

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Neurofilament light chain Protein im Liquor: Ein
Biomarker für Demenz bei Parkinson?**

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

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

**vorgelegt von
Dehnert, Monique**

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Brockmann

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. P. Fallier-Becker

Tag der Disputation: 10.02.2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| GENDER-DISCLAIMER | I |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | II |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | IV |
| TABELLENVERZEICHNIS | VI |
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIE DER PARKINSON-ERKRANKUNG | 1 |
| 1.2 PATHOPHYSIOLOGIE DER PARKINSON-ERKRANKUNG | 3 |
| 1.2.1 Funktioneller Dopamin-Mangel in der Basalganglienschleife | 3 |
| 1.2.2 Histopathologie | 3 |
| 1.2.3 Andere involvierte Neurotransmitter | 4 |
| 1.3 KLASSIFIKATION DER PARKINSON-SYNDROME | 4 |
| 1.4 KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DER PARKINSON-ERKRANKUNG | 6 |
| 1.4.1 Motorische Symptome | 6 |
| 1.4.2 Nicht-motorische Symptome..... | 7 |
| 1.5 KOGNITIVE BEEINTRÄCHTIGUNG UND DEMENZ BEI PARKINSON..... | 8 |
| 1.6 DIAGNOSESTELLUNG UND DIAGNOSTIK BEI DER PARKINSON-ERKRANKUNG | 10 |
| 1.7 BIOMARKER DER PARKINSON-ERKRANKUNG..... | 12 |
| 1.7.1 Das Neurofilament light chain Protein (NfL)..... | 14 |
| 1.8 THERAPIE DER PARKINSON-ERKRANKUNG..... | 15 |
| 1.9 FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE | 18 |
| 2 MATERIAL UND METHODEN | 19 |
| 2.1 STUDIENDESIGN | 19 |
| 2.1.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer | 19 |
| 2.1.2 Votum der Ethikkommission und Patienteneinwilligung | 20 |
| 2.2 DURCHFÜHRUNG | 20 |
| 2.2.1 Klinische Untersuchung | 20 |
| 2.2.2 Entnahme der Liquor-Proben..... | 23 |
| 2.3 ANALYSE DER PROBEN | 24 |
| 2.3.1 Messung von NfL im Liquor | 24 |
| 2.3.2 Genetische Analysen | 26 |
| 2.4 AUSWERTUNG DER AKTEN | 27 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.5 | STATISTISCHE AUSWERTUNG | 27 |
| 2.6 | EIGENANTEIL DER PROMOVENDIN | 30 |
| 3 | ERGEBNISSE | 31 |
| 3.1 | VERGLEICH DEMOGRAFISCHER DATEN, KLINISCHER CHARAKTERISTIKA UND LIQUOR-NFL-SPIEGEL BEI PARKINSON-PATIENTEN UND DER KONTROLLGRUPPE | 31 |
| 3.1.1 | <i>Demografische Daten</i> | 31 |
| 3.1.2 | <i>Klinische Charakteristika und Liquor-NfL-Spiegel.....</i> | 32 |
| 3.1.4 | <i>Diagnostische Qualität der NfL-Spiegel.....</i> | 35 |
| 3.3 | ASSOZIATION VON DEMOGRAFIE UND KLINISCHEN MERKMALEN MIT NFL-SPIEGELN IM LIQUOR ZU STUDIENBEGINN..... | 36 |
| 3.3.1 | <i>Korrelation von Alter mit den NfL-Spiegeln im Liquor.....</i> | 36 |
| 3.3.2 | <i>Korrelation der übrigen Merkmale mit den NfL-Spiegeln im Liquor.....</i> | 41 |
| 3.4 | DEMOGRAFISCHE UND KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG DER IDIOPATHISCHEN PARKINSON-PATIENTEN UNTERTEILT NACH KOGNITIONSSTATUS | 43 |
| 3.4.1 | <i>Demografische Daten</i> | 43 |
| 3.4.2 | <i>Klinische Charakteristika und Liquor-NfL-Spiegel.....</i> | 45 |
| 3.4.3 | <i>Subgruppenanalyse nach Geschlecht bei idiopathischen Parkinson-Patienten mit neuem kognitivem Defizit im Studienverlauf.....</i> | 49 |
| 3.5 | DEMOGRAFISCHE UND KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG DER PD _{GBA} -KOHORTE UNTERTEILT NACH SCHWEREGRAD DER GBA1-MUTATION | 51 |
| 3.5.1 | <i>Demografische Daten</i> | 51 |
| 3.5.3 | <i>Klinische Charakteristika und Liquor-NfL-Spiegel.....</i> | 53 |
| 3.7 | ENTWICKLUNG DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL IM STUDIENVERLAUF | 57 |
| 3.7.1 | <i>Entwicklung der Liquor-NfL-Spiegel bei idiopathischen Parkinson-Patienten.....</i> | 57 |
| 3.7.2 | <i>Entwicklung der Liquor-NfL-Spiegel in der Kontrollgruppe</i> | 58 |
| 3.7.3 | <i>Mittlerer jährlicher NfL-Anstieg im Liquor bezogen auf die kognitive Beeinträchtigung bei Parkinson-Patienten.....</i> | 59 |
| 3.7.4 | <i>Entwicklung der NfL-Spiegel im Liquor idiopathischer Parkinson-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung im Studienverlauf.....</i> | 60 |
| 3.8 | ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE | 63 |
| 4 | DISKUSSION | 65 |
| 4.1 | NFL UND ALTER..... | 65 |
| 4.2 | NFL UND GESCHLECHT | 66 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 4.3 | NFL BEI PARKINSON-PATIENTEN | 66 |
| 4.3.1 | <i>NfL bei Parkinson-Patienten mit Mutationen im GBA1-Gen</i> | <i>67</i> |
| 4.4 | NFL UND KOGNITION..... | 68 |
| 4.4.1 | <i>Idiopathische Parkinson-Patienten mit neuer kognitiver Beeinträchtigung</i> | <i>70</i> |
| 4.5 | NFL UND MOTORIK | 71 |
| 4.6 | NFL UND GEMÜTSZUSTAND | 72 |
| 4.7 | NFL IM VERLAUF..... | 72 |
| 4.8 | SCHLUSSFOLGERUNG..... | 73 |
| 4.9 | LIMITATIONEN | 74 |
| 4.9.1 | <i>Instrumente</i> | <i>74</i> |
| 4.9.2 | <i>Messung der Proben.....</i> | <i>75</i> |
| 4.9.3 | <i>Longitudinale Erhebung.....</i> | <i>75</i> |
| 4.9.4 | <i>NfL</i> | <i>76</i> |
| 4.10 | AUSBLICK..... | 76 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 79 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 81 |
| 7 | ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL..... | 99 |
| 8 | VERÖFFENTLICHUNGEN..... | 100 |
| 9 | ANHANG..... | 101 |
| 9.1 | UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA (UKBBC)..... | 101 |
| 9.2 | UPDRS TEIL III - MOTORISCHE UNTERSUCHUNG | 102 |
| 9.3 | MDS-UPDRS TEIL III..... | 106 |
| 9.4 | MINI-MENTAL-STATUS-TEST (MMST) | 112 |
| 9.5 | MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)..... | 114 |
| 9.6 | HOEHN-UND-YAHR-SKALA | 115 |
| 9.7 | BDI-II..... | 116 |
| 10 | DANKSAGUNG..... | 119 |

