ratio erstellt und veröffentlicht [54, 55]. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die SNPs und Loci.

Tabelle 1: Verwendete Gene und Genvarianten der Gruppe 1 zur Berechnung der genetischen Last nach Nalls et al. [54]; Abkürzungen: SNP: Single Nukleotid Polymorphismus

SNP	Gene
rs3129882	HLA
rs1491923	LRRK2
rs156425	GPNMB
rs4889603	STXB1/SETD1A
rs6812193	STBD1/FAM47E
rs591323	FGF20
rs34016896	NMD3
rs34559912	BST1
rs12817488	CCDC62/HIP1R
rs6599388	GAK
rs11711441	MCCC1/LAMP3
rs356219	SNCA
rs393152	MAPT
rs4668049	STK39
rs60298754	MMP16
rs34372695	SYT11
rs823128	PARK16

Diese Gene wurden im Verlauf auf 49 Gene erweitert, wodurch die Gruppe 2 entstand [83, 104]. Die Genvarianten der Gruppe 2 mit Angabe des Chromosoms, der Position, des Locus und des Risiko-Allels sowie der jeweiligen Effektstärke sind detailliert in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 2: SNPs mit Angabe des Chromosoms, der Position (angegeben in Basenpaaren (bp)), des Locus, des Risiko Allels und der Effektstärke des Risikoallels; aus [83]
Abkürzungen: SNP: Single Nukleotid Polymorphismus, hg19: Human Genom Version 19

SNP	chromosome	position (hg19)	locus	risk allele	effect of risk allele
rs114138760	1	154898185	<i>PMVK</i> (GBA locus)	C	0.405
rs71628662	1	155359992	<i>ASH1L</i> (GBA locus)	C	0.652
rs823118	1	205723572	<i>NUCKS1</i>	T	0.113
rs4653767	1	226916078	<i>ITPKB</i>	T	0.086
rs10797576	1	232664611	<i>SIPA1L2</i>	T	0.122
rs34043159	2	102413116	<i>MAP4K4</i>	C	0.077
rs6430538	2	135539967	<i>ACMSD-TMEM163</i>	C	0.131
rs353116	2	166133632	<i>SCN2A</i>	G	0.077

rs1955337	2	169129145	<i>STK39</i>	T	0.191
rs4073221	3	18277488	<i>TBC1D5</i>	G	0.104
rs12497850	3	48748989	<i>IP6K2</i>	T	0.077
rs143918452	3	52816840	<i>ITIH1</i>	A	0.385
rs62267708	3	87489314	<i>CHMP2B- APOOP2</i>	T	0.140
rs12637471	3	182762437	<i>MCCC1</i>	G	0.174
rs34884217	4	944210	<i>TMEM175</i>	A	0.300
rs34311866	4	951947	<i>TMEM175</i>	G	0.231
rs11724635	4	15737101	<i>BST1</i>	A	0.113
rs6812193	4	77198986	<i>FAM47E</i>	C	0.095
rs356182	4	90626111	<i>SNCA</i>	C	0.293
rs3910105	4	90682571	<i>SNCA</i>	T	0.113
rs78738012	4	114360372	<i>ANK2- CAMK2D</i>	C	0.131
rs2694528	5	60273923	<i>NDUFAF2</i>	C	0.131
rs9468199	6	27681215	<i>ZNF184</i>	A	0.095
rs8192591	6	32185796	<i>NOTCH4 (HLA locus)</i>	T	0.104
rs9275326	6	32666660	<i>HLA-DQB1</i>	C	0.223
rs199347	7	23293746	<i>GPNMB</i>	T	0.104
rs1293298	8	11712443	<i>CTSB</i>	A	0.086
rs591323	8	16697091	<i>FGF20</i>	G	0.095
rs2280104	8	22525980	<i>BIN3</i>	A	0.077
rs13294100	9	17579690	<i>SH3GL2</i>	G	0.095
rs10906923	10	15569598	<i>ITGA8</i>	A	0.077
rs118117788	10	121710488	<i>SEC23IP- MIR4682</i>	T	0.457
rs12283611	11	83487277	<i>DLG2</i>	C	0.077
rs329648	11	133765367	<i>MIR4697</i>	T	0.104
rs76904798	12	40614434	<i>LRRK2</i>	T	0.148
rs11060180	12	123303586	<i>CCDC62</i>	A	0.095
rs11158026	14	55348869	<i>GCH1</i>	C	0.095
rs1077989	14	67975822	<i>TMEM229B</i>	A	0.030
rs8005172	14	88472612	<i>GPR65</i>	T	0.068
rs2414739	15	61994134	<i>VPS13C</i>	A	0.104
rs11343	16	19279464	<i>SYT17</i>	A	0.077
rs14235	16	31121793	<i>BCKDK</i>	A	0.095
rs4784227	16	52599188	<i>TOX3</i>	T	0.086
rs11868035	17	17715101	<i>SREBF1</i>	G	0.058
rs4793039	17	40760234	<i>FAM134C</i>	G	0.086
rs17649553	17	43994648	<i>MAPT</i>	C	0.262
rs12456492	18	40673380	<i>RIT2</i>	G	0.095

rs10402629	19	2324458	<i>LSM7</i>	G	0.068
rs55785911	20	3153503	<i>UBOX5</i>	G	0.095

2.4 Datenanalyse und statistische Auswertung

2.4.1 Genetische Erhebung und Datenanalyse

Anhand von Blutproben der Patienten wurden genetische Varianten der Gene *BST1*, *CCDC62/HIP1R*, *FGF20*, *GAK*, *GPNMB*, *HLA-DRB5*, *LRRK2*, *MAPT*, *MCCC1/LAMP3*, *MMP16*, *NMD3*, *PARK16*, *SNCA*, *STK39*, *STX1B/SETD1A*, *STBD1/FAM47E*, *SYT11* durch multiplex SNaPshot analysis (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) genotypisiert [83]. Die SNaPshot Technik, auch bekannt als Minisequenzierung, ist eine Primer Extensions basierte Methode und dient der Analyse von SNPs im Genom (siehe Tabelle 1). Durch die Polymerase-Kettenreaktion werden DNA-Abschnitte vermehrt und anschließend mit einem Oligonukleotid-Primer, der sich gezielt an eine DNA-Region bindet und einer DNA- Polymerase, die den Primer verlängert, neue Stränge hergestellt. Unterschiedliche Allele werden mit Hilfe Fluoreszenzmarkierter Nukleotide gekennzeichnet und nach einer durchgeführten Kapillarelektrophorese analysiert. Genauere Erklärungen zu der Methode können nachgelesen werden [105].

Als Assoziationsmaß für den erzielten Effekt wurde die individuelle ODDs Ratio jeder Variante durch Nalls et al. und Plagnol et al. errechnet [54, 83]. Die ODDs Ratio (OR; Odd= Quote) gibt in Form eines Quotenverhältnisses die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen an, in diesem Fall die Stärke des Zusammenhanges zwischen Risikofaktor (genetische Variation) und Ausbruch der Erkrankung. Anhand einer Kreuztabelle (s. Tabelle 3) kann dies beispielsweise so dargestellt werden:

Tabelle 3: Beispiel für Kreuztabelle zur Berechnung einer Odds Ratio

	Genetische Variation	Ohne genetische Variation
Erkrankt	X	a
Nicht erkrankt	Y	b

Die Berechnung erfolgt folgendermaßen: $OR = (X/Y) / (a/b)$

Sie kann einen Wert von 0 (untere Grenze) bis unendlich annehmen. Ein Wert von 1 bedeutet ein gleiches Quotenverhältnis zwischen den zwei Alternativmerkmalen. Ist der Wert grösser als 1 deutet dies darauf hin, dass die Exposition mit einer genetischen Variante mit einem erhöhten Risiko zu erkranken verbunden ist. Wenn der Wert kleiner als 1 ist, gibt es eine geringere Wahrscheinlichkeit zu erkranken im Vergleich zu den exponierten Personen [106].

Die individuellen ODDS Ratios jeder Variante wurden benutzt und gemäß Nalls et al. für jeden einzelnen Patienten zur „genetischen Last“ kombiniert und diese mit Hilfe von PLINK, einer öffentlich zugänglichen Software zur Ausführung von Assoziationsstudien in der Genetik, errechnet [54, 107].

Basierend auf der so errechneten genetischen Last wurden die Patienten, je nach der Höhe ihres Scores in 4 Gruppen, die als 4 Quartile bezeichnet werden, unterteilt.

Hierfür wurden alle Score Werte in aufsteigender Reihenfolge sortiert. Um diese Daten in vier gleich große Viertel zu teilen, wurde der Median (Q2) bestimmt, der Wert, der in der Mitte liegt und die Population in die obere und untere Hälfte teilt. In der unteren und oberen Hälfte wurde nochmals der Median (Q2 und Q3) bestimmt. In dieser Studie werden die dadurch entstehenden vier Gruppen als Quartil 1 (Werte liegen unter Q1), Quartil 2 (Werte liegen unter Q2 und über Q1), Quartil 3 (Werte liegen unter Q3 und über Q2) und Quartil 4 (Werte liegen über Q3) bezeichnet.

Das 1. Quartil präsentiert somit die kleinste genetische Last und das 4. Quartil die höchste genetische Last.

Quartile wurden bevorzugt, da Tertile eine unzureichende Differenzierung der Gruppen und Quintile zu kleine Gruppengrößen ergeben hatten [83].

Die Gene der Gruppe 2 wurden mit dem NeuroX Array (DNA-Microarray) genotypisiert. Die Varianten und die Effektstärken sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die individuellen ODDs Ratios der 49 Gene dieser Gruppe wurden aus der PDgene Datenbank (www.pdgene.org) gewonnen [86]. PDgene bietet eine umfassende Übersicht aller Parkinson assoziierter Gene und GWAS Ergebnisse. Die Effektstärke (0-1) wurde als $-\ln(\text{OR})$ zur leichteren Berechnung angegeben. Daraus wurde das individuelle Risiko anhand des arithmetischen Mittels der individuell gewichteten Risikoallele von 49 Genen (GBA-Varianten wurden ausgeschlossen) errechnet. Zu Durchführung der Berechnung des individuellen Risikos wurde die Software PLINK verwendet [107]. Die Gewichtung der Allele fand nach der individuellen Effektstärke des Allels statt [83].

2.4.2 Analyse der klinischen Daten

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte unter Anwendung der IBM SPSS (statistical package for social science) Version 22.0 Software für Windows SPSS (IBM Corp., Armonk, NY). Dichotome Daten wurden entsprechend der Voraussetzungen zwischen Exposition und Zielgröße anhand des Fischer Exakter Tests oder des Pearson Chi Square Tests analysiert. Für deskriptive Daten wurde der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung, sowie die Spannweite (Range mit Minimum und Maximum) berechnet. Das Signifikanzniveau wurde, wie in den Biowissenschaften etabliert, bei 5% angesetzt. Somit waren p-Werte kleiner 0,05 statistisch signifikant. Die Korrelationsanalyse, die den Grad des linearen Zusammenhangs angibt, wurde mit dem Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson berechnet (Werte zwischen -1 und 1; positive Werte= direkt proportional, negative Werte= indirekt proportional).

Die statistische Datenanalyse der Gruppen wurde in der Querschnittsstudie, in der Longitudinalstudie und in der Prognosestudie wie folgt durchgeführt:

1. Der Intergruppenvergleich in der Querschnittsstudie wurde anhand demographischer und klinischer Daten durchgeführt: Die Gruppen wurden hinsichtlich ihrer genetischen Last in Quartile aufgeteilt (s.o.). Die demographischen und klinischen Daten dieser Gruppen wurden unter Nutzung der Varianzanalyse ANOVA (analysis of variance) zu jedem Zeitpunkt (Baseline, Nachuntersuchungen von 2-6 Jahren in der Gruppe 1 und 2-8 Jahren der Gruppe 2) bestimmt. Mit der Varianzanalyse ist die simultane Analyse mehrere Variablen möglich und eine Kumulation des Alphafehlers wird, im Vergleich zu mehreren durchgeführten t-Tests, verhindert. Um den Einfluss verzerrender Störgrößen zu minimieren, wurden die Berechnungen nach dem Alter und der Krankheitsdauer mit Hilfe der univariaten Varianzanalyse korrigiert. Somit konnten die Varianzen der Mittelwerte zwischen den Gruppen adäquat verglichen und der eigenständige Einfluss der jeweiligen genetischen Last ermittelt werden.
2. Für den Intergruppenvergleich in der Longitudinalstudie wurden die zwei Quartile mit dem stärksten Unterschied in der genetischen Last (1. Quartil und 4. Quartil) hinsichtlich der longitudinalen Effekte auf die Krankheitsentwicklung (H&Y, UPDRS-III, MMSE, BDI) verglichen (6-Jahres Follow-Up bei den 711 Patienten, 8-Jahres Follow-Up bei den 617 Patienten). Dies wurde mit rANOVA (repeated measures analysis of variance) für wiederholte Messungen durchgeführt. Anschließend sind Verlaufsdigramme erstellt worden. Die Gleichheit der Fehlervarianzen in den Quartilen wurde mit dem Levene Test und die Gleichheit der Kovarianzen mit dem Box Test für H&Y, UPDRS-III, MMSE und BDI untersucht (jeweils $p > 0,05$).
3. Der Intergruppenvergleich der Prognosestudie erfolgte über die Stratifizierung der Patienten nach ihrer genetischen Last, die als

prognostischer Faktor mit Kaplan-Mayer Überlebenskurven und dem Cox-Proportional-Hazards-Modellen abgeschätzt wurde. Mit diesen Modellen kann man die momentane Überlebensrate, das Risiko in Abhängigkeit der Quartile für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium und eine kognitive Beeinträchtigung bei proportionalen Hazards, bestimmen.

Die Hazard Ratio (Maß für relatives Risiko) wurde mit einem Konfidenzintervall von 95% (95% CIs) und die p-Werte für Gruppenvergleiche durch einen univariaten Cox-Proportional-Hazards-Modell (Cox-Regression) errechnet. Die individuelle genetische Last wurde als Kovarianz in das Modell eingefügt.

Damit wurde die Überlebenszeit bis zum Eintreten des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums (definitionsgemäß das Erreichen von $H\&Y \geq 2,5$) und dem Eintritt der kognitiven Beeinträchtigung ($MMSE \leq 25$) abgeschätzt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Daten der Gruppe 1 ausführlich beschrieben und sind in Tabelle 4 zusammenfassend dargestellt. Im Anschluss werden die Daten der Gruppe 2 bündig zusammengefasst und die zugehörigen Daten detailliert in der Tabelle 5 dargestellt, da sich die Zahlenwerte und Ergebnisse durch die große Schnittmenge mit Gruppe 1 nur leicht voneinander unterscheiden (für Gruppe 2 siehe Abschnitt 3.2).

3.1 Ergebnisse der Gruppe 1

3.1.1 Demographische Daten

In Gruppe 1 wurden 711 Patienten eingeschlossen und 17 Gene analysiert. Die Patienten wurden anhand ihres Risikoprofils in Form einer berechneten genetischen Last in vier Quartile unterteilt. Das erste und vierte Quartil bestanden jeweils aus 177 Patienten. Das zweite Quartil bestand aus 179 und das dritte Quartil aus insgesamt 178 Patienten. Detaillierte demographische und klinische Charakteristiken der Gruppe 1 zum Zeitpunkt der Baseline sind in Tabelle 4 zusammengefasst (siehe S. 49).

3.1.1.1 Geschlechterverteilung

Im ersten Quartil waren 103 (59%) männlichen Geschlechts und 74 Patienten (41%) weiblichen Geschlechts. Das 2. Quartil bestand aus 112 (63%) männlichen und 67 (37%) weiblichen Patienten. Im 3. Quartil waren 109 (61%) Patienten männlich und 69 (39%) weiblich und im 4. Quartil 110 (62%) Männer und 67 (38%) Frauen. Somit waren alle Quartile mit einem sehr ähnlichen Geschlechterverhältnis besetzt, sodass kein Geschlecht mit einer bestimmte Quartile zu assoziieren ist ($p=0,832$), s. Abbildung 8.

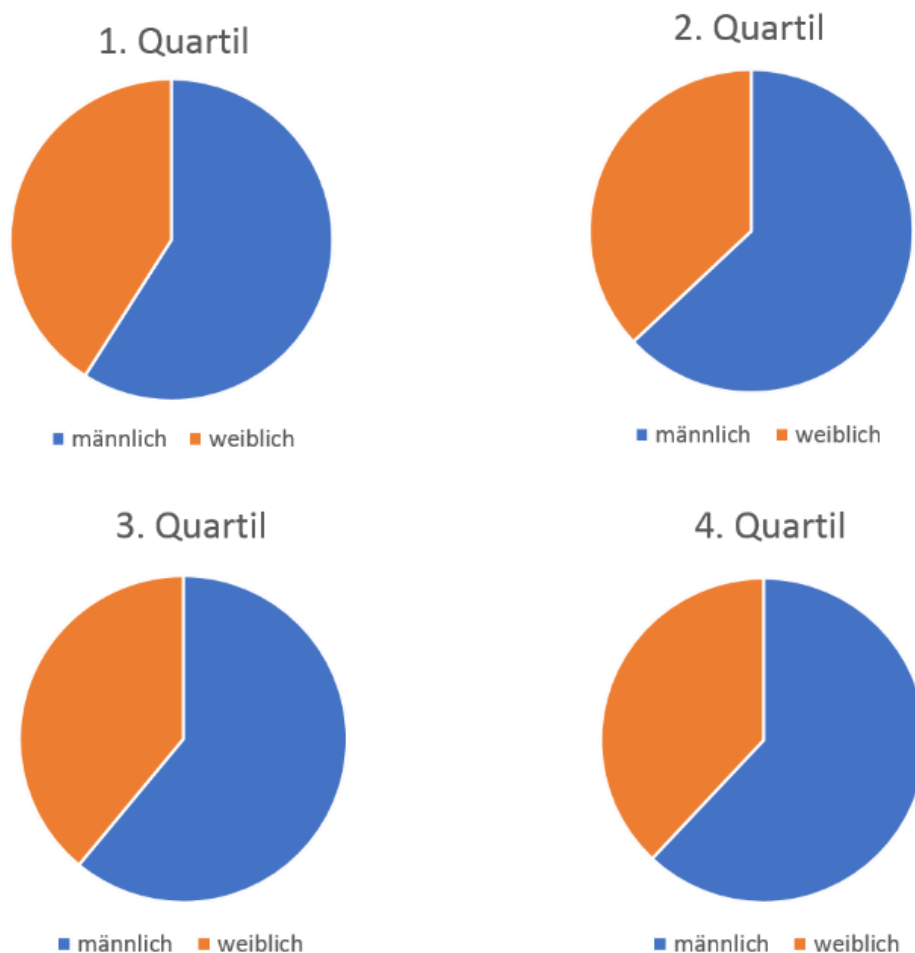


Abbildung 8: Geschlechterverteilung in den Quartilen; Quelle: eigene Erstellung

Bei der Verteilung ist kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Quartile bzw. genetischer Last zu erkennen ($p=0,832$).

3.1.1.2 Alter zum Zeitpunkt der Baseline

Das durchschnittliche Alter betrug im 1. Quartil 66,27 Jahre. Der jüngste Patient war 36 Jahre alt, der älteste 87 Jahre alt (Altersdifferenz 51 Jahre). Das durchschnittliche Alter betrug im 2. Quartil 65,87 Jahre. Von 35 bis 90 Jahren wurde ein Altersunterschied von 55 Jahren erzielt. Im 3. Quartil betrug das Alter durchschnittlich 64,63 Jahre. Hier war der jüngste Patient 30 Jahre, der älteste 87 Jahre alt (Altersdifferenz 57 Jahre). Das 4. Quartil war im Durchschnitt 63,07 Jahre alt. Das Alter des jüngsten Patienten betrug 35, des ältesten Patienten 85 Jahre (Altersdifferenz 50 Jahre). Es fällt auf, dass Parkinson Patienten mit der höchsten genetischen Last (4. Quartil) signifikant jünger sind ($p= 0,015$), s. Abbildung 9. Beim Vergleich 1. zur 4. Quartile steigt die Signifikanz auf $p<0,01$.