Gender-Disclaimer

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum für Patienten und Patientinnen verwendet, sofern diese nicht ausdrücklich unterschieden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|---|
| µl | Mikroliter |
| Aβ42/ Aβ1-42 | Beta-Amyloid Peptid 42/ 1-42 |
| BDI | Beck-Depressions-Inventar |
| CBD | Corticobasale Degeneration |
| CI | cognitive Impairment = kognitive Beeinträchtigung |
| DBS | Tiefenhirnstimulation |
| DLB | Lewy-Körper-Demenz |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DSM | Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders |
| ECLIA | Elektrochemilumineszenz Immunoassay |
| EDTA | Ethylendiamintetraessigsäure |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay |
| 18F-FDG-PET | PET mit radioaktiv markierter Fluordesoxyglucose |
| GPI | Globus pallidus internus |
| H&Y | Hoehn-und-Yahr-Skala |
| HC | healthy controls = Kontrollgruppe |
| iPD | idiopathische Parkinson-Patienten |
| MCI | milde kognitive Beeinträchtigung |
| MDS | Movement Disorder Society |
| MMST | Mini-Mental-Status-Test |
| MoCA | Montreal Cognitive Assessment |
| MPTP | 1-Methyl-1-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin |
| MSA | Multisystematrophie |
| NfL | Neurofilament light chain |
| NMS | Nicht-motorische Symptome |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PDD | Parkinson-Demenz |
| PD _{GBA} | Parkinson-Patienten mit GBA1-Mutation |

| | |
|-------|---|
| PET | Positronen-Emissions-Tomografie |
| PPN | Nucleus pedunculo pontinus |
| PSP | Progressive supranukleäre Blickparese |
| RBD | REM-Schlaf-Verhaltensstörung |
| REM | Rapid eye movement |
| Simoa | Single-Molecule-Array = Einzelmolekül-Array |
| SNc | Substantia nigra Pars compacta |
| SPECT | Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie |
| STN | Nucleus subthalamicus |
| TCS | Transkranielle Sonografie |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| ABBILDUNG 1: ROC-ANALYSE DER NFL-SPIEGEL VON HC UND PARKINSON-PATIENTEN | 35 |
| ABBILDUNG 2: ALTERSABHÄNGIGE DARSTELLUNG DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL IN DER KONTROLLGRUPPE UND DER PARKINSON-KOHORTEN..... | 37 |
| ABBILDUNG 3: ALTERSABHÄNGIGE DARSTELLUNG DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL IN DER KONTROLLGRUPPE UND BEI PARKINSON-PATIENTEN... .. | 40 |
| ABBILDUNG 4: ENTWICKLUNG DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL BEI IDIOPATHISCHEN PARKINSON-PATIENTEN MIT EINER KOGNITIVEN BEEINTRÄCHTIGUNG IM STUDIENVERLAUF | 61 |
| ABBILDUNG 5: MOCA-TEST..... | 114 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| TABELLE 1: REFERENZWERTE DER EFFEKTSTÄRKEN | 30 |
| TABELLE 2: VERGLEICH DEMOGRAFISCHER DATEN VON HC UND DEN PARKINSON-KOHORTEN | 32 |
| TABELLE 3: VERGLEICH KLINISCHER CHARAKTERISTIKA VON HC UND DEN PARKINSON-KOHORTEN..... | 33 |
| TABELLE 4: VERGLEICH DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL VON HC UND DEN PARKINSON-KOHORTEN | 34 |
| TABELLE 5: KORRELATION VON ALTER MIT DEN LIQUOR-NFL-SPIEGELN..... | 36 |
| TABELLE 6: LINEARE REGRESSIONSANALYSE ALTERSABHÄNGIGER NFL-SPIEGEL IM LIQUOR..... | 38 |
| TABELLE 7: MULTIPLE REGRESSIONSANALYSE FÜR DEN EINFLUSS DES ALTERS, DER ERKRANKUNGSDAUER UND DES GESCHLECHTS AUF DIE NFL-SPIEGEL | 39 |
| TABELLE 8: LINEARE REGRESSIONSANALYSE ALTERSABHÄNGIGER NFL-SPIEGEL IM LIQUOR BEI HC UND PARKINSON-PATIENTEN (IPD + PD _{GBA}) MIT UNTERSCHIEDLICHEM KOGNITIONS-STATUS | 41 |
| TABELLE 9: KORRELATION VON GESCHLECHT, ERKRANKUNGSALTER, ERKRANKUNGSDAUER, H&Y, UPDRS-III, MOCA, BDI-II, ERKRANKUNGSDAUER BIS ZUR KOGNITIVEN BEEINTRÄCHTIGUNG MIT NFL-SPIEGEL IM LIQUOR | 42 |
| TABELLE 10: VERGLEICH DEMOGRAFISCHER DATEN IDIOPATHISCHER PARKINSON-PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM KOGNITIONSSTATUS..... | 44 |
| TABELLE 11: VERGLEICH KLINISCHER CHARAKTERISTIKA IDIOPATHISCHER PARKINSON-PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM KOGNITIONSSTATUS | 46 |
| TABELLE 12: VERGLEICH DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL IDIOPATHISCHER PARKINSON-PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM KOGNITIONSSTATUS..... | 48 |
| TABELLE 13: VERGLEICH VON MÄNNLICHEN UND WEIBLICHEN IDIOPATHISCHEN PARKINSON-PATIENTEN MIT NEUEM KOGNITIVEM DEFIZIT IM STUDIENVERLAUF | 50 |
| TABELLE 14: ÜBERSICHT DER GBA1-MUTATIONS VARIANTEN NACH SCHWEREGRAD | 51 |
| TABELLE 15: VERGLEICH DEMOGRAFISCHER DATEN VON PARKINSON-PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM SCHWEREGRAD DER GBA1-MUTATION | 52 |
| TABELLE 16: VERGLEICH KLINISCHER CHARAKTERISTIKA VON PARKINSON-PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM SCHWEREGRAD DER GBA1-MUTATION..... | 54 |
| TABELLE 17: VERGLEICH DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL VON PARKINSON-PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM SCHWEREGRAD DER GBA1-MUTATION | 55 |