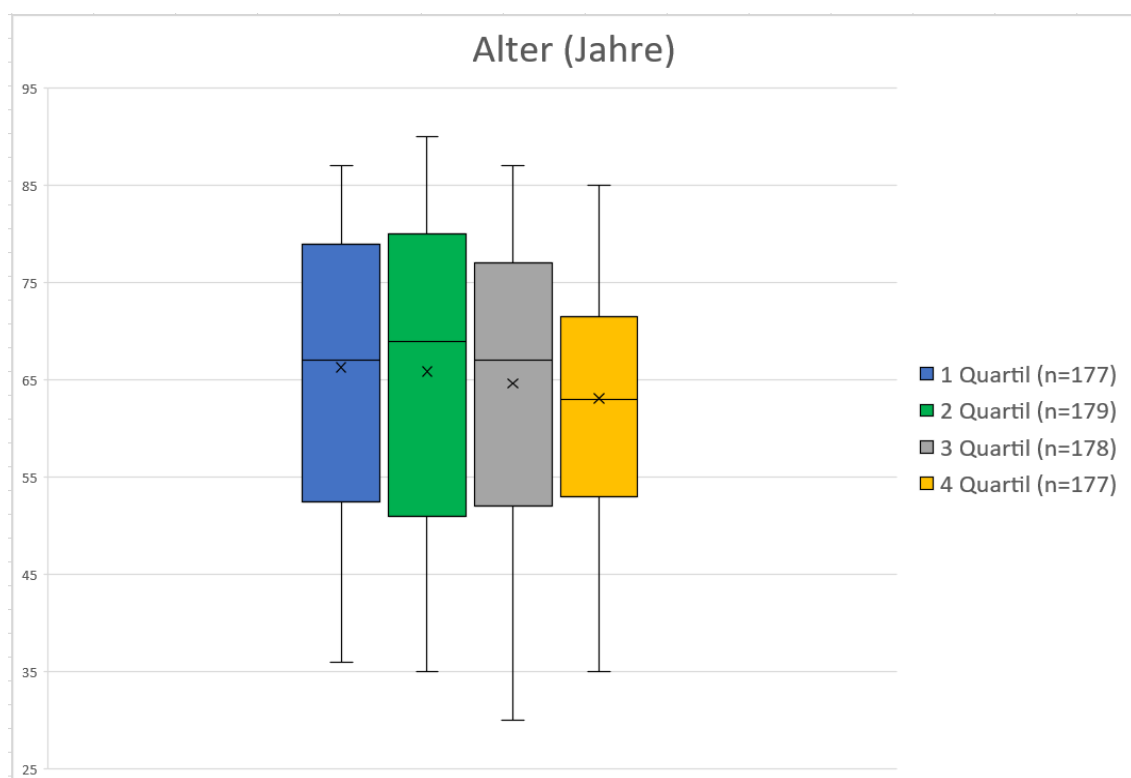


Abbildung 9: Durchschnittliches Alter (in Jahren) in den Quartilen bei Erstuntersuchung mit Median und Spannweiten; Quelle: eigene Erstellung.

3.1.1.3 Alter bei Krankheitsbeginn

Im Durchschnitt lag das Alter bei Krankheitsbeginn im 1. Quartil bei 60,41 Jahren. Der jüngste Patient war bei Beginn 31 Jahre alt, der älteste Patient 84 Jahre alt. Das 2. Quartil wies bei Krankheitsbeginn durchschnittlich 59,51 Jahre auf. Hier lag der früheste Krankheitsbeginn bei 27 Jahren, der späteste bei 87 Jahren. Im 3. Quartil lag das Alter bei Krankheitsbeginn im Mittel bei 58,71 Jahren. Der früheste Beginn lag bei 27 Jahren, der späteste bei 84 Jahren. Im 4. Quartil wurde ein durchschnittlicher Krankheitsbeginn von 56,03 Jahren erreicht. Bei einer Altersdifferenz von 51 Jahren lag der früheste Beginn bei 28 Jahren und der späteste bei 79 Jahren. Es fällt auf, dass Parkinson Patienten mit der höchsten genetischen Last einen jüngeren Krankheitsbeginn ($p \leq 0,002$) haben, wenn man die Quartile miteinander vergleicht (s. Abbildung 10). Beim Vergleich des 1. mit dem 4. Quartil beträgt der p-Wert $p < 0,01$.

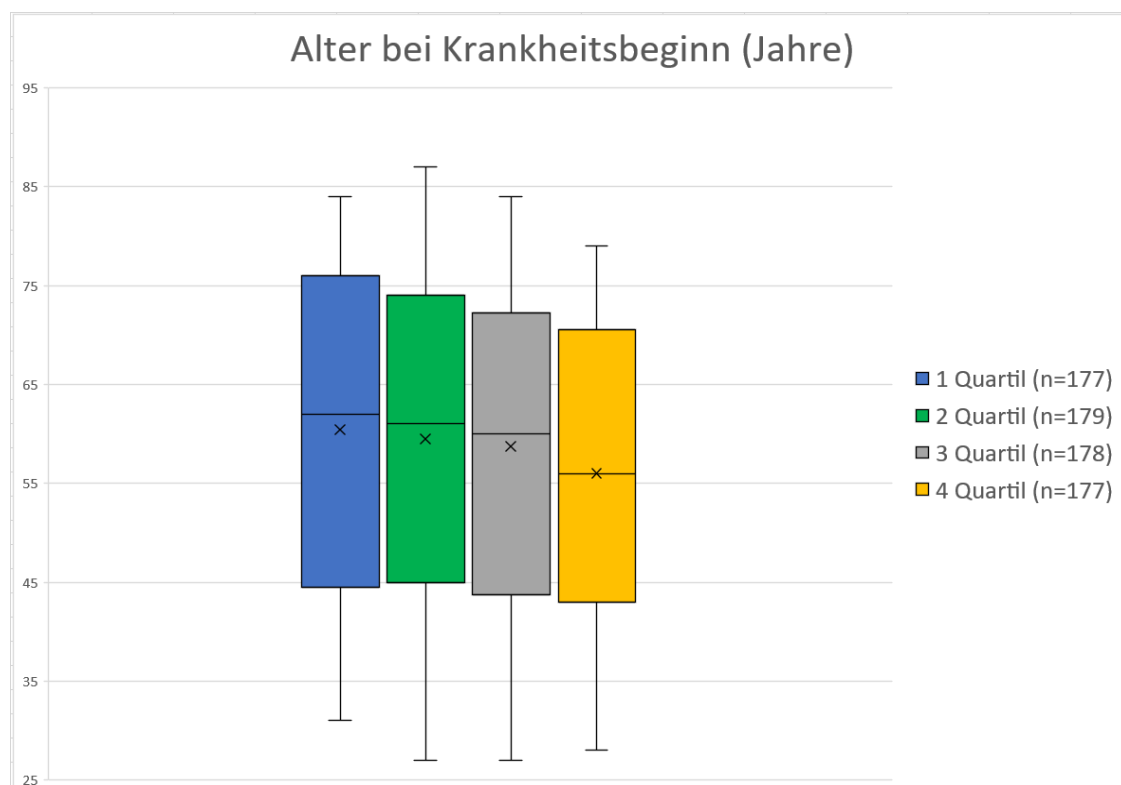


Abbildung 10: Durchschnittliches Alter bei Krankheitsbeginn (in Jahren) mit Median und Spannweiten in den Quartilen; Quelle: eigene Erstellung.

3.1.1.4 Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Baseline

Die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Baseline lag im 1. Quartil im Mittel bei 5,92 Jahren, wobei die Spannweite von 0 bis 28 Jahren ging. Im 2. Quartil lag sie bei durchschnittlich 6,36 Jahren, die Spannweite betrug 0 bis 40 Jahre. Das 3. Quartil wies eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 5,92 Jahren auf. Hier ging die Spannweite von 0 bis 29 Jahre. Im 4. Quartil betrug die Krankheitsdauer durchschnittlich 7,04 Jahre mit einer Spannweite von 0 bis 40 Jahren. An den Ergebnissen sieht man keinen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und einem bestimmten Quartil ($p=0,256$), s. Abbildung 11.

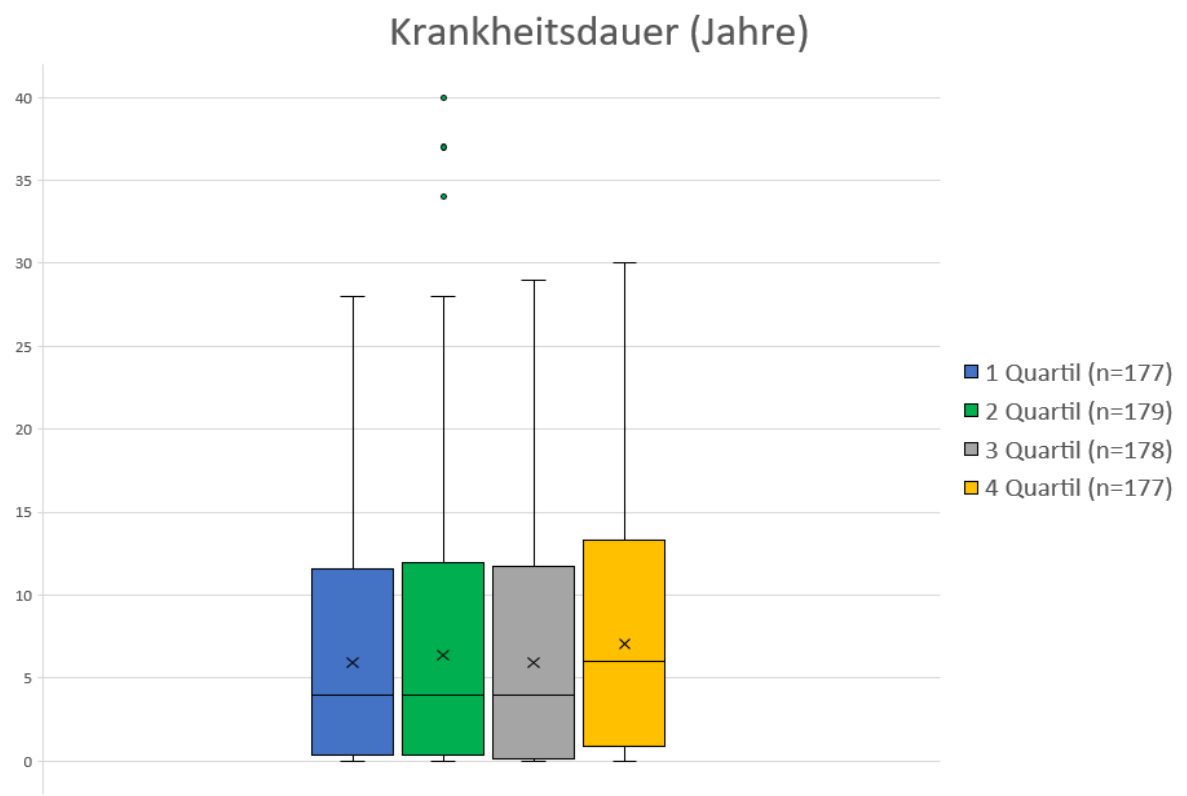


Abbildung 11: Krankheitsdauer in Jahren zum Zeitpunkt der Baseline, Quelle: eigene Erstellung.

3.1.1.5 Familienanamnese

51 der 103 Patienten aus dem 1. Quartil hatten eine positive Familienanamnese bezüglich einer Parkinson-Erkrankung. In allen anderen Quartilen lag eine positive Familienanamnese bei jeweils 49 Patienten (30%) vor. Zwischen den Quartilen gab es also hinsichtlich der Familienanamnese keinen signifikanten Unterschied ($p=0,996$), s. Abbildung 12.

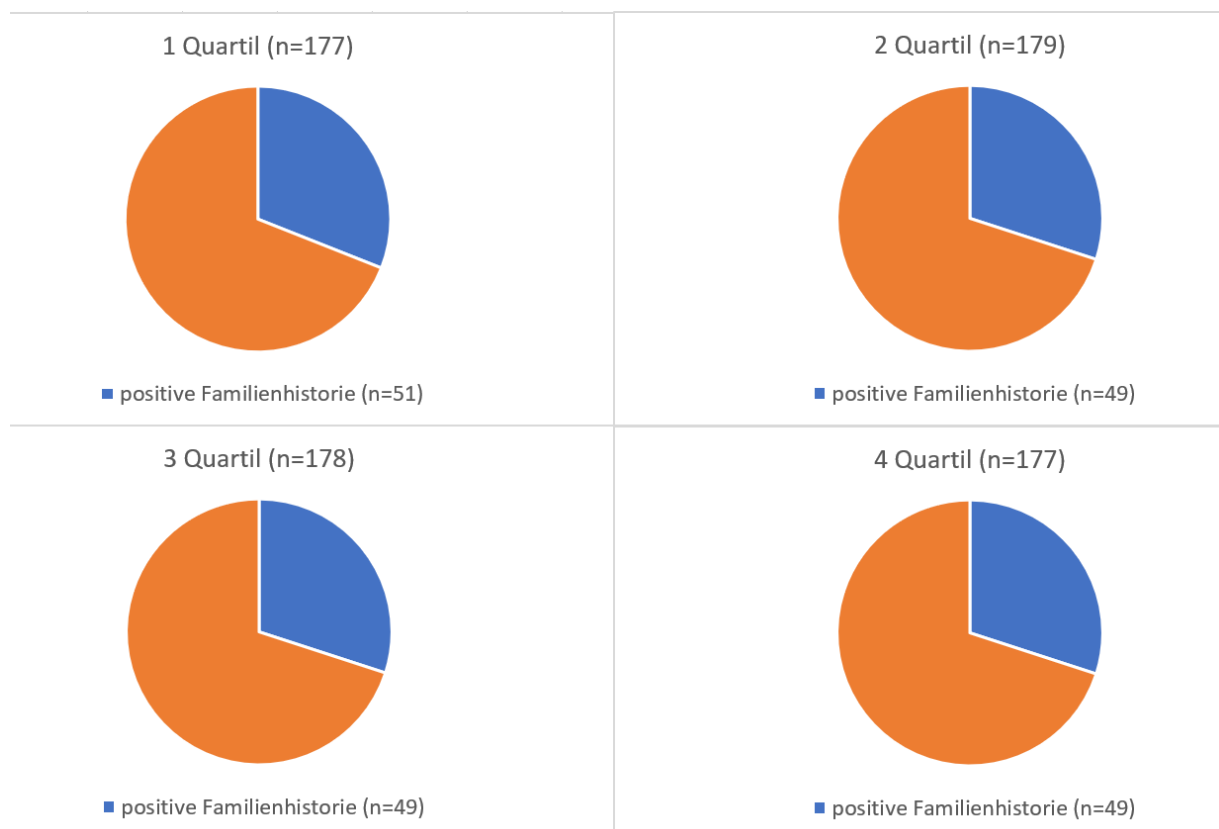


Abbildung 12: Familienanamnese; die Anamnese zeigt eine ähnliche Verteilung der positiven Familienhistorie in allen Quartilen; Quelle: eigene Erstellung.

3.1.2 Motorische Symptomatik zum Zeitpunkt der Baseline

Hier wird dargestellt, ob es einen Zusammenhang zwischen hoher genetischer Last und der motorischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Baseline gibt.

3.1.2.1 Erstes Quartil

Das durchschnittlich erreichte Stadium im H&Y lag im 1. Quartil bei 2,17 (leichte beidseitige Symptomatik mit leichter Haltungsinstabilität). Die Spannweite reichte von 1 (einseitige Symptomatik) bis 4 (schwere Symptome).

Im UPDRS-III wurden Punktwerte im Schnitt von 24,42 erreicht. Dabei lag der minimal erreichte Punktwert bei 7, der maximal erreichte Punktwert bei 59 von 132 (s. Abbildung 13 Abbildung 14).

3.1.2.2 Zweites Quartil

Das 2. Quartil erreichte ein H&Y Stadium von ebenfalls 2,17 im Mittel mit einer Spannweite von 1 bis 4.

Im UPDRS-III wurden Punktwerte im Schnitt von 23,71 erreicht. Der kleinste Punktwert lag bei 5, der höchste Punktwert bei 52 (s. Abbildung 13 und Abbildung 14).

3.1.2.3 Drittes Quartil

Im 3. Quartil wurde ein H&Y Stadium von 2,14 im Durchschnitt erreicht. Die Spannweite erstreckte sich dabei von Stadium 1 bis 4.

Im UPDRS-III wurden im Mittel 23,47 Punkte erreicht. Der kleinste Wert lag bei 6, der größte Wert bei 66 (s. Abbildung 13 und Abbildung 14).

3.1.2.4 Viertes Quartil

Das 4. Quartil erreichte ein H&Y Stadium von durchschnittlich 2,18 mit einer Spannweite von 1 bis 5 (Rollstuhl, bettlägerig). Damit wurde in dieser Gruppe das höchste Stadium erreicht.

Im UPDRS-III wurden Punktwerte im Schnitt von 25,25 erreicht der kleinste Punktwert lag bei 5, der höchste Punktwert bei 65 (s. Abbildung 13 und Abbildung 14).

Ein Zusammenhang konnte zwischen hoher genetischer Last und tendenziell höheren Werten im H&Y Stadium und UPDRS-III gefunden werden, nachdem eine Korrektur des p-Wertes für das Alter mit der univariaten Varianzanalyse stattgefunden hat ($p < 0,01$).

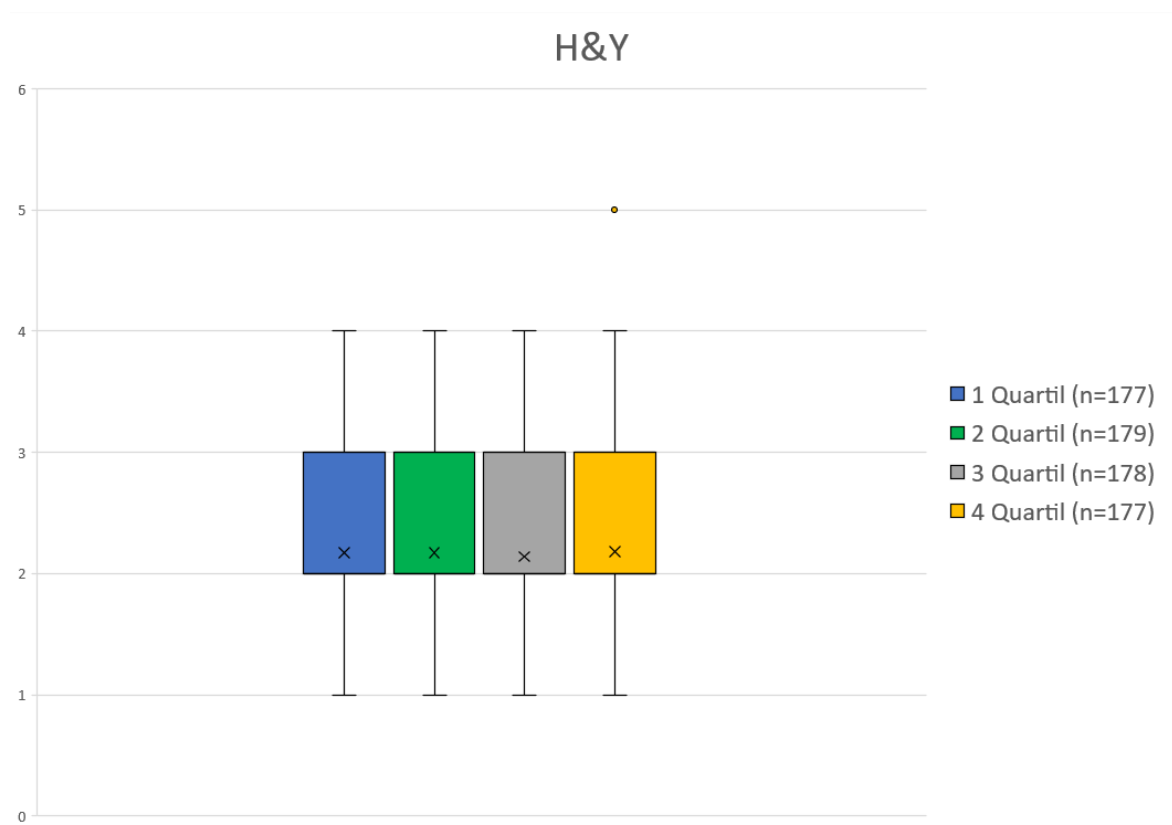


Abbildung 13: Durchschnittliches H&Y Stadium mit Median und Spannweite in den Quartilen; Quelle: eigene Erstellung

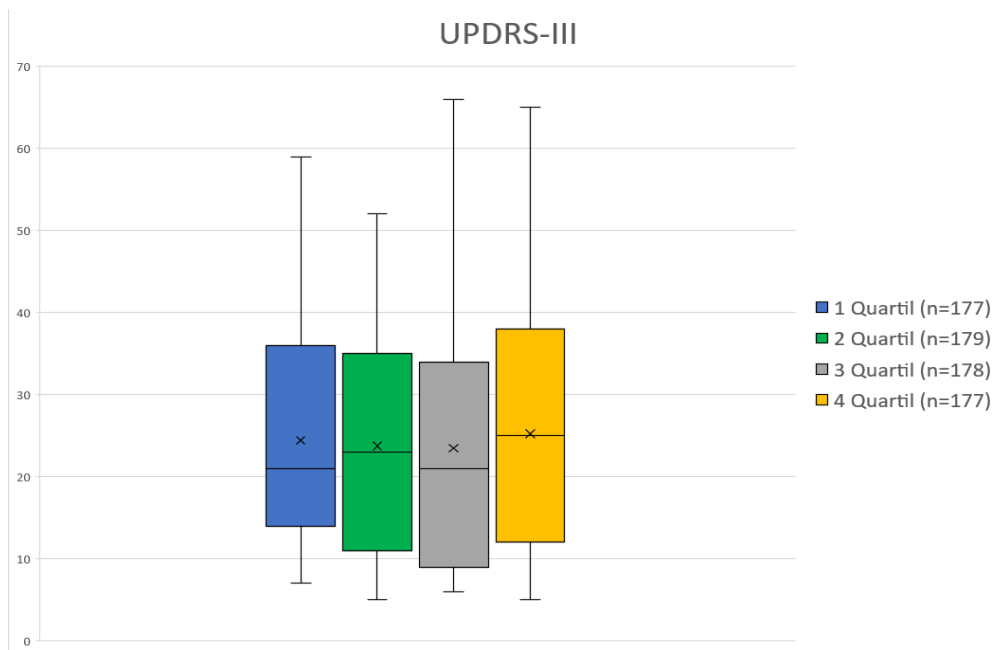


Abbildung 14: Durchschnittliche UPDRS-III Werte mit Median und Spannweite der Quartile, Quelle: eigene Erstellung.

3.1.3 Nicht-motorische Symptomatik zum Zeitpunkt der Baseline

Hier wird dargestellt, ob es einen Zusammenhang zwischen hoher genetischer Last und der nicht- motorischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Baseline gibt.