| | |
|---|-----|
| TABELLE 18: VERGLEICH DER KOGNITIVEN BEEINTRÄCHTIGUNG UND DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS VON PARKINSON-PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM SCHWEREGRAD DER GBA1-MUTATION | 56 |
| TABELLE 19: VERGLEICH DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL BEI IDIOPATHISCHEN PARKINSON-PATIENTEN ZU STUDIENBEGINN MIT DEN LIQUOR-NFL-SPIEGELN NACH 2, 4, 6 UND 8 JAHREN IM STUDIENVERLAUF | 57 |
| TABELLE 20: VERGLEICH DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL VON IDIOPATHISCHEN PARKINSON-PATIENTEN DER ZEITPUNKTE NACH 2, 4, 6 UND 8 JAHREN UNTEREINANDER | 58 |
| TABELLE 21: VERGLEICH DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL DER KONTROLLGRUPPE ZU STUDIENBEGINN MIT LIQUOR-NFL-SPIEGELN NACH 2, 4, 6 UND 8 JAHREN IM STUDIENVERLAUF | 59 |
| TABELLE 22: VERGLEICH DES MITTLEREN JÄHRLICHEN ANSTIEGS DER LIQUOR-NFL-SPIEGEL BIS ZUR KOGNITIVEN BEEINTRÄCHTIGUNG BEI PARKINSON-PATIENTEN MIT NEUEM KOGNITIVEM DEFIZIT IM STUDIENVERLAUF UND DES ANSTIEGS IM GESAMTZEITRAUM BEI KOGNITIV UNBEEINTRÄCHTIGTEN PARKINSON-PATIENTEN..... | 60 |
| TABELLE 23: VERGLEICH MITTLERER LIQUOR-NFL-SPIEGEL VON IDIOPATHISCHEN PARKINSON-PATIENTEN 8, 6, 4 UND 2 JAHRE VOR DEM KONVERSIONS-EREIGNIS ZUR KOGNITIVEN BEEINTRÄCHTIGUNG | 60 |
| TABELLE 24: MODIFIZIERTE STADIEN EINTEILUNG NACH HOEHN UND YAHR..... | 115 |

1 Einleitung

Laut Statistischem Bundesamt steigt das Durchschnittsalter der Gesellschaft im Rahmen des demografischen Wandels stetig. Zwischen 1990 und 2018 stieg die Anzahl von Menschen über 67 Jahren um 54 % - von 10,4 Millionen auf 15,9 Millionen. Voraussichtlich wird die Zahl der über 67-Jährigen im Jahr 2040 mindestens 21 Millionen betragen (Homepage Statistisches Bundesamt, Zugriff: 14.06.2021). Mit höherem Alter steigt auch die Inzidenz von neurodegenerativen Erkrankungen (Hou et al., 2019). Nach Alzheimer handelt es sich bei Morbus Parkinson um die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit (McGregor and Nelson, 2019, Dung and Thao, 2018). Dabei beträgt die Prävalenz 1-2 % der weltweiten Bevölkerung (Mak and Wong-Yu, 2019). Die jährliche Inzidenz beträgt circa 15 auf 100.000 Einwohner (Tysnes and Storstein, 2017). Die Anzahl der über 50-jährigen Parkinson-Patienten in den 15 bevölkerungsreichsten Ländern wird sich zwischen den Jahren 2005 bis 2030 - demografisch bedingt - mehr als verdoppeln (Dorsey et al., 2007). Im Jahr 2040 wird sie vermutlich auf über 12 Millionen Erkrankte ansteigen und Betroffene, ihre Angehörigen und unser Gesundheitssystem vor große Herausforderungen stellen (Dorsey et al., 2018).

Die erste medizinische Beschreibung der Parkinson-Erkrankung erfolgte bereits im Jahr 1817 durch den englische Arzt James Parkinson in seiner Abhandlung „An Essay on the Shaking Palsy“ (James Parkinson, 2002). Doch auch über 200 Jahre später kann eine vollständige Heilung der Parkinson-Erkrankung bislang nicht erreicht werden (Hou et al., 2019). Es ist deshalb zwingend notwendig, klinische Forschungen zu intensivieren, um Früherkennungsmarker, Verlaufparameter und Therapieansätze zu optimieren.

1.1 Epidemiologie der Parkinson-Erkrankung

Von den weltweit fast 10 Millionen Parkinson-Patienten sind Männer im Verhältnis 2:1 häufiger betroffen als Frauen (Ball et al., 2019, Cerri et al., 2019).

Die hohen Östrogenwerte bei Frauen haben vermutlich einen protektiven Effekt, nicht an Parkinson zu erkranken (Gatto et al., 2014). Die geografisch variable Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung lässt eine multifaktorielle Genese durch Einfluss von Ethnie, Umweltfaktoren, Geschlecht und Alter vermuten (Ball et al., 2019). Der durchschnittliche Erkrankungsbeginn von Morbus Parkinson liegt zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr (Tysnes and Storstein, 2017). Die Parkinson-Erkrankung tritt selten vor dem 50. Lebensjahr auf. Dafür kann ab dem 60. Lebensjahr ein sprunghafter Anstieg beobachtet werden (de Lau and Breteler, 2006).

Risikofaktoren und protektive Effekte der Parkinson-Erkrankung wurden bereits in zahlreichen Arbeiten untersucht. Zu den protektiven Faktoren zählen Kaffee- und Nikotinkonsum, die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika oder Calciumkanalblockern sowie eine moderate sportliche Betätigung (Noyce et al., 2012, Fang et al., 2018). Auch ein erhöhter Harnsäurespiegel, als Antioxidans in Plasma und Liquor, scheint einen neuroprotektiven Effekt zu haben (Crotty et al., 2017). Der Einfluss eines arteriellen Hypertonus wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Forschende sehen in einer Hypertension bei Parkinson-Patienten protektive Eigenschaften, andere ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine Erkrankung (Mazza et al., 2013, Chen et al., 2019). Die größten Risikofaktoren für eine Parkinson-Erkrankung sind ein hohes Lebensalter und eine positive Familienanamnese (Noyce et al., 2012). MPTP - ein akzidentelles Nebenprodukt bei der Heroinherstellung, das bei gesunden jungen Menschen parkinsontypische Symptome hervorrufen kann - lenkte in den 1980er Jahren die Aufmerksamkeit auf die exogenen umweltbezogenen Risikofaktoren (Langston, 2017). So gelten die Exposition gegenüber Pestiziden, Arbeit in der Landwirtschaft und Schädelhirntraumata zudem als Risikofaktor für eine Parkinson-Erkrankung (Noyce et al., 2012). Ein Zinkmangel und hohe Blutspiegel von Mangan, Kupfer und Eisen scheinen Signalwege für Entzündungen und oxidativen Stress zu aktivieren sowie signifikant an der Bildung von Lewy-Körpern beteiligt zu sein (Mezzaroba et al., 2019).

1.2 Pathophysiologie der Parkinson-Erkrankung

1.2.1 Funktioneller Dopamin-Mangel in der Basalganglienschleife

Die Basalganglien sind neuronale Kerngebiete in der Tiefe des Gehirns (Aum and Tierney, 2018). Zu ihnen zählen Striatum, Globus pallidus, Substantia nigra und Nucleus subthalamicus (Martin et al., 2008). Neben der Planung und Kontrolle von Motorik scheinen die Basalganglien auch an Kognition und Affekten beteiligt zu sein (Martin et al., 2008, Bostan et al., 2018).

Bewegungen entstehen durch komplexe Regelkreise der Basalganglienschleifen subkortikaler Kerne (Middleton and Strick, 2000). Durch ein Zusammenspiel von erregenden und inhibierenden Neurotransmittern kommt es zur Planung und Initiierung von Bewegungsabläufen (Lanciego et al., 2012). Eine zentrale Rolle nimmt dabei der Neurotransmitter Dopamin ein, der von dopaminergen Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra (SNc) gebildet wird (Lanciego et al., 2012). Dopamin wirkt motorikfördernd durch die Aktivierung motorikfördernder Fasern und Hemmung des motorikhemmenden Anteils des Striatums (Lanciego et al., 2012, Aum and Tierney, 2018)

Die Ursachen für den Verlust dopaminergener Neurone der SNc scheinen multifaktoriell durch oxidativen Stress, mitochondriale Dysfunktion, Entzündungsprozesse und veränderte Protein-Verarbeitung getriggert zu werden (Dexter and Jenner, 2013). Parkinsontypische Symptome treten ab einer etwa 75-prozentigen Zerstörung dopaminergener Neurone der SNc auf (Finkelstein et al., 2000). Der resultierende intrazerebrale Dopamin-Mangel führt zu einer Hemmung der Disinhibition des Striatums und damit zu einer reduzierten Motorik mit Brady- und Akinese (Galvan and Wichmann, 2008).