3.1.3.1 Erstes Quartil

Im MMSE wurden im Mittel 27,11 Punkte im 1. Quartil erreicht (kognitiv unauffällig). Hier reichte die Spannweite von 15 Punkten (schwere kognitive Beeinträchtigung) bis 30 Punkte (Keine Beeinträchtigung).

Der BDI Wert lag bei durchschnittlich 9,14 Punkten (minimale depressive Verstimmung). Der kleinste Wert lag bei 1 (keine Depressionen) und der maximal erreichte Wert bei 26 (mittelschwere Depressionen) (s. Abbildung 15 und Abbildung 16).

3.1.3.2 Zweites Quartil

Im MMSE wurden durchschnittlich 27,24 Punkte im 2. Quartil erhoben. Hier reichte die Spannweite von 17 bis 30 Punkte.

Der BDI Wert lag bei durchschnittlich 7,76 Punkten. Der kleinste Wert lag bei 1 und der größte Wert bei 21 Punkten (s. Abbildung 15 und Abbildung 16).

3.1.3.3 Drittes Quartil

Im MMSE wurden durchschnittlich 27,7 Punkte im 3. Quartil erhoben. Hier reichte die Spannweite von 15-30 Punkte.

Der BDI Wert lag bei durchschnittlich 9,56 Punkten. Der kleinste Wert lag bei 0 und der größte Wert bei 35 Punkten, womit diese Gruppe die größte Spannbreite im BDI besitzt (s. Abbildung 15 und Abbildung 16).

3.1.3.4 Viertes Quartil

Im MMSE wurden durchschnittlich 27,71 Punkte im 4. Quartil erreicht. Die Spannweite reichte von 13-30 Punkte.

Der BDI Wert lag bei durchschnittlich 10,38 Punkten und damit etwas höher als bei den anderen Gruppen. Der kleinste BDI-Wert lag bei 1 und der höchste Wert bei 32 (s. Abbildung 15 und Abbildung 16).

Es konnte ein Zusammenhang zwischen einer höheren genetischen Last und höheren Punktwerten im MMSE festgestellt werden ($p < 0,01$).

Es sind keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der BDI Ergebnisse und den Quartilen nachzuweisen ($p = 0,297$).

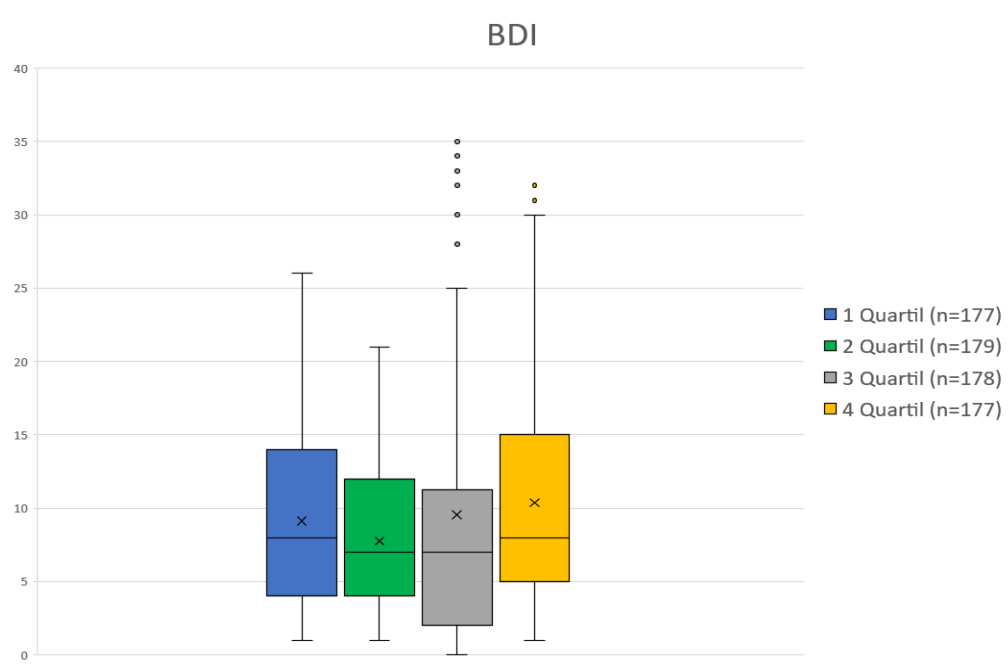


Abbildung 15: Durchschnittliche BDI-Werte mit Median und Spannweite der Quartile, Quelle: eigene Erstellung

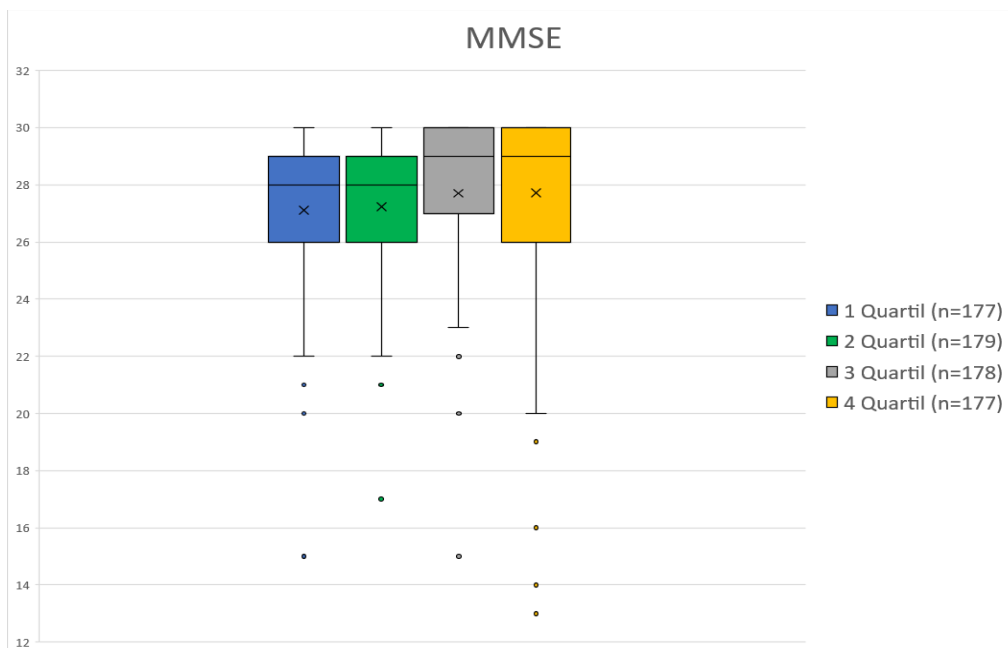


Abbildung 16: Durchschnittliche MMSE- Werte mit Median und Standardabweichung der Quartile; Quelle: eigene Erstellung

Tabelle 4: Klinische Parameter zum Zeitpunkt der Baseline der Gruppe 1 [83]

Abkürzungen: BDI, Beck`s Depression Inventar; H&Y, Hoehn und Yahr, MMSE, Mini Mental State Examination; UPDRS-III, Unified Parkinson`s Disease Rating Scale Teil 3. Daten wurden mit \pm Standardabweichung und Median mit (Spannweite) oder n (%) dargestellt. ^a p-Wert wurde nach Alter mit Univariater Varianzanalyse korrigiert. * 1. Quartil vs. 4. Quartil p<0,01

	1. Quartil (n = 177)	2. Quartil (n = 179)	3. Quartil (n = 178)	4. Quartil (n = 177)	P Wert Gesamt- Gruppen- Vergleich
Männliches Geschlecht, n (%)	103 (59)	112 (63)	109 (61)	110 (62)	0.832
Alter [Jahre]	66.27 \pm 9.60 67 (36-87)	65.87 \pm 10.8 69 (35-90)	64.63 \pm 10.74 67 (30-87)	63.07 \pm 9.74* 63 (35-85)	0.015
Positive Familienanamnese PD, n (%)	51 (31)	49 (30)	49 (30)	49 (30)	0.996
Alter bei Krankheitsbeginn [Jahre]	60.41 \pm 11.11 62 (31-84)	59.5 \pm 11.93 61 (27-87)	58.71 \pm 10.60 60 (27-84)	56.03 \pm 10.42* 56 (28-79)	0.002
Krankheitsdauer [Jahre]	5.92 \pm 5.53 4 (0-28)	6.36 \pm 6.71 4 (0-40)	5.92 \pm 5.78 4 (0-29)	7.04 \pm 6.13 6 (0-30)	0.256
H & Y	2.17 \pm 0.7 2 (1-4)	2.17 \pm 0.81 2 (1-4)	2.14 \pm 0.74 2 (1-4)	2.18 \pm 0.76* ^a 2 (1-5)	<0.001 ^a
UPDRS-III	24.42 \pm 11.99 21 (7-59)	23.7 \pm 11.83 23 (5-52)	23.47 \pm 12.47 21 (6-66)	25.25 \pm 13.33* ^a 25 (5-65)	<0.046 ^a
MMSE	27.11 \pm 3.36 28 (15-30)	27.24 \pm 3.27 28 (17-30)	27.7 \pm 2.57 29 (15-30)	27.71 \pm 3.05* ^a 29 (13-30)	<0.001 ^a
BDI	9.14 \pm 6.42 8 (1-26)	7.76 \pm 5.59 7 (1-21)	9.56 \pm 8.49 7 (0-35)	10.38 \pm 7.76 8 (1-32)	0.297 ^a

3.1.4 Progression der klinischen Merkmale im Vergleich

Hier wird dargestellt, ob es einen Zusammenhang zwischen fortschreitender Krankheitsdauer und einer stärkeren Verschlechterung der untersuchten klinischen Merkmale bei den vier Quartilen gibt.

Zur longitudinalen Betrachtung der Krankheitsentwicklung wurden Patienten mit 6 Jahren Folgeuntersuchung ausgewählt.

Während der 6 Jahre Folgeuntersuchungen stellt man fest, dass Parkinson Patienten mit der höchsten genetischen Last im Vergleich zu Patienten mit der niedrigsten genetischen Last longitudinal hinsichtlich ihrer klinischen Parameter wie H&Y, MMSE, BDI und UPDRS-III eine ähnliche Progression im Krankheitsverlauf zeigen.

Der p-Wert im Gruppenvergleich nach 6 Jahren ergibt für den H&Y: $p=0,747$, für den UPDRS-III: $p=0,657$, für den MMSE: $p=0,848$ und für den BDI: $p=0,835$. Die Ergebnisse sind nicht signifikant, siehe Abbildung 17.

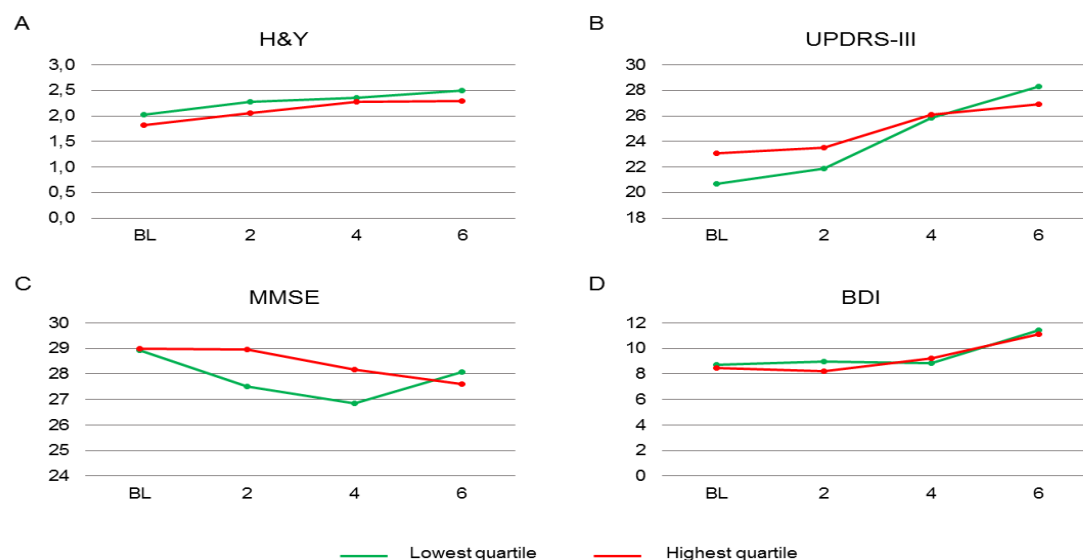


Abbildung 17: Progression der klinischen Merkmale Gruppe 1; aus [83]

Die Linien repräsentieren die erreichten Mittelwerte über die Zeit (grün= 1. Quartil, rot= 4. Quartil). Man kann keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten des ersten und vierten Quartils im Fortschreiten bzw. Verschlechtern der klinischen Merkmale über die 6 Jahre erkennen (A: H&Y, B: UPDRS-III, C: MMSE, D: BDI). Abkürzungen: BDI, Beck's Depression Inventar; H&Y, Hoehn und Yahr; MMSE, Mini Mental State Examination; UPDRS-III, Unified Parkinson's Disease Rating Scaler Teil 3; BL= Baseline

3.1.5 Das Erreichen der Meilensteine im Vergleich

Hier wird dargestellt, ob es einen Zusammenhang zwischen dem schnelleren Erreichen der Meilensteine der Erkrankung und einer bestimmten genetischen Last gibt.

Anhand der Kaplan-Mayer-Überlebenskurven und des Cox-Proportional-Hazards Modells (Cox-Regression) wurde ein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Erreichen des H&Y \geq 2,5 Stadiums als motorischen Meilenstein und einer bestimmten genetischen Last untersucht.

Zudem wurde auch ein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Erreichen einer kognitiven Einschränkung und der genetischen Last geprüft.

Bei dem motorischen Meilenstein konnte man tendenziell einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der genetischen Last und dem Risiko ein „fortgeschrittenes Krankheitsstadium“ zu erreichen erkennen.

Patienten mit einer hohen genetischen Last erreichten diesen motorischen Meilenstein seltener und später im Krankheitsverlauf im Vergleich zu den Patienten mit der niedrigsten genetischen Last (HR=0,87 (CI 95%)=0,88 (0,79-0,97) p=0,009). Die mediane Überlebenszeit bis zum Erreichen des Ereignisses „fortgeschrittenes Krankheitsstadium“ betrug für die Gruppe mit der höchsten genetischen Last 12 Jahre im Vergleich zu 10 Jahren für die Gruppe mit der niedrigsten genetischen Last (p=0,006).

Im Gegensatz zum motorischen Meilenstein konnte keine Assoziation zwischen der individuellen genetischen Last der Parkinson Patienten und der Zeit bis zum Erreichen der „kognitiven Einschränkung“ nachgewiesen werden. Siehe detaillierte Darstellung in Abbildung 18.

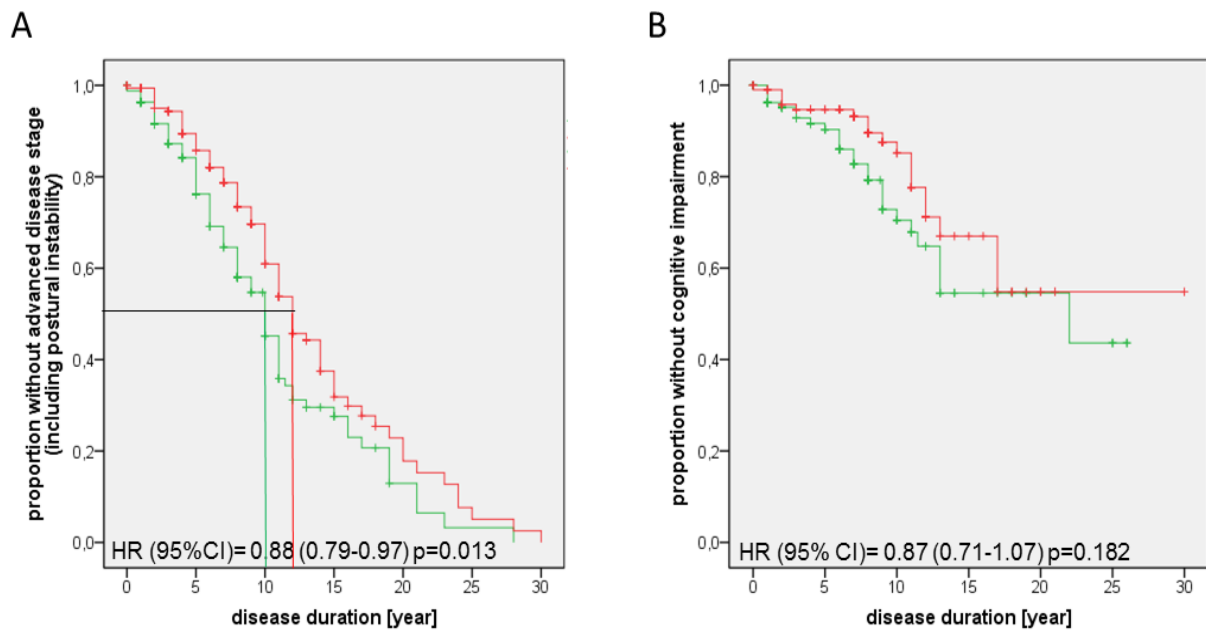


Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenskurven der Gruppe 1 nach genetischer Last eingeteilt und im Hinblick auf die Erreichung der Meilensteine der Erkrankung; aus [83]

Die Kaplan-Meier Kurve stellt den Zusammenhang zwischen der genetischen Last und dem Risiko für das Erreichen des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und kognitiver Einschränkungen (Meilensteine der Parkinson Patienten) dar.

Der zeitliche Verlauf von beiden Gruppen, eingeteilt nach ihrer genetischen Last (höchste vs. niedrigste Last), ist dargestellt in A: Krankheitsdauer ohne das fortgeschrittene Krankheitsstadium und B: Zeit frei von kognitiven Einschränkungen.

Die rote Linie symbolisiert Patienten mit der höchsten Last, die grüne Linie zeigt Patienten mit der niedrigsten Last. Die „disease duration“ als Krankheitsdauer wird definiert als die Zeit von der Diagnose der Parkinson Erkrankung bis zur Erstdiagnose des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums des Parkinsons oder kognitiver Beeinträchtigung. Hazard ratios (HR) mit 95% Konfidenzintervall (95% CI) und p-Werte sind von univariaten Cox-Proportional-Hazards Modellen.

3.2 Ergebnisse der Gruppe 2

3.2.1.1 Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung

Die Gruppe 2 mit insgesamt 617 Patienten und 49 analysierten Genen bestand aus 382 (61,9%) Männern und 235 (38,1%) Frauen. Das 1. Quartil der Gruppe 2 bestand aus 155 Patienten, das 2. Quartil aus 154, das 3. Quartil aus 155 und das 4. Quartil aus 153 Patienten. Die detaillierten demographischen und klinischen Merkmale der Gruppe 2 sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Der durchschnittliche Krankheitsbeginn betrug 59,6 Jahre, die Erkrankungsdauer lag bei durchschnittlich 6,1 Jahre zum Zeitpunkt der Baseline. Die Kohorte wurde im Verlauf von durchschnittlich 5,0 Jahren untersucht. Auch in der Gruppe 2 konnte zwischen den Quartilen ein signifikanter Unterschied im Alter bei Krankheitsbeginn ($p=0,018$), im Lebensalter (zum Zeitpunkt der Baseline) ($p=0,043$) und im MMSE-Score ($p=0,001$) nachgewiesen werden.

In der Gruppe 2 zeigte sich, dass Patienten mit hoher genetischer Last (3. und 4. Quartil) im Vergleich zur niedrigen genetischen Last ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn haben (3. Quartil verglichen mit 1. und 2. Quartil $p=0,007$; 4. Quartil verglichen mit 1. Quartil $p=0,038$) und ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Baseline (3. Quartil verglichen mit 1. und 2. Quartil $p=0,031$; 4. Quartil verglichen mit 1. Quartil $p=0,024$).

Außerdem wiesen die Patienten mit der höchsten genetischen Last höhere MMSE Scores verglichen mit der niedrigsten Last auf ($p<0,001$).

Im Gruppenvergleich haben die Patienten mit unterschiedlichen genetischen Lasten ähnliche Werte im H&Y Stadium ($p=0,728$), UPDRS-III ($p=0,676$) und BDI ($p=0,091$) erreicht.

Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Quartilen bezüglich Geschlechterverteilung ($p=0,085$) und positiver Familienanamnese ($p=0,449$) nachgewiesen worden.

Tabelle 5: klinische Parameter zum Zeitpunkt der Baseline der Gruppe 2 [83]

Abkürzungen: BDI, Beck`s Depression Inventar; H&Y, Hoehn und Yahr, MMSE, Mini Mental State Examination; UPDRS-III, Unified Parkinson`s Disease Rating Scale Teil 3. Daten wurden mit \pm Standardabweichung und Median mit (Spannweite) oder n (%) dargestellt.

¹ p-Wert wurde nach Alter mit Univariater Varianzanalyse korrigiert.

² 1. Quartil vs. 4. Quartil $p < 0,05$

³ 1. Quartil vs. 3. Quartil $p < 0,05$

⁴ 2. Quartil vs. 3. Quartil $p < 0,05$

	1. Quartil (n = 155)	2. Quartil (n = 154)	3. Quartil (n = 155)	4. Quartile (n = 153)	P Wert Gesamt- Gruppen- Vergleich
Männliches Geschlecht, n (%)	100 (65)	102 (66)	99 (64)	81 (53)	0.085
Alter [Jahre]	67.0 \pm 9.2 69 (38-88)	66.7 \pm 10.4 70 (38-86)	64.5 \pm 10.9 ^{3,4} 66 (34-90)	64.5 \pm 9.4 ² 67 (42-84)	0.043
Positive Familienanamnese PD, n (%)	41 (29)	52 (35)	52 (36)	52 (37)	0.0449
Alter bei Krankheitsbeginn [Jahre]	61.1 \pm 10.5 62 (31-87)	60.8 \pm 11.3 62 (25-84)	57.6 \pm 11.8 ^{3,4} 59 (27-85)	58.9 \pm 10.3 ² 60 (33-79)	0.018
Krankheitsdauer [Jahre]	5.9 \pm 6.2 4 (0-29)	5.9 \pm 5.3 4 (0-31)	6.9 \pm 6.6 5 (0-41)	5.6 \pm 5.1 ^e 4 (0-26)	0.202
H & Y	2.0 \pm 0.7 2 (1-4)	2.0 \pm 0.7 2 (1-4)	2.1 \pm 0.8 2 (1-4)	2.0 \pm 0.7 2 (1-4)	0.728 ¹
UPDRS-III	22.9 \pm 10.9 22 (5-46)	24.0 \pm 12.3 24 (5-62)	21.7 \pm 10.6 19 (5-57)	22.5 \pm 10.7 22 (6-50)	0.676 ¹
MMSE	27.7 \pm 2.9 29 (15-30)	27.9 \pm 2.2 29 (19-30)	27.3 \pm 3.4 29 (13-30)	28.3 \pm 1.9 ² 29 (18-30)	0.001 ¹
BDI	9.5 \pm 7.9 8 (0-40)	9.6 \pm 8.6 7 (0-35)	6.6 \pm 6.0 5 (0-31)	8.0 \pm 5.3 7 (0-21)	0.091

3.2.1.2 Progression der klinischen Merkmale im Vergleich

Die Parkinson Patienten mit der höchsten genetischen Last zeigten einen vergleichsweise ähnlichen Krankheitsverlauf in den 8 Jahren Follow-Up Untersuchungen als die Patienten mit der niedrigsten genetischen Last.

Die Quartile mit der höchsten und niedrigsten genetischen Last zeigten beide im Verlauf steigende Werte im H&Y Stadium (höchste genetische Last: $p < 0,001$; niedrigste genetische Last: $p = 0,001$). Keine Unterschiede gab es im Verlauf bezüglich des UPDRS-III (höchster Load: $p = 0,916$; niedrigster Load: $p = 0,842$) und des MMSE, in dem sie durchschnittlich eher kognitiv uneingeschränkt blieben (höchster Load: $p = 0,772$; niedrigster Load: $p = 0,271$). Auch im BDI zeigten beide Gruppen im Verlauf durchschnittlich keine klinisch relevante Depression (höchster Load: $p = 0,430$; niedrigster Load: $p = 0,344$). Siehe Abbildung 19.

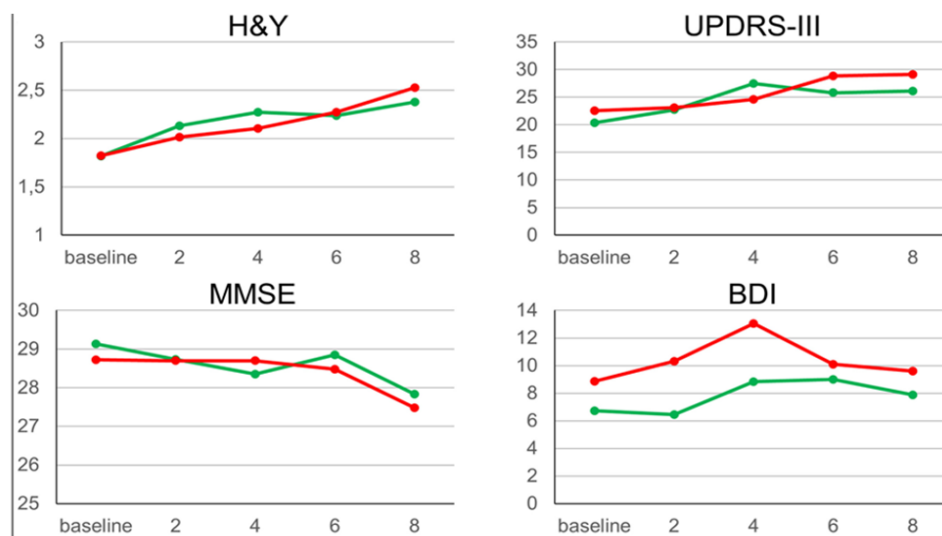


Abbildung 19: Progression der klinischen Merkmale der Gruppe 2, aus [83] Longitudinaler Verlauf; Progression der klinischen Merkmale in der Gruppe mit der höchsten vs. der Gruppe mit der niedrigsten genetischen Last über die Studiendauer von 8 Jahren. Die Linien repräsentieren die erreichten Mittelwerte der in dieser Studie verbliebenen Patienten, die zu jedem Zeitpunkt untersucht werden konnten (grün= 1. Quartil, rot= 4. Quartil).

Das Erreichen der Meilensteine im Vergleich

Die Überlebenszeitdaten wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier Verfahrens analysiert. Das Quartil mit der höchsten genetischen Last präsentierte im Vergleich zum Quartil mit der niedrigsten genetischen Last eine ähnliche Überlebenszeit bis zum Erreichen der Meilensteine „fortgeschrittenes Krankheitsstadium“ (12 vs. 14 Jahre; $p=0,227$) und „kognitive Einschränkung“ (21 vs. 20 Jahre; $p=0,294$). Auch die Häufigkeit diese zu entwickeln war in beiden Quartilen nicht signifikant unterschiedlich. Die Hazard Ratio für die Gruppe 2 beträgt $HR (95\% CI) = 1,01 (0,96-1,20) p=0,230$.

Es gibt also keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Quartilen (Siehe Abbildung 20).

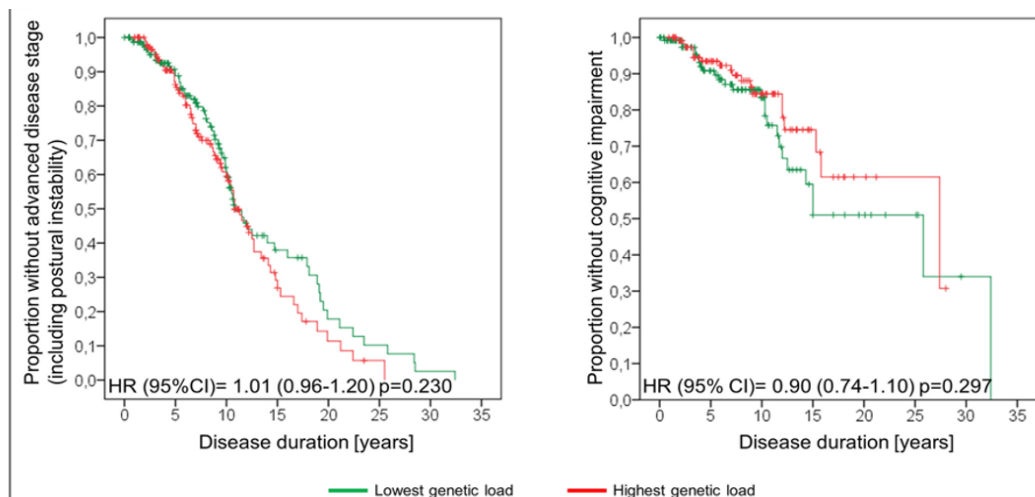


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Gruppe 2, aus [83]

die Kaplan-Meier-Überlebenskurven stellen den Zusammenhang zwischen genetischer Last und dem Risiko für das Erreichen des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und kognitiver Einschränkungen (Meilensteine der Parkinson Patienten) dar. Die rote Linie symbolisiert Patienten mit der höchsten genetischen Last (1. Quartil), die grüne Linie zeigt Patienten mit der niedrigsten Last (2. Quartil).

Hazard ratios (HR) mit 95% Konfidenzintervall (95% CI) und p-Werte sind von univariaten Cox-Proportional-Hazards Modellen.

Abkürzungen: BDI, Beck's Depression Inventar; H&Y, Hoehn und Yahr; MMSE, Mini Mental State Examination; UPDRS-III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale III.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppe 1 und 2

Die genetische Last stellt eine Akkumulation von Risikogenen dar, die das Risiko ein Parkinson Syndrom zu entwickeln, steigern. Es wurde in einer Querschnittsstudie der Einfluss einer individuellen genetischen Last auf motorische- und nicht-motorische Symptome untersucht. In einer Longitudinalstudie wurde der Einfluss der individuellen genetischen Last auf die Progression der Erkrankung und das Erreichen von Meilensteinen, einem sog. „fortgeschrittenen Krankheitsstadium“, untersucht.

In der Gruppe 1 präsentierte das Quartil mit der höchsten genetischen Last im Vergleich zum Quartil mit der niedrigsten genetischen Last zum Zeitpunkt der Baseline ein signifikant jüngeres Alter und erreichte etwas höhere Werte im H&Y Stadium, UPDRS-III und MMSE (respektive $p < 0,01$).

Der BDI und die Erkrankungsdauer waren nicht signifikant unterschiedlich im Quartil mit niedriger genetischer Last zum Quartil mit hoher genetischer Last ($p = 0,297$). Die Untersuchung der genetischen Last hat am prägnantesten den Zusammenhang mit dem Alter bei Krankheitsbeginn aufgezeigt. Patienten mit höherer genetischer Last hatten einen signifikant jüngeren Krankheitsbeginn als Patienten mit niedriger genetischer Last ($p = 0,002$). Dieser Zusammenhang konnte ebenso in Gruppe 2 bestätigt werden. Die Gruppe 2 präsentierte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Quartilen zum Zeitpunkt der Baseline im H&Y Stadium ($p = 0,728$), UPDRS-III ($p = 0,676$), BDI ($p = 0,091$) und der Erkrankungsdauer ($p = 0,202$).

Die Progression der Erkrankung hat weder in Gruppe 1 noch in Gruppe 2 einen überzeugenden Zusammenhang mit einer bestimmten genetischen Last gezeigt. Im longitudinalen Verlauf haben sich die Quartile mit der höchsten und das mit der niedrigsten genetischen Last im H&Y Stadium ähnlich verschlechtert und sind im UPDRS-III und in den MMSE- und BDI Werten tendenziell stabil geblieben.

Anhand der Kaplan-Meier Überlebenskurve konnte in Gruppe 1 gezeigt werden, dass Patienten mit einer hohen genetischen Last den Meilenstein „fortgeschrittenes Krankheitsstadium“ seltener und später im Krankheitsverlauf erreichen als Patienten mit einer niedrigen genetischen Last (HR=0,87 (CI 95%)=0,88 (0,79-0,97) $p = 0,009$).

Die Kaplan-Meier Überlebenskurven der Gruppe 2 haben hingegen gezeigt, dass kein überzeugender Zusammenhang besteht zwischen hoher genetischer Last und einem früheren Erreichen krankheitsbedingter Meilensteine.

Die mediane Überlebenszeit bis zum Erreichen des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums betrug für das Quartil mit der höchsten genetischen Last 2 Jahre weniger als für das Quartil mit der niedrigsten genetischen Last ($p=0.227$). Sowohl in Gruppe 1 als auch Gruppe 2 waren das 1. und 4. Quartil nicht signifikant unterschiedlich im Krankheitsverlauf bis zum Erreichen des Meilensteins „kognitive Beeinträchtigung“.

4 Diskussion

Die möglichst akkurate Vorhersagbarkeit des Krankheitsrisikos und des Krankheitsverlaufs ist ein wichtiger Parameter für klinische Studien und für die Evaluierung der krankheitsmodifizierenden Therapien. Mit dieser Querschnitts- und Longitudinalstudie zur Untersuchung der Effekte einer Parkinson-assoziierten genetischen Last auf klinische Parameter konnten wir nachweisen, dass Parkinson Patienten mit einer hohen genetischen Last im Vergleich zu den Patienten mit einer niedrigen genetischen Last durchschnittlich ein signifikant jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn aufweisen, jedoch in der Progression der klinischen Parameter vergleichbar waren. Dieses Ergebnis indiziert, dass eine höhere genetische Last pathophysiologisch die Schwelle zur Manifestation des Parkinson Syndroms erniedrigt und somit das Risiko zu erkranken erhöht, jedoch keine schnellere Progression der Erkrankung triggern könnte.

Dies widerspricht der Erwartungshaltung, dass mit höherer genetischer Last ebenso das Risiko, schneller das fortgeschrittene Krankheitsstadium zu erreichen, steigt.

Ein möglicher Erklärungsansatz könnte das signifikant jüngere Alter bei Krankheitsbeginn sein. Durch das jüngere Alter bei Krankheitsbeginn könnten möglicherweise effektivere Kompensationsmechanismen im Gehirn der jüngeren Patienten mit hoher genetischer Last auftreten. Dadurch könnte der motorische Zerfall über längere Zeit hinausgezögert werden.

Es gibt mehrere Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen jüngerem Alter bei Krankheitsbeginn und einer langsameren Progression sowie geringeren motorischen Symptomen gezeigt werden konnte [108-113].

Die Methode zur Errechnung einer genetischen Last, sog. „Genetic Risk Scores“ wurde von den hier zitierten Autoren ebenfalls basierend auf der Beschreibung von Nalls et al errechnet (s.u.) [54]. Dieser „Genetic Risk Score“ ist mit unserer genetischen Last vergleichbar [54], [114], [115]. In manchen der folgenden Studien wurde anstelle des Alters bei Krankheitsbeginn (Age at onset) das Alter bei Diagnosestellung (Age at diagnosis) herangezogen [108-113]. Beide sind eng miteinander assoziiert sind und können somit sinngleich verwendet werden.

4.1 Demographische Analyse

Die Geschlechterverteilung bei Untersuchungen ist wichtig, da in einigen Studien ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf motorische und nicht-motorische Eigenschaften sowie auf das Alter bei Krankheitsbeginn festgestellt werden konnte [116]. Frauen wurden eher mit posturaler Instabilität und Männer mit kognitivem Zerfall in Verbindung gebracht [112].

Nach einigen Studien entwickeln Frauen zudem die Erkrankung 2 Jahre später als Männer und zeigen eine langsamere Progression, mildere Erkrankung und stärkere Behinderung [117-120]. Ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn wurde auch signifikant mit dem männlichen Geschlecht assoziiert [38, 121].

Bei einer ähnlichen Geschlechterverteilung in den unterschiedlichen Quartilen kann man davon ausgehen, dass das Geschlecht keinen oder einen sehr vernachlässigbaren Effekt auf die Ergebnisse in unserer Studie genommen hat.

Das fortgeschrittene Alter ist ein Hauptrisikofaktor für die Erkrankung und hat eine starke Assoziation mit der motorischen und nicht-motorischen Krankheitsausprägung, auch nach Korrektur der Krankheitsdauer [122]. Die Krankheitsdauer an sich beeinflusst wesentlich die Ausprägung der motorischen und nicht-motorischen Symptome des Parkinson [123], [119].

In unserer Studie war die Krankheitsdauer nicht signifikant unterschiedlich in den Quartilen.

Das Alter an sich geht mit einer schlechteren Performance im UPDRS-III, im H&Y Stadium, der kognitiven Fähigkeiten und mit ausgeprägteren vegetativen Symptomen einher [112], [124]. Dies ist unabhängig von der Medikation oder dem Ansprechen auf die Medikation und die Krankheitsdauer festgestellt worden [112], [124].

In unserer Studie wurden P-Werte daher in den Quartilen nach dem Alter mit der Univariaten Varianzanalyse korrigiert [83].

In einer norwegischen Studie wurde gezeigt, dass die Familienanamnese das Alter bei Krankheitsbeginn und klinische Parameter wesentlich mitbeeinflussen kann [125]. In dieser Studie von Kristiansen et al. kann man einen Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese, welche als mindestens

ein betroffenes Familienmitglied ersten oder zweiten Grades definiert wurde, und einer individuellen genetischen Last erkennen [125]. Obwohl auch diese Studie zu dem Schluss kommt, dass eine höhere genetische Last zu einem jüngeren Alter bei Krankheitsbeginn führt, lag paradoxerweise bei positiver Familienanamnese ein späteres Alter bei Krankheitsbeginn vor, trotz einer höheren genetischen Last [125].

Eine norwegische Studie von Gaare et al. konnte einen Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und einer langsameren Progression der Symptome und kognitiver Einschränkung feststellen, jedoch keinen Zusammenhang mit dem Alter bei Krankheitsbeginn [13, 126].

Andere Studien haben ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Familienanamnese und dem Alter bei Krankheitsbeginn festgestellt [38, 127], [116].

Wir haben in allen Quartilen eine sehr ähnliche Verteilung von positiver zu negativer Familienanamnese sichergestellt, damit diese Eigenschaft beim Vergleich der klinischen Parameter keinen Confounder darstellt.

4.1.1 Genetische Last und Alter bei Krankheitsbeginn

In unserer Studie wurde die stärkste Assoziation zwischen der genetischen Last und dem Alter bei Krankheitsbeginn gefunden. Patienten mit der höchsten genetischen Last (Quartil 4) hatten einen signifikant früheren Krankheitsbeginn als Patienten mit niedriger genetischer Last (Quartil 1). Zu diesem Ergebnis kommt man sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2. Dies könnte bedeuten, dass eine hohe genetische Last das Alter an Parkinson zu erkranken herabsetzt. Einen Zusammenhang zwischen einer genetischen Last und dem Alter bei Krankheitsbeginn konnte auch in einigen anderen Studien nachgewiesen werden [61], [127-129]. Das ist eine wichtige Erkenntnis, da das Alter bei Krankheitsbeginn eine starke Rolle für die Parkinson Patienten spielt. Es wurde als ein sehr guter Prognosefaktor für den Verlauf von Parkinson über 5 Jahre hinweg gefunden und kann damit den weiteren Krankheitsverlauf wesentlich mitbeeinflussen [130], [131].

Escott-Price et al. untersuchten an 4111 Patienten und 10340 Kontrollen den Einfluss der Single Nucleotid Polimorphysmen basierend auf GWAs auf das Alter bei Krankheitsbeginn [61]. Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen einer höheren genetischen Last und einem jüngeren Alter bei Krankheitsbeginn. Zum Vergleich wurden aus der Kohorte 2 Gruppen gebildet, bestehend aus einer Gruppe mit der 5% niedrigsten genetischen Last und mit der 5% höchsten genetischen Last. Die durchschnittliche genetische Last lag signifikant höher bei jungem Alter bei Krankheitsbeginn (per Definition ein Alter < 40 Jahre) als bei einem späteren Alter bei Krankheitsbeginn (per Definition ein Alter > 80 Jahre) [61]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein früherer Krankheitsbeginn des Parkinsons nicht ausschließlich von stark penetranten mendelschen Mutationsvarianten verursacht wird, sondern auch die Akkumulation häufiger polygener Allele mit relativ kleinem Effekt dazu führen kann [61]. Als Limitation der Studie ist zu bemerken, dass möglicherweise eine kleine Anzahl Mutationsträger in der Kohorte verblieben ist, da keine Voruntersuchung zur Identifikation seltener hoch penetranter Mutationen stattgefunden hat [61].

In unserer Studie wurden Patienten mit bekannten pathogenen Mutationen ausgeschlossen, da sie einen anderen Phänotyp präsentieren und

typischerweise einen frühen Krankheitsbeginn haben [132], [133].

Somit wurde auch eine präzisere Aussage ermöglicht, da nur die ausgewählten Suszeptibilitätsgene einbezogen wurden.

Nalls et al. hat an 6249 Patienten europäischer Herkunft und anhand 28 Loci aus den kürzlichen GWAS ebenfalls den Zusammenhang zwischen Alter bei Krankheitsbeginn und der genetischen Last untersucht [128]. Dabei haben die Forscher explizit mendelsche Mutationen ausgeschlossen und als Covariaten das Ursprungsland und das weibliche Geschlecht einbezogen. Auch sie stellen bei der Untersuchung der häufigen Genvarianten aus den aktuellen GWAs eine Anhäufung in Patienten mit jüngerem Alter zu Krankheitsbeginn und eine starke Assoziation zwischen höherer genetischer Last und jüngerem Alter bei Krankheitsbeginn fest [128]. Die höchste genetische Last fanden sie bei Patienten im Alter von 31-60 Jahren mit einem leicht erniedrigten Alter bei Krankheitsbeginn. In der Studie wurde gezeigt, dass mit einer zunehmenden Standardabweichung von der durchschnittlichen genetischen Last der Kohorte ein 37,44 Tage jüngerem Alter bei Krankheitsbeginn assoziiert war [128]. Es ist nicht auszuschließen, dass noch unbekannte und seltene mendelsche Genvarianten, die in den aktuellen GWAS unentdeckt blieben, einen Einfluss auf die Ergebnisse von Nalls et al und auch auf unsere Studie genommen haben. Dies könnte man in der Zukunft durch weitere Untersuchungen von seltenen Allelen ausschließen.

Eine populationsbasierte Studie aus Dänemark mit 1526 Patienten konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer hohen genetischen Last und einer Senkung des Alters bei Krankheitsbeginn feststellen [127]. Jedoch wurde dieser Effekt hauptsächlich Polymorphismen im GBA und TMEM/GAK (rs34311866) Gen zugeschrieben. Andere Polymorphismen von den insgesamt 23 haben nach Ausschluss dieser beiden Genvarianten zwar einen Trend zu einem jüngeren Alter bei Krankheitsbeginn von 91 Tagen pro Standard Abweichung von der genetischen Last gezeigt, jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Alter bei Krankheitsbeginn genommen [127]. Ein Grund für dieses Ergebnis könnten die sehr geringen Effektgrößen der einzelnen

Polymorphismen sein, die in der vorhandenen Datengröße der dänischen Studie keine suffiziente statistische Aussagekraft liefern könnten.