1.2.2 Histopathologie

Histopathologisch zeigen sich Aggregate von fehlgefalteten Proteinen (meist α -Synuclein) in Neuronen. Diese sogenannten Lewy-Körper sind das charakteristische Kennzeichen der Parkinson-Erkrankung (Lanciego et al., 2012). Ablagerungen von α -Synuclein treten nicht in allen Bereichen des Gehirns gleichzeitig auf, sondern folgen einem aufsteigenden Schema in sechs Stadien

(Braak et al., 2003). Neuere Studien liefern dabei Beweise für die Hypothese, dass α -Synuclein-Ablagerungen bereits im Darm beginnen und über den Nervus vagus zum Gehirn aufsteigen (Braak et al., 2006, Kim et al., 2019). Die neurotoxischen, fehlgefalteten α -Synuclein-Aggregate scheinen sich prionenartig auszubreiten (Masuda-Suzukake et al., 2013, Woerman et al., 2015, Bengoa-Vergniory et al., 2017). Ihre Akkumulation ist vermutlich die Ursache für die Dysfunktionen des autonomen Nervensystems bei Parkinson-Erkrankten (Palma and Kaufmann, 2018).

1.2.3 Andere involvierte Neurotransmitter

Auch andere intrazerebrale Transmittersysteme können bei der Parkinson-Erkrankung gestört sein (Paredes-Rodriguez et al., 2020, Braak et al., 2003). So lässt sich eine depressive Verstimmung durch die Degeneration serotonerger Neuronen des Raphekerns erklären (Liu et al., 2018). Andere Studien beweisen einen deutlichen Verlust serotonerger Neurone vier Jahre nach der Diagnosestellung, sprechen sich aber gegen eine Korrelation zur Depression aus (Pasquini et al., 2019). Der degenerativ bedingte Acetylcholin-Mangel im Nucleus basalis Meynert trägt vermutlich zur demenziellen Entwicklung im Rahmen der Parkinson-Erkrankung bei und scheint in einem größeren Ausmaß als bei der Alzheimer-Demenz vorzuliegen (Bohnen et al., 2003). Im Nucleus pedunculopontinus kann ein signifikanter Verlust von cholinergen Neuronen im Rahmen des Parkinson-Syndroms beobachtet werden (Jellinger, 1988). Dieser könnte Ursache für das Freezing - ein abruptes Stoppen des Gangs - sein (Xiao et al., 2017).

1.3 Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Die Einteilung von Parkinson-Syndromen kann in vier Gruppen erfolgen. Die Gruppe der idiopathischen Parkinson-Erkrankung umfasst mit 75 % den größten Anteil der Patienten (Oertel et al., 2012). Dabei kann in die drei klinischen Erscheinungsformen akinetisch-rigider, tremor-dominanter oder den Äquivalenz-Typ - eine Mischform der ersten beiden - unterschieden werden (Korchounov et

al., 2004).

Die zweite Gruppe wird durch monogenetische Parkinson-Formen repräsentiert. Mutationen in einem einzelnen Gen können autosomal dominant (u.a. SNCA, GBA1, LRRK2, VPS35) oder autosomal rezessiv (u.a. Parkin, PINK1, DJ-1) vererbte Parkinson-Formen auslösen (Lill and Klein, 2017, Lunati et al., 2018). Diese Gruppe präsentiert sich klinisch und histopathologisch heterogen. Die SNCA-Mutation ist durch einen Erkrankungsbeginn meist vor dem 50. Lebensjahr, mit initial gutem Ansprechen auf Levodopa, rapidem Krankheitsprogress und kognitiven Einschränkungen charakterisiert (Klein and Westenberger, 2012). Patienten mit einer GBA1-Mutation weisen - verglichen mit der idiopathischen Parkinson-Erkrankung - ebenso eine schnellere motorische und kognitive Beeinträchtigung auf (Brockmann et al., 2015). Betroffene mit Mutation in LRRK2 zeigen einen relativ späten Beginn und langsamen Progress (Brockmann et al., 2011a). Bei PARKIN-, PINK1- und DJ1-assoziiertem Parkinson tritt die Symptomatik in der dritten oder vierten Lebensdekade auf, schreitet sehr langsam voran und zeigt kaum eine demenzielle Entwicklung (Klein and Westenberger, 2012).

Die dritte Gruppe stellen atypische Parkinson-Syndrome dar. Hierbei treten im Rahmen komplexer neurodegenerativer Erkrankungen motorische Symptome auf, die sich parkinsontypisch präsentieren. Atypische Parkinson-Syndrome lassen sich - je nach histopathologischem Aggregationsprofil - in Tauopathien (Progressive supranukleäre Blickparese, Corticobasale Degeneration) und Synukleinopathien (Multisystematrophie, Demenz mit Lewy-Körpern) einteilen (Levin et al., 2016). Die Erkrankungen unterscheiden sich in ihrer klinischen Konstellation, wie vertikaler Blickparese und früher posturaler Instabilität bei PSP, Apraxie und Alien-limb-Phänomen bei CBD, autonomer Dysfunktion bei MSA und Demenz bei DLB (Levin et al., 2016).