Eine Studie von Brockmann et al. aus Tübingen mit 1396 Patienten kam zuvor auf ein ähnliches Ergebnis [38]. Es wurde nur bei SNCA SNP rs356219, von insgesamt 21 untersuchten SNPs, ein signifikanter Zusammenhang mit einem jüngeren Alter bei Krankheitsbeginn gefunden [38]. Diese Assoziation von SNCA mit dem Alter bei Krankheitsbeginn wurde ebenso in einer anderen Studie bestätigt [134]. In dieser Studie gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem kumulativen Effekt der anderen untersuchten Risiko-Allele und dem Alter bei Krankheitsbeginn [38].

Eine Metaanalyse über 28568 Patienten von Blauwendraat et al., konnte einen Zusammenhang zwischen einer höheren genetischen Last und einem jüngeren Alter bei Krankheitsbeginn feststellen [129]. Bei Betrachtung der einzelnen Gene wurde ein signifikanter Einfluss des SNCA rs356203, MCCC1, BST1, FAM47E und TMEM175 rs 34311866 auf das Alter bei Krankheitsbeginn, mit einer Herabsetzung um 0,61 Jahre für TMEM175, festgestellt [129]. TMEM175 beeinflusst, als ein proteincodierendes Gen, entweder direkt die Aggregation von alpha-Synuclein oder ist an biochemischen Reaktionswegen zur Aggregation beteiligt und beeinträchtigt lysosomale sowie mitochondriale Funktionen, welche bekanntermaßen große Risikofaktoren für die Entstehung des Parkinson sind [135]. TMEM175 ist nicht nur ein Risikofaktor für Parkinsonentstehung, sondern auch bei der Modulation des Alters bei Krankheitsbeginn wesentlich beteiligt [129]. Mechanismen der alpha-Synuclein Expression und Funktion werden möglicherweise durch die genetische Variabilität des Locus gesteuert und beeinflussen betroffene Gehirnregionen des sporadischen Parkinson [38], [136]. Darüber hinaus fanden die Forscher auch, dass MAPT keinen Einfluss auf das Alter bei Krankheitsbeginn nimmt, obwohl es ebenfalls als ein großer Risikofaktor für die Entstehung des Parkinson gilt [129]. Es könnte sein, dass trotz einer kumulativen Betrachtung der Suszeptibilitätsgene nur eine Subgruppe der Risiko-SNPs aus den GWAS eine modulierende Wirkung auf das Alter bei Krankheitsbeginn entfaltet und, dass unterschiedliche Genvariabilitäten der Loci

über unterschiedliche Reaktionswege den Phänotyp und das Alter zu Krankheitsbeginn des Parkinsons modulieren [129].

Da die starken Effekte des GBA Gens auf das Alter bei Krankheitsbeginn bekannt sind, wurde dieser in unserer Studie explizit ausgeschlossen.

SNCA, TMEM175 rs 34311866, BST1, MCCC1, FAM47E und MAPT haben wir in die genetische Last unserer Kohorten miteingeschlossen [83].

Die oben genannten Studien zeigen auf, dass einzelne Risikogene unterschiedlich mit dem Alter bei Krankheitsbeginn assoziiert sein können. Es ist daher fraglich, ob die Auswahl an SNPs mit ähnlich hoher Effektgröße bezüglich des Risikos ein Parkinson zu entwickeln, ebenso dieselbe Effektgröße auf das Alter bei Krankheitsbeginn haben und in welche Richtung dieser Effekt von dem jeweiligen Allel geht. Auch wenn z.B. MAPT und TMEM175 beide zu einem höheren Risiko für die Entwicklung des Parkinsons beitragen, scheint MAPT dabei nicht signifikant mit dem Alter bei Krankheitsbeginn zusammenzuhängen und TMEM175 das Alter bei Krankheitsbeginn zu erniedrigen [129].

Dies könnte darauf hindeuten, dass lediglich ein Teil der Risikogene für Parkinson mit dem Alter bei Krankheitsbeginn signifikant assoziiert ist.

Die Verteilung dieser genannten Polymorphismen in den Quartilen unserer Studie wurde nicht explizit kontrolliert, da eine kumulative Betrachtung von Risikogenen angestrebt wurde. Dadurch ist aber nicht auszuschließen, dass ein gewisses einzelnes Risikogen für die stärkere Assoziation mit dem Alter bei Krankheitsbeginn beigetragen hat. Wie und in welcher Stärke TMEM175 oder andere SNPs allein oder kumulativ zusammenwirken und über biochemische Reaktionswege das Alter bei Krankheitsbeginn und damit auch klinische Symptome modulieren ist noch nicht ausreichend untersucht.

4.1.2 Klinische Symptomatik und Alter bei Krankheitsbeginn

In unserer Querschnittsstudie wurde ein Zusammenhang zwischen einer höheren genetischen Last und einem jüngeren Alter bei Krankheitsbeginn gefunden. Wie schon erwähnt, ist das Alter bei Krankheitsbeginn ein entscheidender Prognosefaktor für den weiteren Krankheitsverlauf [130], [131]. Es zeigt sich dabei ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn mit einer langsameren Verschlechterung der Symptome [130], [131].

In mehreren Studien wurden immer wieder Assoziationen gefunden zwischen einem höheren Alter bei Krankheitsbeginn und dem Schweregrad der Erkrankung sowie schlechterem motorischem und nicht-motorischem Leistungsverhalten [108-113].

Es konnte sogar gezeigt werden, dass ein früher Krankheitsbeginn mit niedrigeren Liquor- und Blutwerten für Biomarker (CSF Laktat, Tau Protein) und geringeren nicht- motorischen Symptomen korreliert [137].

Nach diesen Studien würde man erwarten, dass in vorliegender Arbeit Patienten mit höherer genetischer Last, welche ein signifikant jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn haben, auch bessere motorische Symptome bzw. eine langsamere Krankheitsprogression präsentieren.

Dieser Zusammenhang konnte in vorliegender Studie nicht gefunden werden.

Die Krankheitsprogression war zwischen den verschiedenen Quartilen nicht signifikant unterschiedlich.

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten an den verschiedenen Studiendesigns und methodologischen Unterschieden gelegen haben.

Knipe et al. fand beispielsweise in einer Querschnittsstudie, dass ein früherer Krankheitsbeginn signifikant mit besseren motorischen Werten im UPDRS-III assoziiert war als bei spätem Krankheitsbeginn [138]. In dieser Studie wurden die motorischen Ergebnisse nicht nach der Krankheitsdauer angepasst, welches einen wesentlichen Effekt auf die Motorik ausübt [138].

In vorliegender Studie ist die Krankheitsdauer zwischen den Quartilen nicht signifikant unterschiedlich und sollte sich als Confounder nicht auswirken.

In einigen weiteren Studien wurden Patienten mit jungem Alter bei Krankheitsbeginn mit weniger ausgeprägten Haltungs- und Gangsymptomatiken

und kognitivem Zerfall sowie mit einer langsameren Krankheitsprogression assoziiert [139], [110], [108].

Eine Studie von Schrag et al. beispielsweise kam auf eine geringere Krankheitsprogression von Patienten mit jungem Alter bei Krankheitsbeginn bei idiopathischem Parkinson [110]. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen besseren kognitiven Fähigkeiten und besserer motorischer Entwicklung bezüglich des H&Y Stadiums, der Haltungsreflexe, der Körperhaltung und dem Gangbild bei früherem Krankheitsbeginn im Vergleich zu einem späteren Krankheitsbeginn. Der Intellekt und die posturalen Reflexe waren trotz frühem Krankheitsbeginn viele Jahre gut konserviert [110].

In der retrospektiven Studie von Schrag et al. gab es einige methodologische Unterschiede. Die Untersuchung der Patienten erfolgte nicht durch einen Spezialisten, sondern die erforderlichen Daten wurden telefonisch erhoben anhand von Selbstauskünften der Patienten und deren Angehörigen. Auch gabs in der Studie einen höheren Anteil an Männern als Frauen (1.7:1) [110].

Dies kann sich auf die Ergebnisse auswirken, da nach einigen Studien Frauen eine langsamere Progression und mildere Erkrankung zeigen [117-120].

Zudem wiesen 16% der Patienten mit jungem Alter bei Krankheitsbeginn (<40 Jahren) eine positive Familienhistorie auf. Eine positive Familienanamnese könnte mit einer langsameren Progression der Symptome und kognitiver Einschränkung assoziiert sein [13, 126]. Es wurde auch nicht auf mögliche Mutationen im Parkin, PINK1 und DJ-1 Gen untersucht, die einen früheren Krankheitsbeginn herbeiführen [131],[140]. Diese Gene wurden in unserer Studie ausgeschlossen.

Ein wichtiger Unterschied zwischen den Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Krankheitsbeginn und den klinischen Symptomen bzw. dem Krankheitsverlauf untersuchen, ist, dass die Kategorisierung in Altersabschnitte nicht einheitlich ist. Diese schwankt zwischen ≤40-50 Jahren für den Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, >60-80 Jahre für den Patienten mit spätem Beginn und wird bei < 20 Jahren für das Juvenile Parkinson angenommen [108-113].

In unserer Studie gab es keine definierten Altersabschnitte bezüglich frühem oder

spätem Krankheitsbeginn. Dadurch könnten sich auch Individuen mit frühem, mittlerem oder spätem Krankheitsbeginn in allen vier Quartilen unterschiedlich verteilen. Es wurde hauptsächlich festgestellt, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen Patienten mit einer höheren genetischen Last und einem frühen Erkrankungsbeginn im Vergleich zu Patienten mit einer niedrigeren genetischen Last. Möglicherweise fallen somit einige Patienten aus unserer Studie mit eher späterem Krankheitsbeginn in eine mittlere oder frühe Kategorie in einer anderen Studie. Dies kann sich einschränkend auf die direkte Vergleichbarkeit auswirken.

Auch wenn in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer höheren genetischen Last und dem Krankheitsverlauf festgestellt wurde, könnte man dies trotzdem positiv werten, wenn man bedenkt, dass Patienten mit höherer genetischer Last zumindest nicht schlechter bzw. vergleichbar trotz der Belastung abschneiden. Fraglich ist, ob hierbei ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn eine geringere Progression der Erkrankung fördert durch möglicherweise effektivere Kompensationsmechanismen im jüngeren Gehirn.

Diesen Verdacht konnte eine große, populationsbasierte prospektive Studie bekräftigen, indem sie aufzeigte, dass ein späteres Alter zu Krankheitsbeginn eine unabhängige Vorhersage über die Progression der Erkrankung und über die Mortalität der Parkinson Erkrankung erlaubt. Demnach fand man ein höheres Alter zu Krankheitsbeginn mit stärkerer motorischer Beeinträchtigung und erhöhter Mortalität assoziiert [121].

Darüber hinaus konnte eine große multizentrische PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative) Studie zeigen, dass sowohl der Schweregrad der motorischen und nicht-motorischen Symptome als auch die Dysfunktion der striatalen Regelkreise mit höherem Alter bei Krankheitsbeginn steigt [141].

422 Parkinson Patienten wurden in dieser Studie von Pagano et al. nach ihrem Alter bei Krankheitsbeginn in 4 Gruppen aufgeteilt, um Sie unter anderem auf Unterschiede hinsichtlich motorischer und nicht-motorischer Eigenschaften, der nigrostriatalen Funktion und Liquor Biomarkern zu untersuchen [141].

25% der Patienten hatten eine positive Familienanamnese. Mutationen wurden jedoch nicht ausgeschlossen, was zu einem Confounder führen könnte [141]. Eventuell kann dies eher vernachlässigt werden, da in allen Altersgruppen die

gleiche Verteilung einer positiven Familienanamnese sichergestellt wurde [141]. Patienten mit einem Alter zu Krankheitsbeginn mit über 70 Jahren schnitten im Vergleich zu den jüngeren Gruppen im H&Y und im UPDRS-III sowie in Bezug auf die posturale Instabilität und kognitive Funktion signifikant schlechter ab. Dies konnte auch durch eine Bildgebung dargestellt werden [141].

Um die Metabolismusfunktion und die Veränderungen der dopaminergen Neurotransmission aufzuzeigen, wurde DaTSCAN als bildgebendes Verfahren verwendet [141]. Dieser zeigte bei den Patienten mit höherem Lebensalter bei Krankheitsbeginn, trotz ähnlich langer Krankheitsdauer, eine stärkere dopaminerge Dysfunktion und eine größere Fläche an betroffenen striatalen Hirnstrukturen im Vergleich zu jüngeren Patienten. Im zerebrospinalen Liquor wurde eine Reduktion des alpha-Synuclein und des Gesamt-tau Proteins festgestellt, welches dadurch wahrscheinlich mehr in den Neuronen akkumuliert [141]. In einem Gehirn, welches ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn hat, akkumulieren im Umkehrschluss wahrscheinlich weniger pathologische Proteine, trotz gleicher Krankheitsdauer.

Dies könnte durch bessere Kompensationsmechanismen des jüngeren Gewebes in Form einer motorischen Neuorganisation und langzeit-adaptive Mechanismen stattfinden [141].

Es könnten auch bessere immunologische Reaktionen vorliegen, welche das jüngere Gewebe erlernt und dauerhaft anwendet. Immunologische Reaktionen nehmen natürlicherweise durch den Alterungsprozess ab und nicht zwangsläufig durch einen pathologischen Prozess [142]. Möglicherweise hat aber auch die Pathologie des Parkinsons einen dysproportional größeren Effekt auf den natürlichen Alterungsprozess bei späterem Alter bei Krankheitsbeginn und trägt damit zur schnelleren Progression der Neurodegeneration bei [141].

4.1.3 Depressionen und Alter bei Krankheitsbeginn

In der vorliegenden Studie konnte weder in Gruppe 1 noch in Gruppe 2 ein Zusammenhang zwischen genetischer Last und Depressionen festgestellt werden. Jedoch fanden wir eine Assoziation der genetischen Last mit einem jüngeren Alter bei Krankheitsbeginn. Es gibt einige Studien, die einen Zusammenhang zwischen Depressionen und dem Alter bei Krankheitsbeginn untersucht haben. In der Studie von Pagano et al. waren Depressionen nicht signifikant mit einem bestimmten Alter bei Krankheitsbeginn assoziiert [141]. Es wurde allerdings eine andere Skala, nämlich die Geriatrische Depressions-Skala, die sich speziell auf ältere Menschen konzentriert, verwendet, während in unserer Studie der Beck-Depressionsfragebogen zur Anwendung kam [141].

In einigen anderen Studien kamen Depressionen häufiger bei Patienten mit jungem Alter zu Krankheitsbeginn vor und nahmen mit steigendem Alter bei Krankheitsbeginn ab [111, 138, 143]. Dadurch hätte man erwarten können, dass in unserer Studie das 4. Quartil mit der höchsten genetischen Last, welches ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn hat, auch signifikant höhere BDI-Werte aufweisen sollte.

Diesen Zusammenhang konnten wir jedoch nicht feststellen.

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten daran liegen, dass in unserer Studie keine eindeutigen Alterskategorien gebildet und miteinander verglichen wurden. Außerdem wurde nicht auf mögliche Confounder hin, wie dem Bildungslevel oder dem sozialen Netzwerk, untersucht. Eventuell hat auch die unterschiedliche genetische Architektur eine andere Auswirkung auf die Entwicklung von Depressionen.

In einer krankenhausbasierten Studie von Mehanna et al. beispielsweise wurde ein Zusammenhang zwischen einem jungen Alter bei Krankheitsbeginn und Depressionen gefunden [111]. Diese kamen häufiger bei jüngerem Beginn vor und nahmen mit höherem Alter bei Krankheitsbeginn ab. Die Studie wurde in einem Veteranenhospital in Texas durchgeführt [111]. Die Kohorte bestand zu 97,6% aus Männern, welches repräsentativ für ein Veteranenhospital ist [111]. Dies kann sich limitierend auf die allgemeine Übertragbarkeit auswirken.

In einer anderen Studie von Kostić et al. wurde ebenfalls eine Assoziation

zwischen einem jüngeren Alter bei Erkrankungsbeginn und dem Auftreten von Depressionen gefunden, jedoch verschwand dieser signifikante Unterschied, nachdem sie die Krankheitsdauer der Gruppen angepasst hatten [144].

In einigen Studien dazu wird nicht berücksichtigt, wie das Alter bei Krankheitsbeginn mit anderen Kovariablen wie z.B. die Krankheitsdauer in Beziehung stehen könnte. Jedoch spielt die Dauer der Erkrankung eine gleich große Rolle für die Entwicklung von Depressionen wie das Alter bei Krankheitsbeginn [123], [119]. In unserer Studie war die Erkrankungsdauer in den Quartilen nicht signifikant unterschiedlich, wodurch diese Kovariable nicht störte.

4.2 Motorische und nicht-motorische Symptomatik

In einer Querschnittsstudie wurde untersucht, ob eine höhere genetische Last auch zu signifikant schlechteren Werten bei den motorischen und nicht-motorischen Symptomen in Form des H&Y Stadiums, des UPDRS-III, der MMSE und der BDI-Werte führen könnte. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen auf, dass nicht zwangsläufig mit einer höheren genetischen Last auch signifikant schlechtere Werte in den klinischen Parametern einhergehen.

Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 hatte das Quartil mit der höchsten genetischen Last im MMSE zum Zeitpunkt der Baseline signifikant höhere Werte als das Quartil mit der niedrigsten genetischen Last.

Es könnte sein, dass einzelne Gene eine bedeutende Rolle im Zusammenhang mit bestimmten kognitiven Bereichen spielen [145, 146]. Das Tragen von mindestens einem APOE ϵ 4-Allel beispielsweise ist mit einem schnelleren kognitiven Abbau bei Parkinson assoziiert worden, während MAPT zwar mit Gedächtnis und Aufmerksamkeit korrelierte, jedoch insgesamt nicht mit kognitivem Zerfall assoziiert werden konnte [145].

Der BDI stand zum Zeitpunkt der Baseline weder in Gruppe 1 noch in Gruppe 2 signifikant mit einem Quartil in Verbindung.

In Beiden Gruppen war das Alter bei Krankheitsbeginn und das Alter zum Zeitpunkt der Baseline signifikant jünger in dem Quartil mit der höchsten genetischen Last. Im H&Y Stadium und im UPDRS-III zeigte die Gruppe 2 zum Zeitpunkt der Baseline zwischen den Quartilen keine signifikant unterschiedlichen Werte. In Gruppe 1 hatte das Quartil mit der höchsten genetischen Last tendenziell höhere Werte im H&Y und UPDRS-III zum Zeitpunkt der Baseline als das Quartil mit der niedrigsten genetischen Last.

Da Gruppe 1 und 2 eine hohe gemeinsame Schnittmenge aufweisen überraschen die ähnlichen Ergebnisse nicht.

Wie jedoch der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 bezüglich der motorischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Baseline zustande kommt, die in Gruppe 1 tendenziell schlechter ausfiel, könnte an verschiedenen Faktoren liegen.

Zum einen ist die Kohortengröße in Gruppe 1 um 94 Patienten grösser als in Gruppe 2.

Auch wurden 32 Gene weniger in Gruppe 1 untersucht als in Gruppe 2. Zudem könnten bestimmte nicht erfasste Charakteristiken der 329 Patienten, welche 46% der Kohortengröße in Gruppe 1 ausmachen, jedoch in Gruppe 2 nicht vorkommen, diese Ergebnisse statistisch beeinflusst haben.

Dazu zählen u.a. Umweltfaktoren, Ernährungsgewohnheiten und Begleiterkrankungen, die in mehreren Studien nachweislich die motorischen und nicht-motorischen Symptome der Erkrankung signifikant mitbeeinflussen können [147-150].

Ein entscheidender Faktor könnte auch eine unterschiedliche Einnahmedauer der Medikamente und eine unterschiedliche Medikamentenverträglichkeit sein. Teilnehmer mit generell guter Verträglichkeit und guter Compliance könnten bessere Werte erzielen als Patienten, bei denen die Medikation nicht gut anschlägt oder die eine geringe Compliance aufweisen [151, 152]. Dies kann sich vor allem auf eine Querschnittsuntersuchung, die nur zu einem bestimmten Zeitpunkt die Symptome misst, auswirken. Dieser Effekt lässt sich womöglich in einer Longitudinalstudie über mehrere Nachfolgeuntersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten eher reduzieren.

4.3 Die Progression der Erkrankung und die genetische Last

In unserer Longitudinalstudie wurde untersucht, ob sich klinische Merkmale bei höherer genetischer Last mit fortschreitender Krankheitsdauer stärker verschlechtern als bei niedrigerer genetischer Last. In beiden Gruppen konnte man keine Assoziation zwischen einem bestimmten Quartil und der Progression der Erkrankung nachweisen. Das Quartil mit der niedrigsten Last und das Quartil mit der höchsten genetischen Last hat diesbezüglich während den Folgeuntersuchungen über 6 Jahre (Gruppe 1) bzw. 8 Jahre (Gruppe 2) vergleichbare Ergebnisse erzielt. Die Quartile mit der höchsten und mit der niedrigsten genetischen Last haben sich im Krankheitsverlauf im H&Y Stadium verschlechtert und sind bezüglich des UPDRS-III und in den MMSE- und BDI Werten tendenziell stabil geblieben. Somit konnte kein überzeugender Zusammenhang zwischen hoher oder niedriger genetischer Last und der Progression der Erkrankung festgestellt werden.

Auch in einer Studie von Pihlstrom et al. konnte bezüglich der Progression im UPDRS-III kein signifikanter Zusammenhang mit einer genetischen Last gezeigt werden [114].

In anderen Studien konnten jedoch genetische Variationen als zuverlässige Vorhersage für die schnellere Progression der Parkinson Erkrankung nachgewiesen werden [153, 154]. In der Studie von Latourelle et al. wurden 53 Parkinson assoziierte SNPs mit dem ImmunoChip Set genotypisiert und im Zusammenhang mit einer jährlichen Änderungsquote von UPDRS II und III Werten untersucht [153]. Es konnte eine schnellere Progression der Symptomatik im UPDRS bei einer genetischen Last festgestellt werden, allerdings wurde in dieser Studie nur eine gesunde Kontroll Gruppe mit einer erkrankten Gruppe verglichen und keine Gruppen mit unterschiedlicher genetischer Last gebildet [153]. Damit könnte man davon ausgehen, dass eine nachweisbare genetische Last zu einer schnelleren Progression der motorischen Symptomatik führt, jedoch die Höhe der genetischen Last dafür nicht entscheidend ist.

Zwei kürzlich veröffentlichte Studien mit 336 und mit 192 Patienten haben herausgefunden, dass eine hohe genetische Last mit einer schnelleren motorischen und kognitiven Progression assoziiert ist [114], [115].

Dies könnte daran liegen, dass die genetische Last, die in diesen Studien verwendet wurde, insgesamt weniger Genvarianten aus den GWAS Analysen umfasst hat als in unserer Studie. Die Forscher haben auch andere Vergleichsparameter definiert [114], [115]. Ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium wurde ab H&Y Stadium 3 erreicht, wohingegen in unserer Studie das fortgeschrittene Stadium schon bei H&Y 2,5 eintraf [115]. Die norwegische Studie von Pihlstrom et al. erfasste mit 336 Patienten deutlich weniger Patienten sowie nur 19 Risikogene [114]. Durch die geringe Kohortengröße besteht die Gefahr, dass die ausgewählten Patienten nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sind und es kann zu einer geringeren statistischen Aussagekraft kommen.

Die Patienten in der Studie von Pihlstrom et al. wurden, ähnlich wie in unserer Studie, in Gruppen mit unterschiedlicher genetischer Last aufgeteilt. Dies erfolgte jedoch weniger stark differenziert, da nur 2 etwa gleich große Gruppen mit einer höheren und mit einer niedrigeren genetischen Last gebildet wurden [114]. In unserer Studie wurde die genetische Last stärker differenziert und in 4 Gruppen mit unterschiedlicher Last aufgeteilt. Die Aufteilung in vier Gruppen statt in nur zwei Gruppen erhöht die Varianz in den einzelnen Gruppen und könnte es erschweren signifikante Zusammenhänge zu erkennen, andererseits kann man damit feinere Unterschiede aufzeigen.

Ungewöhnlich war in der norwegischen Patientengruppe der Oslo Universität auch, dass sie ein insgesamt sehr junges Alter bei Krankheitsbeginn sowie ausgeprägtere motorische Schwankungen und bessere kognitive Funktionen aufwiesen als durchschnittliche Parkinson Patienten [114].

Die Studienkohorte hatte in ca. 84% einen Krankheitsbeginn zwischen 44 und 64 Jahren und es wurde nicht berichtet, ob pathogene Parkinson-assoziierte Mutationen ausgeschlossen wurden [114]. Es konnte nachgewiesen werden, dass Mutationsträger häufiger bei Patienten mit einem Krankheitsbeginn unter 30 Jahren vorkommen als bei Patienten mit einem Beginn zwischen 31 und 50

Jahren [155].

In unserer Studie präsentierten die meisten Patienten einen Symptombeginn zwischen 51 und 71 Jahren, welches dem idiopathischen Parkinson eher entspricht.

Am Anfang unserer Studie wurden explizit Variationen im GBA Gen ausgeschlossen, da diese bekanntermaßen einen starken Einfluss auf die Progression der Erkrankung nehmen [83, 156].

GBA Mutationsträger haben einen 1,7-fach früheren Krankheitsbeginn im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgern [157]. Der durchschnittliche Krankheitsbeginn ist 2,5 Jahre früher bei einem Beginn \leq 50 Jahren bei Mutationsträgern als bei Nicht-Mutationsträgern [157].

Durch diese Mutationen könnten auch die motorischen Parameter im UPDRS-III und der Phänotyp wesentlich mitbeeinflusst worden sein [155],[156], [158], [159]. Durch Ausschluss von GBA und noch weiteren pathogenen Mutationen wie LRRK2, Parkin, PINK1, DJ1 konnten wir eine genauere Erfassung der genetischen Architektur des Parkinson gewährleisten.

4.4 Das Erreichen der Meilensteine und die genetische Last

In unserer Prognosestudie wurde geprüft, ob die Meilensteine der Erkrankung bei höherer genetischer Last schneller erreicht werden. Anhand der Kaplan-Mayer-Überlebenskurve wurde in Gruppe 2 gezeigt, dass in den 8 Jahren Folgeuntersuchungen kein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen einer bestimmten genetischen Last und dem früheren Erreichen krankheitsbedingter Meilensteine, dem sog. „fortgeschrittenen Krankheitsstadium“.

Es zeigten sich zwar leichte Unterschiede bezüglich der medianen Überlebenszeit bis zum Erreichen des fortgeschrittenen Stadiums, welche für das Quartil mit der höchsten genetischen Last 2 Jahre weniger betrug und auch das Erreichen der kognitiven Beeinträchtigung dauerte für das Quartil mit der höchsten genetischen Last 1 Jahr länger als für das Quartil mit der niedrigsten genetischen Last, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant.

Ein Zusammenhang zwischen hoher genetischer Last und der Häufigkeit und Überlebenszeit bis zum Eintritt des Ereignisses „kognitive Einschränkung“ konnte sowohl in Gruppe 2 als auch in der Gruppe 1 nicht nachgewiesen werden. Es gibt Studien, die einen Zusammenhang zwischen Risikogenen und dem kognitiven Zerfall untersucht haben, die Studienlage dazu ist jedoch eher kontrovers [115, 145, 146]. Möglicherweise spielen einzelne Gene durch unterschiedliche Stoffwechselwege in bestimmten kognitiven Arealen eine stärkere Rolle und könnten den kognitiven Zerfall beschleunigen oder sogar verlangsamen [145, 146].

Bezogen auf das Erreichen des Meilensteins „fortgeschrittenes Krankheitsstadium“ konnte in der Gruppe 1 eher ein umgekehrter Zusammenhang festgestellt werden: Je höher die genetische Last, desto weniger häufig wurde der motorische Meilenstein erreicht und desto mehr Zeit verging bis zum Erreichen dieses Meilensteins. In Gruppe 2 konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden.

Die unterschiedlichen Ergebnisse in Gruppe 1 und 2 könnten an verschiedenen Faktoren liegen.

Die Kohortengröße in Gruppe 1 ist um 94 Patienten grösser als in Gruppe 2. Die

kleinere Gruppengröße in Gruppe 2 könnte zu größeren Schwankungen in den Daten führen und es erschweren, dass es zu einer statistischen Signifikanz kommt.

Es sind 32 Gene weniger in Gruppe 1 untersucht worden als in Gruppe 2. Möglicherweise war das entscheidende Gen oder die Akkumulation der Gene, welche für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein könnten, nicht dabei.

Zudem könnten bestimmte nicht erfasste Charakteristiken der 329 Patienten, welche 46% der Kohortengröße in Gruppe 1 ausmachen, jedoch in Gruppe 2 nicht vorkommen, diese Ergebnisse statistisch beeinflusst haben.

Dazu zählen u.a. Umweltfaktoren, Ernährungsgewohnheiten, ethnische Herkunft und Begleiterkrankungen, die in mehreren Studien nachweislich die motorischen und nicht-motorischen Symptome der Erkrankung mitbeeinflussen können [147-150].

In mehreren Studien wurden ethnische und geografische Unterschiede bezüglich Inzidenz, Krankheitsverlauf und Ausprägung der nicht-motorischen und motorischen Symptome der Parkinson Erkrankung nachgewiesen [149, 160-163]. Es gibt Volksgruppen, bei denen ein häufigeres Vorkommen von bestimmten genetischen Mutationen festgestellt wurde [161]. Umweltfaktoren und kulturelle Unterschiede sind ebenfalls als entscheidende Einflussfaktoren gefunden worden. Man geht von einem fast ähnlich großen Effekt von Suszeptibilitätsgenen und Umweltfaktoren auf die Variabilität der Parkinson-Erkrankung aus [149, 160].

Um diese mögliche Störgröße zu eliminieren, könnte man sich in den Ein- und Ausschlusskriterien grundsätzlich auf eine bestimmte Herkunft beschränken, welches in unserer Studie nicht explizit erfolgt ist.

Die Verteilung dieser möglichen Einflussfaktoren in Gruppe 1 und 2 könnte ungleichmäßig gewesen sein und zu unterschiedlichen statistischen Ergebnissen geführt haben.

Ebenso ist die Medikamentenverträglichkeit zwischen den Patienten sehr unterschiedlich und kann dazu führen, dass Teilnehmer bei guter Verträglichkeit und guter Compliance bessere Werte erzielen, als Patienten, bei denen die

Medikation nicht gut anschlägt oder die eine geringe Compliance aufweisen [151, 152].

Es ist auch fraglich ob die SNPs, die das Risiko an Parkinson zu erkranken erhöhen, auch auf alle motorischen und nicht- motorischen Symptome einen gleichen Effekt ausüben.

In einer Studie von Paul C. et al. war eine genetische Last signifikant mit einem schnelleren Voranschreiten der Erkrankung (Zeit bis zum Erreichen des H&Y Stadium 3) assoziiert und auch mit schnellerem motorischem und kognitivem Verfall [115].

Methodisch unterscheidet sich diese Studie, indem sie einen anderen Ansatz zur Definition von Parametern für die Meilensteine verwendet. Diese fanden in Form von Messungen der individuellen Veränderungen der Werte des Patienten in den Folgeuntersuchungen statt [115, 164, 165]. Eine Zunahme von 20 Punkten im UPDRS-III innerhalb von 5,3 Jahren, ein Verlust von 4 Punkten im MMSE und ein H&Y Stadium von 3 wurden als eine schnelle Progression der Krankheit definiert [115]. Es gab keine Kontrollgruppe bzw. keine differenzierte Gruppenbildung und keinen Gruppenvergleich zwischen hoher und niedriger genetischer Last, wie er in unserer Studie stattgefunden hat. Daher kann man in dieser Studie zwar eine vorhandene genetische Last mit schnellerer motorischer und kognitiver Progression assoziieren, jedoch keinen Vergleich zwischen unterschiedlicher genetischer Last und klinischen Parametern ziehen.

Außerdem ist in der Studienkohorte von Paul et al. auffallend, dass 58% der eingeschlossenen Patienten nach einer mittleren Krankheitsdauer von 8 Jahren verstorben sind [115]. Die Kohorte scheint damit Abweichungen bezüglich dem natürlichen Krankheitsverlauf der Parkinsonerkrankung zu haben. Es wurde zwar berichtet, dass GBA- Mutationen in einem zweiten statistischen Verfahren ausgeschlossen wurden und die Ergebnisse unverändert blieben, jedoch ist unklar, ob andere pathogene Parkinson assoziierte Mutationen wie zb. PINK1 und DJ1 ebenfalls ausgeschlossen wurden.

In der Studie von Pihlstrom et al. wurde eine schnellere Krankheitsprogression bis zum Erreichen von Meilensteinen für die Gruppe mit höherer genetischer Last

im Vergleich zu der Gruppe mit niedrigerer genetischer Last festgestellt [114]. Die Zielparameter wurden in der Studie jedoch etwas anders definiert. Ein H&Y von 3 wurde erst bei definitiver posturaler Instabilität erreicht, bei milder posturaler Instabilität wurde H&Y von 2,5 errechnet [114].

Der motorische UPDRS wurde in Form einer Z-Transformation für jedes Individuum relativiert sowie die Zeit bis zum Erreichen des H&Y Stadium 3 als Meilenstein gewertet [114]. Wohingegen wir in unserer Studie ein H&Y von 2,5, die posturale Instabilität sowie die kognitive Leistung (MMSE \leq 25) als Meilensteine betrachtet haben. Zudem wurden in der Studie von Pihlstrom et al. die Patienten unter medikamentösem Einfluss untersucht [114]. Dies kann sich maskierend auf den natürlichen Krankheitsverlauf auswirken. In unserer Studie wurden klinische Parameter in einem medikamentenfreien Zustand erhoben.

4.5 Limitationen der Studie

Eine der Limitationen der Longitudinalstudie stellt die eher geringe Kohortengrößen dar. Durch die geringe Größe kann es zu größeren Schwankungen in den Daten kommen und die statistische Signifikanz verringern. Außerdem sind kleinere Kohorten weniger repräsentativ für die Gesamtpopulation.

Häufig scheiden Patienten auf Grund der Beeinträchtigungen, die sie durch das Erreichen der Meilensteine wie posturale Instabilität und/oder die kognitiven Einschränkungen erleben, aus. Dies kann zu Selektionsbias auf Grund der Teilnahmebereitschaft im longitudinalen Verlauf führen. Hauptsächlich nehmen dann Patienten mit geringerer Progression der Symptome an den Untersuchungsterminen teil. Eine Beobachtungsstudie, die basierend auf der Grundgesamtheit die Verläufe dokumentiert, könnte zu weniger verzerrten Ergebnissen führen und zu einer besseren Verallgemeinbarkeit.

Die Langzeit-Progression der Krankheit bis zum Erreichen der Meilensteine und darüber hinaus könnte damit genauer abgebildet werden.

Eine weitere Limitation ist durch Patienten gegeben, die zum Zeitpunkt der Baseline schon einen H&Y $\geq 2,5$ oder kognitive Einschränkungen präsentierten. Dadurch konnte bei dieser kleinen Gruppe von Patienten keine genaue Krankheitsdauer bis zum Erreichen der Meilensteine bestimmt werden.

Es könnte zu einer Informationsbias durch die Umrechnungstabellen für MoCA in MMSE gekommen sein. Trotz der Überprüfung der Validität der Umrechnung erheben die Tests nicht exakt im selben Ausmaß dieselben kognitiven Bereiche. Der MoCa erfasst z.B. exekutive Dysfunktionen besser. Des Weiteren weisen die Skalen unterschiedliche Niveaus des Deckeneffekts auf, der auf Messbereich-überschreitenden Messfehlern, beruht.

Ergebnisse der Studie könnten weiterhin durch die Beteiligung mehrerer Untersucher in der langen Periode der Datenerhebung in ihrer Aussagekraft limitiert worden sein, da es zu subjektiven Abweichungen in der Bewertung kommen kann.

Studienkohorten bestehen vorwiegend aus Patienten, die sich grundsätzlich in einer medikamentösen Therapie befinden. Unter den Individuen kommt es zu

einem unterschiedlich guten Ansprechen auf Medikamente, was zeitweise auch zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Erhebung der Parameter in den Folgeuntersuchungen führen kann, auch wenn diese zum Zwecke der Untersuchung abgesetzt werden [151, 152].

Es ist ungeklärt, ob eine gewisse genetische Last auch zu einem unterschiedlichen Ansprechen auf Levodopa-Medikation führt [166, 167].

Die Medikation kann eventuell zur Maskierung des natürlichen Krankheitsverlaufs führen.

In prospektiven Studien mit kleinen regionalen Kohorten könnte man eher Einfluss auf diese Faktoren nehmen, jedoch sinkt dann mit der Größe der Kohorte auch die repräsentative Eigenschaft.

In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und Hyperurikämie (vermehrten Urat Kristallen im Blut) und dem Alter an Parkinson zu erkranken, der Posturalen Stabilität und dem Auftreten von Gangstörungen festgestellt [168], [147].

Dabei wurde Diabetes bei Parkinson Patienten mit einer schnelleren klinischen Krankheitsprogression in der Motorik, wie höheren UPDRS Werten und größeren kognitiven Einschränkungen sowie ein aggressiverer Phänotyp im Vergleich zu Parkinson Patienten ohne Diabetes gefunden [168], [147].

Erhöhte Urat-Kristalle im Blut, wie Sie beispielsweise bei Gicht vorkommen, wurden mit einem verzögerten Krankheitsbeginn von Parkinson assoziiert [169], [148], [170]. Auch das Risiko zu erkranken und die Progressionsrate der Erkrankung wurden dadurch verlangsamt. Damit können Urate, durch ihre stark antioxidative Wirkung, eine parkinsonprotektive Rolle spielen [169], [148], [170]. In unserer Studie wurde nicht auf diese Stoffwechselerkrankungen geprüft.

Diese könnten als mögliche Störvariable Einfluss genommen haben.

In mehreren Studien wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Risiko einen Parkinson zu entwickeln gefunden [150], [171]; [172], [173]. Es wurde gezeigt, dass Raucher ein geringeres Risiko haben an Parkinson zu Erkranken und die motorischen Symptome verzögert auftreten [150], [171]; [172], [173]. Rauchen wirkt sich möglicherweise neuroprotektiv aus

[174]. In anderen Studien wurde gezeigt, dass sich Rauchen signifikant verschlechternd auf die kognitive Funktion auswirken kann [175], [176].

Das Rauchen wurde in dieser Studie nicht explizit geprüft und ausgeschlossen und könnte als Confounder Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben.

Des Weiteren wurden hauptsächlich Patienten mit europäischer Abstammung untersucht, was die Übertragbarkeit auf andere ethnische Gruppen limitieren könnte. Denn mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen ethnischen und geografischen Unterschieden und Inzidenz, Krankheitsverlauf sowie Ausprägung der nicht-motorischen und motorischen Symptome der Parkinson Erkrankung nachweisen [149, 160-163].

Außerdem kann diese Studie aufgrund ihres Studiendesigns keine kausalen Zusammenhänge nachweisen, sondern nur Assoziationen darstellen.

Um die Ergebnisse aus unserer Studie zu validieren, werden besser vereinheitlichte und weiter entwickelte klinische Studien gebraucht, die noch weitere Einflussfaktoren auf die Parkinson Erkrankung berücksichtigen.

Somit kann die genetische Last besser im Zusammenspiel mit vielen unterschiedlichen Bereichen, wie klinische Symptome, Umweltfaktoren, Biomarker etc. evaluiert werden.

4.6 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass Parkinson Patienten, die eine hohe genetische Last besitzen, im Vergleich zu Patienten mit niedrigerer genetischer Last, einerseits ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn zeigen, andererseits aber einen ähnlichen Krankheitsverlauf sowie ähnliche klinische Symptome aufweisen.

Möglicherweise begünstigt das jüngere Alter bei Krankheitsbeginn weit effektivere Kompensationsmechanismen im Gehirn der Parkinson Erkrankten.

Es gibt unzählige Einflussfaktoren auf die Erkrankung, die in unserer Studie nicht alle berücksichtigt werden konnten und eventuell noch viele weitere unbekannte Variablen. All diese Einflussfaktoren zu berücksichtigen ist sehr anspruchsvoll und daher ist eine Studie dazu generell schwierig durchzuführen und zu bewerten, jedoch kann sie einen guten Hinweis auf mögliche Assoziationen geben.

Die Erkenntnisse über genetische Risikoindikatoren dienen aktuell hauptsächlich Fall- Kontroll Studien zur polygenetischen Erfassung des Parkinsons. Sie sind noch nicht in der Lage klinisch zur individuellen prognostischen Einschätzung des Krankheitsverlaufes eingesetzt zu werden oder ursachenbezogene Therapieansätze zu ermöglichen.

In zukünftigen Studien könnte man die Kompensationsmechanismen im Gehirn beispielsweise durch Förderung einer ähnlichen Art der Kompensation im Gehirn der Erkrankten, die keinen eigenen Ausgleichsmechanismus verfügen, näher untersuchen.

Durch weiter entwickelte retro- oder prospektive Studien könnten noch weitere Einflussfaktoren miteinbezogen werden und unterschiedliche Kombination von Risikogenen näher untersucht werden.

Klinisch- genetische Studien könnten auch die Zusammenhänge von genetischen Risikoindikatoren und den verschiedenen Phänotypen des Parkinsons sowie Gen Interaktionen untereinander und mit der Umwelt besser evaluieren, um so zukünftig eine klinische Anwendbarkeit zu ermöglichen.

Eine zukünftige Bestrebung ist es hochrisiko Patienten möglichst früh zu identifizieren und im individuellen Kontext, wie z.B. mit Biomarkern und

Umweltfaktoren, die Prognose des Krankheitsverlaufes zu erleichtern. Ein weiteres Ziel für die Zukunft wäre es auch, individualisierte Medizin einzusetzen. Die Genotypisierung spielt für diese Ziele eine immer wichtigere Rolle. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie Parkinson ist die präzise und frühzeitige Diagnose in der präklinischen Phase essenziell, um die Lebensqualität des Parkinson Patienten zu verbessern, den Pflegebedarf und die späteren Pflegekosten zu reduzieren.

5 Zusammenfassung

Die Parkinson Erkrankung zählt zu den chronisch progredienten neurodegenerativen Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems.

Trotz intensiver Forschung sind noch nicht alle Aspekte dieser Erkrankung mit multifaktorieller Genese geklärt. Seit den 90er Jahren rückt die Erforschung der genetischen Architektur des Parkinsons immer mehr in den Vordergrund. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zeigen, dass das idiopathische Parkinson einen polygenetischen Hintergrund hat.

Die vorliegende Dissertationsarbeit untersucht anhand eines genetischen Risikoprofils für Parkinson, der sog. genetischen Last, die Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und auf motorische sowie nicht-motorische klinische Parameter.