Die vierte Gruppe fasst das umfangreiche Spektrum der symptomatischen beziehungsweise sekundären Parkinson-Syndrome zusammen. Am häufigsten sind dabei medikamenteninduzierte Formen durch Arzneimittel, die Dopamin-Rezeptoren blockieren oder Dopamin-Speicher entleeren (Reserpin) (Mena and

de Yébenes, 2006). Zu den Dopamin-Rezeptor-Blockern zählen einige Calciumantagonisten, Neuroleptika, Antiemetika oder Antivertiginosa (Mena and de Yébenes, 2006). Dabei kann im Vergleich zur idiopathischen Parkinson-Erkrankung eine meist symmetrische Symptomatik, schlechteres Ansprechen auf Levodopa und Symptomverbesserung nach dem Absetzen der Medikamente beobachtet werden (Mena and de Yébenes, 2006). Auch eine Läsion der Basalganglien entzündlicher, vaskulärer oder posttraumatischer (Boxer-Enzephalopathie) Genese kann für sekundären Parkinsonismus ursächlich sein (Höllerhage, 2019). Der Einfluss von Toxinen wie Mangan, Kupfer, Eisen und Kohlenmonoxid kann ebenfalls schädigend auf die Basalganglien einwirken (Lan et al., 2016, Sun et al., 2018). Ähnliche Effekte wurden auch in Fallberichten für Cyanid, Disulfiram und Methylalkohol beschrieben (Sarıkaya et al., 2006, Rainey, 1977, Indakoetxea et al., 1990). Bei den Stoffwechselerkrankungen kann sich ein bestehender Morbus Wilson mit Tremor, Bradykinese und Muskelsteifigkeit präsentieren (Członkowska et al., 2017). Auch Raumforderungen, wie beispielsweise Hirntumore in den Basalganglien können eine parkinsonähnliche Symptomatik hervorrufen und sollten ausgeschlossen werden (Al-Janabi et al., 2019). Differenzialdiagnostisch sollte ebenso ein Normaldruckhydrozephalus, der sich mit einem verlangsamten, kleinschrittigen Gangbild, Demenz und Harninkontinenz äußert, abgegrenzt werden (Molde et al., 2017).

1.4 Klinisches Erscheinungsbild der Parkinson-Erkrankung

1.4.1 Motorische Symptome

Der typische Parkinson-Patient präsentiert motorisch unilateral betont die klinische Trias mit Bradykinese, einem erhöhten Muskeltonus mit Zahnradphänomen (Rigor) und Ruhetremor von ungefähr 5 Hertz (McGregor and Nelson, 2019). Bradykinese beschreibt dabei nicht nur eine verlangsamte Willkürbewegung, sondern vielmehr die zunehmende Erschöpfung und Abnahme repetitiver Bewegungen von Fingern oder Zehen (Abdo et al., 2010). Der Tremor kann je nach Art der Parkinson-Erkrankung in seiner Ausprägung und Intensität variieren (McGregor and Nelson, 2019). Der typische Pillendreher-

Tremor verschwindet meist bei willkürlicher Bewegung und ist nur in Ruhe zu beobachten (Crawford and Zimmerman, 2011).

Mit voranschreitender Erkrankung treten vermehrt medikamenteninduzierte choreatiforme Dyskinesien auf, die häufig eine Reduktion der Medikation nötig machen und dadurch in unzureichenden On-Zuständen resultieren (Olanow et al., 2009). Dabei beschreibt On einen Parkinson-Patienten 15 Minuten bis 2 Stunden nach der Levodopa-Einnahme mit guter motorischer Funktion und gegebenenfalls den erwähnten Spitzen-Dosis-Dyskinesien (Marsden and Parkes, 1976). Die Off-Zustände sind geprägt von Akinesie, Angst, Schwitzen sowie Verwirrung und können je nach Dosierungsintervall mehrmals täglich auftreten (Marsden and Parkes, 1976).

Charakteristisch ist zudem ein kleinschrittiges, schlurfendes Gangbild mit vermindertem Armschwung und Freezing (Capriotti and Terzakis, 2016). Zusätzlich kommt es im Krankheitsprogress zu einer Störung der Balance, posturaler Instabilität und erhöhter Fallneigung (McGregor and Nelson, 2019). Feinmotorische Fertigkeiten fallen schwerer und die Handschrift verändert sich im Sinne einer Mikrographie (McGregor and Nelson, 2019). Die Lautstärke der Stimme wird leiser, kann kaum noch moduliert werden und es kommt zu Dysarthrie, Dysphagie und Sialorrhoe durch eine reduzierte Schluckfrequenz (Kalia and Lang, 2015). Den motorischen Symptomen scheint eine prodromale Phase mit nicht-motorischen Symptomen voranzugehen (Berg et al., 2015, Reichmann, 2017).