In einer Querschnitts- und Longitudinalstudie wurden motorische Symptome in Form von H&Y Stadium und UPDRS-III, nicht-motorische Symptome in Form von MMSE und BDI sowie die Progression der Erkrankung und das Erreichen von erkrankungstypischen Meilensteinen bei einer Kohorte von 711 Patienten mit 17 untersuchten Genen (Gruppe 1) bzw. 619 Patienten mit 49 untersuchten Genen (Gruppe 2) mit idiopathischem Parkinson erfasst. Die Patienten wurden aus einer neurologischen Station und der Parkinson Ambulanz der Universität Tübingen rekrutiert. Die Teilnehmer wurden mit einer DNA Microchip Technologie genotypisiert und anschließend wurde die individuelle genetische Last errechnet. Dies erfolgte unter der Anwendung einer öffentlich zugänglichen Datenbank mit Informationen aus Forschungsergebnissen zu Parkinson assoziierten Genvarianten und einer Software für genetische Assoziationsstudien.

Innerhalb der Gruppen wurden, anhand der genetischen Last, Quartile gebildet. Die Gruppen der Quartile mit niedriger genetischer Last und die der Quartile mit hoher genetischer Last wurden hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik verglichen.

Es fand sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen erhöhter genetischer Last durch Risikogene und der Progression der klinischen Symptomatik.

Dabei erzielte die Gruppe des Quartils mit hoher genetischer Last ähnlich gute Ergebnisse im H&Y, UPDRS-III, MMSE und BDI wie die des Quartils mit niedriger genetischer Last.

Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe genetische Last mit einem jüngeren Alter bei Krankheitsbeginn assoziiert ist.

Die höhere genetische Last könnte somit zu einer früheren Manifestation des Parkinsons führen, dabei jedoch zu einer ähnlichen Progression der Erkrankung. Dies ist bemerkenswert, da eher eine raschere Progression und stärkere Symptomatik bei Patienten mit hoher genetischer Last erwartet werden würde.

Wir führen die unerwartet guten Ergebnisse der Patienten mit höherer genetischer Last u.a. auf mögliche Kompensationsmechanismen des Gehirns bei jüngeren Alter zu Krankheitsbeginn zurück.

Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass sich die geringen Kohortengrößen limitierend auf die Studie auswirken können. Ebenso einschränkend sind Selektionsbias durch Ausscheiden von Patienten mit schwerer Progression sowie Patienten mit H&Y Stadium $\geq 2,5$ und/oder kognitive Einschränkung zum Zeitpunkt der Baseline, da in diesem Fall eine Messung bis zum Erreichen der Meilensteine nicht exakt möglich wird.

Um die Ergebnisse unserer Studie zu validieren und um die Zusammenhänge der genetischen Last mit klinischen Symptomen und der Progression der Erkrankung besser zu evaluieren, werden weiter entwickelte und detailliertere klinische Studien gebraucht.

Die Erkenntnisse über genetische Risikoindikatoren dienen aktuell v.a. Fall-Kontroll Studien zum polygenen Charakter des Parkinsons. Sie sind allein genommen noch nicht klinisch zur individuellen prognostischen Einschätzung des Krankheitsverlaufes einsetzbar oder ermöglichen gar ursachenbezogene Therapieansätze.

Dies könnte in Zukunft durch weitere detailliertere Studien über die genetische Last im Zusammenhang mit z.B. speziellen Biomarkern, der Interaktion der Gene mit der Umwelt oder den unterschiedlichen Phänotypen des Parkinsons erfolgen.

6 Anhang

6.1 UPDRS-III

Quelle: Befundbogen Biobank, Hertie Institut, Universitätsklinik Tübingen

UPDRS-III (neu)	Kopf/ Nacken	Obere Extremitäten		Untere Extremitäten		sonstige
		rechts	links	rechts	links	
ON State / OFF State						
1 Speech						
2 facial expression						
3 Rigidity						
4 Finger Tapping						
5 Hand movements						
6 Rapid alternating mov.						
7 Toe Tapping						
8 Leg agility						
9 Arising from chair						
10 Gait						
11 Freezing of gait						
12 Postural instability						
13 Posture						
14 Body bradykinesia						
15 Postural Tremor						
16 Kinetic Tremor						
17 Rest Tremor						
18 Constancy of Rest Tremor						
Gesamt						

6.2 Beck Depressionsfragebogen – II

Dargestellt ist der BDI-II (Beck-Depressionfragebogen); übernommen aus [177]

Anleitung:

Dieser Fragebogen besteht aus 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage** aus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute**, gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie herausgesucht haben. Wenn in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Bitte achten Sie darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen. Das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheit) oder Gruppe 18 (Veränderung des Appetits)

1. Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin oft traurig.
- 2 Ich bin ständig traurig.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann.

2. Pessimismus

- 0 Ich bin nicht mutlos, was meine Zukunft angeht.
- 1 Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht.
- 2 Ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass es keine Hoffnung gibt für meine Zukunft und es nur noch schlimmer wird.

3. Frühere Misserfolge

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe öfter versagt als ich sollte.
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Misserfolge.
- 3 Ich fühle mich persönlich als totaler Versager.

4. Verlust von Freude

- 0 Ich habe so viel Freude wie immer an den Dingen, die mir Spaß machen.
- 1 Ich habe nicht mehr so viel Spaß an den Dingen wie früher.
- 2 Ich habe sehr wenig Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.
- 3 Ich habe keine Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.

5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- 1 Ich habe bei vielen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen, Schuldgefühle.
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.

- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.

6. Gefühle, bestraft zu werden

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.
- 1 Ich habe das Gefühl, dass ich vielleicht für etwas bestraft werde.
- 2 Ich glaube, dass ich für etwas bestraft werde.
- 3 Ich habe das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.

7. Abneigung gegen sich selbst

- 0 Meine Gefühle mir gegenüber sind die gleichen geblieben.
- 1 Ich habe das Vertrauen in mich verloren.
- 2 Ich bin von mir selbst enttäuscht.
- 3 Ich mag mich nicht.

8. Selbstvorwürfe

- 0 Ich bin mir selbst gegenüber nicht kritischer als sonst und mache mir nicht mehr Vorwürfe als sonst.
- 1 Ich bin mir selbst gegenüber kritischer als früher.
- 2 Ich mache mir Vorwürfe für alle meine Fehler.
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.

9. Selbstmordgedanken oder -wünsche

- 0 Ich denke nie daran, mich umzubringen.
- 1 Ich habe Selbstmordgedanken, aber ich würde sie nicht ausführen.
- 2 Ich möchte mich umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringe, wenn ich die Möglichkeit hätte.

10. Weinen

- 0 Ich weine nicht mehr als früher.
- 1 Ich weine mehr als früher.
- 2 Ich weine wegen jeder Kleinigkeit.
- 3 Mir ist nach Weinen zumute, aber ich kann nicht.

11. Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger oder erregter als sonst.
- 1 Ich bin unruhiger oder erregter als sonst.
- 2 Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen.
- 3 Ich bin so unruhig oder erregt, dass ich ständig in Bewegung bleiben oder etwas tun muss.

12. Interesselosigkeit

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.
- 1 Ich bin weniger an anderen Menschen oder Dingen interessiert als vorher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.

- 3 Es ist schwer für irgendetwas Interesse aufzubringen.

13. Entschlussfähigkeit

- 0 Ich treffe Entscheidungen etwa so leicht wie immer.
- 1 Es fällt mir schwerer als sonst.
- 2 Ich habe viel größere Schwierigkeiten Entscheidungen zu treffen als früher.
- 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.

14. Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos.
- 1 Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher.
- 2 Ich habe das Gefühl, weniger wert zu sein als andere Menschen.
- 3 Ich habe das Gefühl, völlig wertlos zu sein.

15. Verlust an Energie

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer.
- 1 Ich habe weniger Energie als früher.
- 2 Ich habe nicht genügend Energie, sehr viel zu tun.
- 3 Ich habe nicht genügend Energie, irgendetwas zu tun.

16. Veränderung der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht geändert.

- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst.
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst.

- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst.
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst.

- 3a Ich schlafe die meiste Zeit des Tages.
- 3b Ich wach 1-2 Stunden zu früh auf und kann dann nicht mehr schlafen.

17. Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin reizbarer als sonst.
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst.
- 3 Ich bin ständig reizbar.

18. Veränderung des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.

- 1a Mein Appetit ist etwas kleiner geworden als sonst.
- 1b Mein Appetit ist etwas größer geworden als sonst.

- 2a Mein Appetit ist viel kleiner als vorher.
- 2b Mein Appetit ist viel größer als vorher.

- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit.
- 3b Ich habe ständig großen Hunger.

19. Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
- 1 Ich kann mich nicht so gut konzentrieren wie sonst.
- 2 Ich bin für so viele Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.
- 3 Ich kann mich auf gar nichts konzentrieren.

20. Müdigkeit

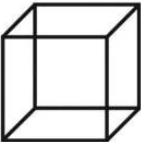
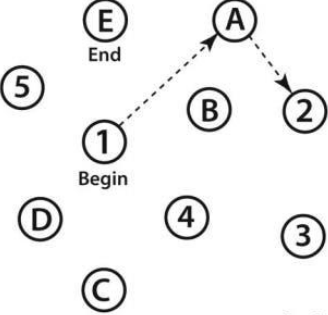
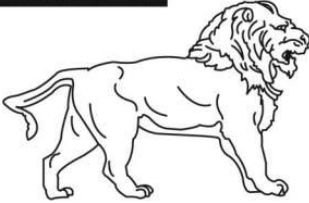
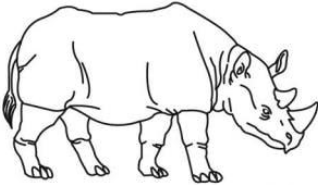
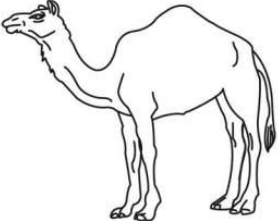
- 0 Ich bin nicht müder als sonst.
- 1 Ich werde schneller müde als sonst.
- 2 Ich bin für viele Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.
- 3 Ich bin für die meisten Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.

21. Verlust des Interesses am Sex

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung beim Interesse am Sex bemerkt.
- 1 Ich habe weniger Interesse am Sex als früher.
- 2 Ich habe jetzt viel weniger Interesse am Sex.
- 3 Ich habe das Interesse am Sex völlig verloren.

6.3 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Originalversion des MoCA; übernommen aus [178]

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Version 7.1 Original Version		NAME: Education: Sex:	Date of birth : DATE:			
VISUOSPATIAL / EXECUTIVE		Copy cube 	Draw CLOCK (Ten past eleven) (3 points)	POINTS ___/5		
		<input type="checkbox"/> Contour	<input type="checkbox"/> Numbers	<input type="checkbox"/> Hands		
NAMING						
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
MEMORY		Read list of words, subject must repeat them. Do 2 trials, even if 1st trial is successful. Do a recall after 5 minutes.			No points	
		FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED
1st trial						
2nd trial						
ATTENTION		Read list of digits (1 digit/ sec.). Subject has to repeat them in the forward order [] 2 1 8 5 4 Subject has to repeat them in the backward order [] 7 4 2			___/2	
		Read list of letters. The subject must tap with his hand at each letter A. No points if ≥ 2 errors [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB			___/1	
		Serial 7 subtraction starting at 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 or 5 correct subtractions: 3 pts , 2 or 3 correct: 2 pts , 1 correct: 1 pt , 0 correct: 0 pt			___/3	
LANGUAGE		Repeat : I only know that John is the one to help today. [] The cat always hid under the couch when dogs were in the room. []			___/2	
		Fluency / Name maximum number of words in one minute that begin with the letter F [] ____ (N ≥ 11 words)			___/1	
ABSTRACTION		Similarity between e.g. banana - orange = fruit [] train - bicycle [] watch - ruler			___/2	
DELAYED RECALL		Has to recall words WITH NO CUE			___/5	
		FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Optional		Category cue			Points for UNCUED recall only	
		Multiple choice cue				
ORIENTATION		[] Date [] Month [] Year [] Day [] Place [] City			___/6	
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30	TOTAL ___/30	
Administered by: _____					Add 1 point if ≤ 12 yr edu	


6.4 Mini-Mental State Examination (MMSE)

MMSE, übernommen aus [179]

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Patient's Name: _____ Date: _____

Instructions: Score one point for each correct response within each question or activity.

Maximum Score	Patient's Score	Questions
5		"What is the year? Season? Date? Day? Month?"
5		"Where are we now? State? County? Town/city? Hospital? Floor?"
3		The examiner names three unrelated objects clearly and slowly, then the instructor asks the patient to name all three of them. The patient's response is used for scoring. The examiner repeats them until patient learns all of them, if possible.
5		"I would like you to count backward from 100 by sevens." (93, 86, 79, 72, 65, ...) Alternative: "Spell WORLD backwards." (D-L-R-O-W)
3		"Earlier I told you the names of three things. Can you tell me what those were?"
2		Show the patient two simple objects, such as a wristwatch and a pencil, and ask the patient to name them.
1		"Repeat the phrase: 'No ifs, ands, or buts.'"
3		"Take the paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (The examiner gives the patient a piece of blank paper.)
1		"Please read this and do what it says." (Written instruction is "Close your eyes.")
1		"Make up and write a sentence about anything." (This sentence must contain a noun and a verb.)
1		"Please copy this picture." (The examiner gives the patient a blank piece of paper and asks him/her to draw the symbol below. All 10 angles must be present and two must intersect.) 
30		TOTAL

7 Literaturverzeichnis

1. Parkinson, J., *An essay on the shaking palsy. 1817.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002. **14**(2): p. 223-36; discussion 222.
2. Zeng, X.-S., et al., *Cellular and Molecular Basis of Neurodegeneration in Parkinson Disease.* Frontiers in Aging Neuroscience, 2018. **10**: p. 109.
3. Hacke, W. and K. Poeck, *Neurologie.* 2010: Springer.
4. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(3): p. 181-4.
5. Thümler, R., *Morbus Parkinson: ein Leitfaden für Klinik und Praxis.* 2002, Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
6. DGN, D., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom-Langversion.* URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010I_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf [Zugriff 10.07.2023].
7. von Campenhausen, S., et al., *Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe.* European Neuropsychopharmacology, 2005. **15**(4): p. 473-490.
8. Heinzl, S., et al., *Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany?* Frontiers in Neurology, 2018. **9**.
9. Gerlach, M., et al., *Die Parkinson Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie.* 4. ed. 2007, Wien New York: Springer-Verlag.
10. Dorsey, E.R., et al., *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030.* Neurology, 2007. **68**(5): p. 384-6.
11. De Rijk, M., et al., *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of.* Neurology, 2000. **54**(5): p. S21-S23.
12. Wooten, G.F., et al., *Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(4): p. 637-9.
13. Marder, K., et al., *Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease.* Ann Neurol, 2003. **54**(4): p. 507-13.
14. Espay, A.J. and A.E. Lang, *Parkinson Diseases in the 2020s and Beyond: Replacing Clinico-Pathologic Convergence With Systems Biology Divergence.* J Parkinsons Dis, 2018. **8**(s1): p. S59-s64.
15. Quiroga-Varela, A., et al., *Short- and long-term effects induced by repeated 6-OHDA intraventricular administration: A new progressive and bilateral rodent model of Parkinson's disease.* Neuroscience, 2017. **361**: p. 144-156.
16. Berg, D., *Krankheiten der Basalganglien,* in *Neurologie,* W. Hacke, Editor. 2016, Springer: Berlin Heidelberg. p. 589-623.
17. Gerlach, M., et al., *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie.* 2007: Springer Vienna.
18. Postuma, R.B., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.* Movement Disorders, 2015. **30**(12): p. 1591-1601.
19. Zhang, T.M., et al., *Nonmotor symptoms in patients with Parkinson disease: A cross-sectional observational study.* Medicine (Baltimore), 2016. **95**(50): p. e5400.
20. Aarsland, D., et al., *Depression in Parkinson disease[mdash]epidemiology, mechanisms and management.* Nat Rev Neurol, 2012. **8**(1): p. 35-47.

21. Aarsland, D., et al., *Prevalence and characteristics of dementia in parkinson disease: An 8-year prospective study*. Archives of Neurology, 2003. **60**(3): p. 387-392.
22. Davies, J., *How Voting and Consensus Created the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)*. Anthropol Med, 2017. **24**(1): p. 32-46.
23. Herlofson, K., et al., *Mortality and Parkinson disease: A community based study*. Neurology, 2004. **62**(6): p. 937-42.
24. Riedel, O., et al., *Demenz und Depression determinieren Pflegebedürftigkeit bei M. Parkinson*. Der Nervenarzt, 2011. **82**(8): p. 1012-1019.
25. Reinoso, G., et al., *Clinical evolution of Parkinson's disease and prognostic factors affecting motor progression: 9-year follow-up study*. European Journal of Neurology, 2015. **22**(3): p. 457-463.
26. Marras, C., et al., *Survival in Parkinson disease Thirteen-year follow-up of the DATATOP cohort*. Neurology, 2005. **64**(1): p. 87-93.
27. Fernandez, H.H. and K.L. Lapane, *Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease*. Med Sci Monit, 2002. **8**(4): p. Cr241-6.
28. Widmer, H.R. *Hirnzelltransplantation beim Morbus Parkinson*. URL: <http://www.neurochirurgie.insel.ch/lehre-und-forschung/forschungslabor/projekte/hirnzelltransplantation-beim-morbus-parkinson/>[Zugriff 05.01.2020].
29. Zebin, J. *Parkinson-Ablauf auf funktioneller Ebene*. URL: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=19946188> [Zugriff 30.07.2023].
30. Polymeropoulos, M.H., et al., *Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23*. Science, 1996. **274**(5290): p. 1197-9.
31. Lee, V.M. and J.Q. Trojanowski, *Mechanisms of Parkinson's disease linked to pathological alpha-synuclein: new targets for drug discovery*. Neuron, 2006. **52**(1): p. 33-8.
32. Conway, K.A., J.D. Harper, and P.T. Lansbury, *Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease*. Nat Med, 1998. **4**(11): p. 1318-20.
33. Volpicelli-Daley, L.A., K.C. Luk, and V.M. Lee, *Addition of exogenous alpha-synuclein preformed fibrils to primary neuronal cultures to seed recruitment of endogenous alpha-synuclein to Lewy body and Lewy neurite-like aggregates*. Nat Protoc, 2014. **9**(9): p. 2135-46.
34. Recasens, A., et al., *Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger alpha-synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys*. Ann Neurol, 2014. **75**(3): p. 351-62.
35. Luk, K.C., et al., *Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice*. Science, 2012. **338**(6109): p. 949-53.
36. Hadjigeorgiou, G.M., et al., *Association of alpha-synuclein Rep1 polymorphism and Parkinson's disease: influence of Rep1 on age at onset*. Mov Disord, 2006. **21**(4): p. 534-9.
37. Cardo, L.F., et al., *A search for SNCA 3' UTR variants identified SNP rs356165 as a determinant of disease risk and onset age in Parkinson's disease*. J Mol Neurosci, 2012. **47**(3): p. 425-30.
38. Brockmann, K., et al., *SNCA: major genetic modifier of age at onset of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2013. **28**(9): p. 1217-21.
39. Punsoni, M., et al., *Enteric Pathologic Manifestations of Alpha-Synucleinopathies*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2017.
40. Greene, J.G., *Causes and consequences of degeneration of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve in Parkinson's disease*. Antioxid Redox Signal, 2014. **21**(4): p. 649-67.

41. Braak, H., et al., *Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen*. Journal of Neural Transmission, 2003. **110**(5): p. 517-536.
42. URL: [https://www.parkinson-oesterreich.at/%C3%BCber-parkinson/%C3%BCberblick/symptome/\[Zugriff 30.07.2023\]](https://www.parkinson-oesterreich.at/%C3%BCber-parkinson/%C3%BCberblick/symptome/[Zugriff 30.07.2023]).
43. Tanner, C.M., et al., *Parkinson disease in twins: an etiologic study*. Jama, 1999. **281**(4): p. 341-6.
44. Rocca, W.A., et al., *Familial aggregation of Parkinson's disease: The Mayo Clinic family study*. Ann Neurol, 2004. **56**(4): p. 495-502.
45. Zimprich, A., et al., *Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology*. Neuron, 2004. **44**(4): p. 601-7.
46. Schneider, S.A. and R.N. Alcalay, *Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism: Review of the literature*. Mov Disord, 2017. **32**(11): p. 1504-1523.
47. Ross, O.A., et al., *Genomic investigation of alpha-synuclein multiplication and parkinsonism*. Ann Neurol, 2008. **63**(6): p. 743-50.
48. Brockmann, K., et al., *Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers*. Mov Disord, 2011. **26**(13): p. 2335-42.
49. Chartier-Harlin, M.C., et al., *Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease*. Lancet, 2004. **364**(9440): p. 1167-9.
50. Lucking, C.B., et al., *Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene*. N Engl J Med, 2000. **342**(21): p. 1560-7.
51. Rakovic, A., et al., *Effect of endogenous mutant and wild-type PINK1 on Parkin in fibroblasts from Parkinson disease patients*. Hum Mol Genet, 2010. **19**(16): p. 3124-37.
52. Nalls, M.A., et al., *Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease*. Nat Genet, 2014. **46**(9): p. 989-93.
53. Simon-Sanchez, J., et al., *Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease*. Nat Genet, 2009. **41**(12): p. 1308-12.
54. Nalls, M.A., et al., *Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies*. Lancet, 2011. **377**(9766): p. 641-9.
55. International Parkinson's Disease Genomics, C.a.C.W.T.C.C., *A two-stage meta-analysis identifies several new loci for Parkinson's disease*. PLoS Genet, 2011. **7**(6): p. e1002142.
56. Sidransky, E. and G. Lopez, *The link between the GBA gene and parkinsonism*. Lancet Neurol, 2012. **11**(11): p. 986-98.
57. Sidransky, E., et al., *Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2009. **361**(17): p. 1651-61.
58. Brockmann, K., et al., *GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics*. Neurology, 2011. **77**(3): p. 276-80.
59. Neumann, J., et al., *Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease*. Brain, 2009. **132**(Pt 7): p. 1783-94.
60. Brockmann, K., et al., *GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study*. Mov Disord, 2015. **30**(3): p. 407-11.
61. Escott-Price, V., et al., *Polygenic risk of Parkinson disease is correlated with disease age at onset*. Ann Neurol, 2015. **77**(4): p. 582-91.
62. Obeso, J.A., et al., *Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy*. Mov Disord, 2017. **32**(9): p. 1264-1310.
63. Marder, K., et al., *Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study*. Neurology, 1996. **47**(1): p. 155-60.

64. Rothfuss, O., et al., *Parkin protects mitochondrial genome integrity and supports mitochondrial DNA repair*. Hum Mol Genet, 2009. **18**(20): p. 3832-50.
65. Wegierski, T. and J. Kuznicki, *Neuronal calcium signaling via store-operated channels in health and disease*. Cell Calcium, 2018. **74**: p. 102-111.
66. Olanow, C.W. and W.G. Tatton, *Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease*. Annu Rev Neurosci, 1999. **22**: p. 123-44.
67. Deuschl, G. and W. Maier, *S3-Leitlinie Demenzen*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2016: p. 33.
68. Risse, J., et al., *Bildgebende Verfahren zur Differential-diagnose des Morbus Parkinson*. 2006.
69. Thobois, S., S. Guillouet, and E. Broussolle, *Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease*. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2001. **31**(5): p. 321-340.
70. Berg, D., et al., *Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1026.
71. Tönges, L., et al., *[Genetic testing for Parkinson's disease: indication and practical implementation]*. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 2020. **88**(9): p. 601-608.
72. Connolly, B.S. and A.E. Lang, *Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review*. JAMA, 2014. **311**(16): p. 1670-1683.
73. Clarke, C.E., et al., *Physiotherapy and Occupational Therapy vs No Therapy in Mild to Moderate Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurology, 2016. **73**(3): p. 291-299.
74. Schenk, D.B., et al., *First-in-human assessment of PRX002, an anti-alpha-synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers*. Mov Disord, 2017. **32**(2): p. 211-218.
75. Mandler, M., et al., *Next-generation active immunization approach for synucleinopathies - implications for Parkinson's Disease clinical trials*. Acta neuropathologica, 2014. **127**(6): p. 861-879.
76. Kudrna, J.J. and K.E. Ugen, *Gene-based vaccines and immunotherapeutic strategies against neurodegenerative diseases: Potential utility and limitations*. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2015. **11**(8): p. 1921-1926.
77. Zhu, Z.G., et al., *The efficacy and safety of coenzyme Q10 in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Neurol Sci, 2017. **38**(2): p. 215-224.
78. Vos, M., et al., *Vitamin K2 is a mitochondrial electron carrier that rescues pink1 deficiency*. Science, 2012. **336**(6086): p. 1306-10.
79. Migdalska-Richards, A., et al., *Oral ambroxol increases brain glucocerebrosidase activity in a nonhuman primate*. Synapse, 2017. **71**(7).
80. McEachern, K.A., et al., *A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease*. Mol Genet Metab, 2007. **91**(3): p. 259-67.
81. Halliday, G.M., et al., *Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies*. Acta Neuropathol, 2011. **122**(2): p. 187-204.
82. Aarsland, D., et al., *The rate of cognitive decline in Parkinson disease*. Arch Neurol, 2004. **61**(12): p. 1906-11.
83. Lerche, S., et al., *Polygenic load: Earlier disease onset but similar longitudinal progression in Parkinson's disease*. Movement Disorders, 2018. **33**(8): p. 1349-1353.
84. Nalls, M.A., et al., *Diagnosis of Parkinson's disease on the basis of clinical and genetic classification: a population-based modelling study*. Lancet Neurol, 2015. **14**(10): p. 1002-9.

85. Maetzler, W., et al., *Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease*. J Neural Transm (Vienna), 2015. **122**(3): p. 419-25.
86. Lill, C.M., et al., *Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database*. PLOS Genetics, 2012. **8**(3): p. e1002548.
87. Chang, D., et al., *A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci*. Nature Genetics, 2017. **49**(10): p. 1511-1516.
88. Nalls, M.A., et al., *Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease*. Nature Genetics, 2014. **46**(9): p. 989-993.
89. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results*. Mov Disord, 2008. **23**(15): p. 2129-70.
90. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations*. Mov Disord, 2004. **19**(9): p. 1020-8.
91. Lawton, M., et al., *Validation of conversion between mini-mental state examination and montreal cognitive assessment*. Mov Disord, 2016. **31**(4): p. 593-6.
92. Beck, A.T., R.A. Steer, and G.K. Brown, *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
93. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. Neurology, 1967. **17**(5): p. 427-42.
94. *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations*. Mov Disord, 2003. **18**(7): p. 738-50.
95. Nasreddine, Z.S., et al., *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(4): p. 695-9.
96. Hoops, S., et al., *Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease*. Neurology, 2009. **73**(21): p. 1738-45.
97. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
98. Cummings, J.L., *Mini-Mental State Examination. Norms, normals, and numbers*. Jama, 1993. **269**(18): p. 2420-1.
99. Crum, R.M., et al., *Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level*. Jama, 1993. **269**(18): p. 2386-91.
100. Kuhner, C., et al., *[Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]*. Nervenarzt, 2007. **78**(6): p. 651-6.
101. Beck, A.T. and R.A. Steer, *Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory*. J Clin Psychol, 1984. **40**(6): p. 1365-7.
102. Smarr, K.L. and A.L. Keefer, *Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63 Suppl 11**: p. S454-66.
103. Arnau, R.C., et al., *Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients*. Health Psychol, 2001. **20**(2): p. 112-9.
104. Chang, D., et al., *A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci*. Nat Genet, 2017. **49**(10): p. 1511-1516.
105. Paneto, G.G. and F. de Paula Careta, *Designing Primers for SNaPshot Technique*, in *PCR Primer Design*, C. Basu, Editor. 2015, Springer New York: New York, NY. p. 165-172.

106. Weiß, C. and B. Rzany, *Basiswissen medizinische statistik*. 2008: Springer.
107. Purcell, S., et al., *PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses*. *Am J Hum Genet*, 2007. **81**(3): p. 559-75.
108. Wickremaratchi, M.M., Y. Ben-Shlomo, and H.R. Morris, *The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease*. *Eur J Neurol*, 2009. **16**(4): p. 450-6.
109. Wickremaratchi, M.M., et al., *The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset*. *Mov Disord*, 2011. **26**(3): p. 457-63.
110. Schrag, A., et al., *Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality*. *Mov Disord*, 1998. **13**(6): p. 885-94.
111. Mehanna, R., et al., *Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. **20**(5): p. 530-4.
112. Szewczyk-Krolikowski, K., et al., *The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. **20**(1): p. 99-105.
113. Chung, S.J., et al., *Heterogeneous Patterns of Striatal Dopamine Loss in Patients with Young- versus Old-Onset Parkinson's Disease: Impact on Clinical Features*. *Journal of movement disorders*, 2019. **12**(2): p. 113-119.
114. Pihlstrom, L., et al., *A cumulative genetic risk score predicts progression in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2016. **31**(4): p. 487-90.
115. Paul, K.C., et al., *Association of Polygenic Risk Score With Cognitive Decline and Motor Progression in Parkinson Disease*. *JAMA Neurol*, 2018. **75**(3): p. 360-366.
116. Marras, C., P. Rochon, and A.E. Lang, *Predicting Motor Decline and Disability in Parkinson Disease: A Systematic Review*. *Archives of Neurology*, 2002. **59**(11): p. 1724-1728.
117. Alves, G., et al., *Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2009. **80**(8): p. 851-857.
118. Haaxma, C.A., et al., *Gender differences in Parkinson's disease*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2007. **78**(8): p. 819-824.
119. Cong, S., et al., *Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2022. **141**: p. 104749.
120. Rabin, M.L., et al., *Movement disorders in women: A review*. *Movement Disorders*, 2014. **29**(2): p. 177-183.
121. Forsaa, E.B., et al., *What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study*. *Neurology*, 2010. **75**(14): p. 1270-6.
122. de Lau, L.M.L. and M.M.B. Breteler, *Epidemiology of Parkinson's disease*. *The Lancet Neurology*, 2006. **5**(6): p. 525-535.
123. Albert, F.G.L., et al., *Modeling depression in Parkinson disease*. *Neurology*, 2013. **81**(12): p. 1036.
124. Levy, G., *The Relationship of Parkinson Disease With Aging*. *Archives of Neurology*, 2007. **64**(9): p. 1242-1246.
125. Kristiansen, M., et al., *A paradoxical relationship between family history, onset age, and genetic risk in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2018.
126. Gaare, J.J., et al., *Familial aggregation of Parkinson's disease may affect progression of motor symptoms and dementia*. *Mov Disord*, 2017. **32**(2): p. 241-245.
127. Lill, C.M., et al., *Impact of Parkinson's disease risk loci on age at onset*. *Mov Disord*, 2015. **30**(6): p. 847-50.
128. Nalls, M.A., et al., *Genetic risk and age in Parkinson's disease: Continuum not stratum*. *Mov Disord*, 2015. **30**(6): p. 850-4.

129. Blauwendraat, C., et al., *Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: Defining heritability, genetic loci, and α -synuclein mechanisms*. Movement Disorders, 2019. **34**(6): p. 866-875.
130. Diamond, S.G., et al., *Effect of age at onset on progression and mortality in Parkinson's disease*. Neurology, 1989. **39**(9): p. 1187-1187.
131. Hely, M.A., et al., *Age at onset: the major determinant of outcome in Parkinson's disease*. Acta neurologica scandinavica, 1995. **92**(6): p. 455-463.
132. Kilarski, L.L., et al., *Systematic Review and UK-Based Study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease*. Movement Disorders, 2012. **27**(12): p. 1522-1529.
133. Wickremaratchi, M.M., et al., *The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset*. Movement Disorders, 2011. **26**(3): p. 457-463.
134. Cardo, L.F., et al., *A Search for SNCA 3' UTR Variants Identified SNP rs356165 as a Determinant of Disease Risk and Onset Age in Parkinson's Disease*. Journal of Molecular Neuroscience, 2012. **47**(3): p. 425-430.
135. Jinn, S., et al., *TMEM175 deficiency impairs lysosomal and mitochondrial function and increases α -synuclein aggregation*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017. **114**(9): p. 2389-2394.
136. Fuchs, J., et al., *Genetic variability in the SNCA gene influences α -synuclein levels in the blood and brain*. The FASEB Journal, 2008. **22**(5): p. 1327-1334.
137. Schirinzi, T., et al., *Young-onset and late-onset Parkinson's disease exhibit a different profile of fluid biomarkers and clinical features*. Neurobiology of Aging, 2020. **90**: p. 119-124.
138. Knipe, M.D.W., et al., *Quality of life in young- compared with late-onset Parkinson's disease*. Movement Disorders, 2011. **26**(11): p. 2011-2018.
139. Arevalo, G.G., et al., *Clinical and pharmacological differences in early- versus late-onset Parkinson's disease*. Movement Disorders, 1997. **12**(3): p. 277-284.
140. Klein, C., et al., *PINK1, Parkin, and DJ-1 mutations in Italian patients with early-onset parkinsonism*. European journal of human genetics, 2005. **13**(9): p. 1086-1093.
141. Pagano, G., et al., *Age at onset and Parkinson disease phenotype*. Neurology, 2016. **86**(15): p. 1400-1407.
142. Weiskopf, D., B. Weinberger, and B. Grubeck-Loebenstein, *The aging of the immune system*. Transplant International, 2009. **22**(11): p. 1041-1050.
143. Giladi, N., et al., *Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease*. Journal of Neural Transmission, 2000. **107**(1): p. 59-71.
144. Kostic, V.S., et al., *Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1994. **57**(10): p. 1265-1267.
145. Morley, J.F., et al., *Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease*. Movement Disorders, 2012. **27**(4): p. 512-518.
146. Goris, A., et al., *Tau and α -synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease*. Annals of Neurology, 2007. **62**(2): p. 145-153.
147. Kotagal, V., et al., *Diabetes is associated with postural instability and gait difficulty in Parkinson disease*. Parkinsonism & Related Disorders, 2013. **19**(5): p. 522-526.
148. Schwarzschild, M.A., et al., *Serum Urate as a Predictor of Clinical and Radiographic Progression in Parkinson Disease*. Archives of Neurology, 2008. **65**(6): p. 716-723.
149. Sauerbier, A., et al., *Impact of ethnicity on the natural history of Parkinson disease*. Med J Aust, 2018. **208**(9): p. 410-414.
150. Kandinov, B., N. Giladi, and A.D. Korczyn, *Smoking and tea consumption delay onset of Parkinson's disease*. Parkinsonism & Related Disorders, 2009. **15**(1): p. 41-46.

151. Armstrong, M.J. and M.S. Okun, *Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review*. JAMA, 2020. **323**(6): p. 548-560.
152. Sethi, K., *Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease*. Movement Disorders, 2008. **23**(S3): p. S521-S533.
153. Latourelle, J.C., et al., *Large-scale identification of clinical and genetic predictors of motor progression in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal cohort study and validation*. The Lancet Neurology, 2017. **16**(11): p. 908-916.
154. Cao, L.-X., et al., *Rapid motor progression of Parkinson's disease associates with clinical and genetic variants*. FBL, 2021. **26**(12): p. 1503-1512.
155. Alcalay, R.N., et al., *Frequency of Known Mutations in Early-Onset Parkinson Disease: Implication for Genetic Counseling: The Consortium on Risk for Early Onset Parkinson Disease Study*. Archives of Neurology, 2010. **67**(9): p. 1116-1122.
156. Jesús, S., et al., *GBA Variants Influence Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease*. PLOS ONE, 2016. **11**(12): p. e0167749.
157. Clark, L.N., et al., *Mutations in the glucocerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease*. Neurology, 2007. **69**(12): p. 1270-1277.
158. Setó-Salvia, N., et al., *Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course*. Movement Disorders, 2012. **27**(3): p. 393-399.
159. Winder-Rhodes, S.E., et al., *Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort*. Brain, 2013. **136**(2): p. 392-399.
160. Hamza, T.H. and H. Payami, *The heritability of risk and age at onset of Parkinson's disease after accounting for known genetic risk factors*. Journal of Human Genetics, 2010. **55**(4): p. 241-243.
161. Van Den Eeden, S.K., et al., *Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity*. American Journal of Epidemiology, 2003. **157**(11): p. 1015-1022.
162. Sauerbier, A., et al., *Chapter Twelve - Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease: Gender and Ethnic Differences*, in *International Review of Neurobiology*, K.R. Chaudhuri and N. Titova, Editors. 2017, Academic Press. p. 417-446.
163. Wright Willis, A., et al., *Geographic and Ethnic Variation in Parkinson Disease: A Population-Based Study of US Medicare Beneficiaries*. Neuroepidemiology, 2010. **34**(3): p. 143-151.
164. Hensel, A., M.C. Angermeyer, and S.G. Riedel-Heller, *Measuring cognitive change in older adults: reliable change indices for the Mini-Mental State Examination*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2007. **78**(12): p. 1298-1303.
165. Tombaugh, T.N., *Test-retest reliable coefficients and 5-year change scores for the MMSE and 3MS*. Archives of clinical neuropsychology, 2005. **20**(4): p. 485-503.
166. Zappia, M., et al., *Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study*. Archives of neurology, 2005. **62**(4): p. 601-605.
167. Falla, M., et al., *Genetic variants in levodopa-induced dyskinesia (LID): a systematic review and meta-analysis*. Parkinsonism & Related Disorders, 2021. **84**: p. 52-60.
168. Pagano, G., et al., *Diabetes mellitus and Parkinson disease*. Neurology, 2018. **90**(19): p. e1654-e1662.
169. de Lau, L.M.L., et al., *Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease*. Annals of Neurology, 2005. **58**(5): p. 797-800.
170. Matsuo, H., et al., *ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout*. Annals of Clinical and Translational Neurology, 2015. **2**(3): p. 302-306.

171. Chen, H., et al., *Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease*. *Neurology*, 2010. **74**(11): p. 878-884.
172. Thacker, E.L., et al., *Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease*. *Neurology*, 2007. **68**(10): p. 764-768.
173. Gigante, A.F., et al., *Smoking and age-at-onset of both motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease*. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2017. **45**: p. 94-96.
174. Lee, P.-C., et al., *Smoking and Parkinson disease*. Evidence for gene-by-smoking interactions, 2018. **90**(7): p. e583-e592.
175. Doiron, M., et al., *Smoking history is associated to cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Aging Ment Health*, 2017. **21**(3): p. 322-326.
176. Weiskopf, M.G., F. Grodstein, and A. Ascherio, *Smoking and cognitive function in Parkinson's disease*. *Movement Disorders*, 2007. **22**(5): p. 660-665.
177. URL: https://www.schmerztherapiezentrum-hagen.de/downloads/BDI_Fragebogen.pdf [Zugriff 05.08.2023].
178. URL: <https://mocacognition.com/> [Zugriff 06.08.2023].
179. Aligizakis, E., S. Nektarios, and N. Gryllaki, *Alzheimer Disease and Music-Therapy: An Interesting Therapeutic Challenge and Proposal*. *Advances in Alzheimer's Disease*, 2021. **10**: p. 1-18.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen, unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Daniela Berg, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. Kathrin Brockmann, Prof. Dr. Daniela Berg, Prof. Dr. Thomas Gasser und Prof. Dr. Walter Maetzler.

Die Datenerhebung erfolgte durch Dr. Stefanie Lerche, PD Dr. Inga Liepelt-Scarfone, Dr. Isabel Wurster, Dr. Claudia Schulte, Dr. Eva Schäffer, Ann-Kathrin Hauser, Prof. Dr. Thomas Gasser, Prof. Dr. Daniela Berg, Prof. Dr. Walter Maetzler, PD Dr. Kathrin Brockmann und die Promovendin.

Die Promovendin füllte Datenerhebungsbögen der Parkinson Ambulanz für die Biobank des Herti-Institutes aus. Diese zentrale Datensammlung wird über lange Zeit gelagert und steht für viele wissenschaftliche Studien zur Verfügung. Der Aufbau einer solchen digitalen Biodatenbank, mit einer großen Menge an Daten, ist eine Grundvoraussetzung für die moderne medizinische Forschung geworden. Der Erhebungsbogen enthält Daten von Parkinson-Patienten u.a. zu Erstmanifestation, aktuelle Medikation, Medikamentennebenwirkungen, H&Y Stadium, UPDRS- III und UPDRS- IV, sowie die Ergebnisse des MMSE oder MoCa und BDI. Die Daten wurden aus Arztbriefen extrahiert, sofern diese nicht schon im Befundbogen erfasst waren, und sowohl in dem Befundbogen in Papierform ausgefüllt, als auch digital in der Hertie-Biodatenbank eingespeist. Die Arztbriefe beschrieben u.a. die Anamnese, neurologische Untersuchung, Medikation und Nebenwirkungen, jedoch wurden dabei nicht immer Punktwerte und H&Y Status durch den Untersucher angegeben. Dies wurde von der Promovendin anhand des Textes gewertet und strukturiert im Punktesystem des UPDRS, H&Y Status, etc. erfasst. Die Daten von 329 Patienten mit mindestens 2 Folgeuntersuchungen bzw. langjährigem Krankheitsverlauf (also mindestens zwei oder mehr Befundbögen pro Patient) wurden dabei von der Promovendin erfasst. Zudem unterstützte sie bei klinischen Tätigkeiten von neurologischen

Tests wie MMSE, MoCA, BDI, Sniffin sticks-Test in der Ambulanz und führte im Anschluss die Eintragung der erhobenen Parameter in die Datenbank durch.

Die Durchführung der Statistik und die statistische Auswertung für Gruppe 1 erfolgten unter Anleitung von Dr. Stefanie Lerche. Die Durchführung der Statistik und die statistische Auswertung für Gruppe 2 erfolgten durch Dr. Stefanie Lerche und PD Dr. Kathrin Brockmann.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. Daniela Berg verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, 15.09.2023

Selda Akbas

9 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Dr. Stefanie Lerche, Dr. Inga Liepelt-Scarfone, Dr. Isabel Wurster, Dr. Claudia Schulte, Dr. Eva Schäffer, Dr. Benjamin Röben, Dr. Gerrit Machetanz, Dr. Milan Zimmermann, Selda Akbas, Ann-Kathrin Hauser, Prof. Dr. Thomas Gasser, Prof. Dr. Walter Maetzler, Prof. Dr. Daniela Berg, PD Dr. Kathrin Brockmann. Polygenic Load: earlier disease onset but similar longitudinal progression in parkinson`s disease. Movement Disorders. August 2018; 33 (8):1349-1353.

10 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bedanken bei Frau Prof. Dr. Daniela Berg für die Übernahme eines Gutachtens, ihre herzliche und kompetente Betreuung, stete Zuverlässigkeit und ganz besonders ihre Geduld. Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Dr. Stefanie Lerche, Dr. Kathrin Brockmann, Dr. Claudia Schulte, Ina Posner, und meinen treuen Freunden Dr. Melanie Achmüller, Dr. Nermien Zbidat, Adelheid Munz und Pasquale Iavarone für ihre sehr wertvolle Unterstützung, bedanken.