1.4.2 Nicht-motorische Symptome

Schon Autoren wie James Parkinson, Charcot, Gowers, Oppenheim und Wilson bemerkten in ihren Studien Symptome wie Erschöpfung, Delir, kognitiven Abbau und unerklärliche Schmerzen (Garcia-Ruiz et al., 2014). Trotzdem lag der Fokus der Forschung bis vor 20 Jahren hauptsächlich auf den motorischen Symptomen der Parkinson-Erkrankung (Tysnes and Storstein, 2017). Heutzutage sind bei der Parkinson-Erkrankung über 30 verschiedene nicht-motorische Symptome (NMS) bekannt, die nahezu jedes Organsystem betreffen können (Rodríguez-Violante

et al., 2017). Dabei können autonome Dysfunktionen - wie beispielsweise eine Obstipation oder REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) - schon 20 Jahre vor der Entwicklung motorischer Symptome auftreten (Kalia and Lang, 2015). Auch orthostatische Hypotension, Gastroparese, Hyperhidrose, Harnblasen- und sexuelle Funktionsstörungen zählen zu den autonomen Dysfunktionen bei der Parkinson-Erkrankung (Seppi et al., 2011, Palma and Kaufmann, 2018). Das große Spektrum der NMS beinhaltet außerdem Geruchstörungen, plötzliche Tagesschläfrigkeit, Depressionen, Psychosen und Demenz (Kalia and Lang, 2015). Sie resultieren vermutlich aus einem Dopamin-Defizit, Dysfunktion anderer Neurotransmitter wie Noradrenalin, Serotonin, Glutamat, GABA, Acetylcholin und Neuropeptiden oder stellen Medikamenten-Nebenwirkungen dar (Rodríguez-Violante et al., 2017).

Die Anzahl und Ausprägung der NMS steigt mit dem Krankheitsprogress (Chaudhuri and Schapira, 2009). Sie stellen die größte klinische Herausforderung dar. NMS sind oft unterdiagnostiziert und schlecht zu therapieren, haben aber einen starken Einfluss auf die Lebensqualität und Mortalität der Erkrankten (Chaudhuri et al., 2006). Im Fokus steht dabei die Demenz. Sie beeinflusst das Leben der Betroffenen und Angehörigen am stärksten und tritt im Krankheitsverlauf innerhalb von 20 Jahren bei über 80 % der Parkinson-Patienten auf (Hely et al., 2008). Außerdem weisen laut Larsson et al. Patienten mit einer Parkinson-Demenz (PDD) eine dreifach erhöhte Sterblichkeit verglichen mit der Normalbevölkerung auf (Larsson et al., 2018).

1.5 Kognitive Beeinträchtigung und Demenz bei Parkinson

Bereits 25 bis 30 % der nicht dementen Parkinson-Patienten zeigen häufig schon eine milde kognitive Beeinträchtigung (MCI) (Svenningsson et al., 2012). Da diese ein Vorbote der Parkinson-Demenz (PDD) sein kann, gibt es seit 2012 Richtlinien der Movement Disorder Society Task Force, um eine MCI besser diagnostizieren zu können (Litvan et al., 2012).

Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson sind die akinetisch-rigide Form und ein frühes Auftreten von

Halluzinationen (Aarsland et al., 2003). Auch ein hohes Alter, männliches Geschlecht und eine schwere neurologische Beeinträchtigung scheinen das Risiko zu erhöhen (Hughes et al., 2000). Verglichen mit der MCI sind bei der PDD die kognitiven Defizite schwerwiegend genug, um das tägliche Leben - auch unabhängig vom Einfluss der motorischen oder autonomen Parkinson-Symptome - zu beeinträchtigen (Aarsland et al., 2017). Die PDD tritt meist erst 10 bis 20 Jahre nach den motorischen Symptomen auf (Aarsland et al., 2017).

Die am häufigsten beobachteten kognitiven Beeinträchtigungen bei Parkinson-Patienten sind Störungen der Exekutivfunktionen, Beeinträchtigung des Gedächtnis und visuell-räumliche Defizite (Ding et al., 2015). Zum Überbegriff der Exekutivfunktionen zählen Gedächtnisfunktionen wie Planen, Überwachen, kognitive Flexibilität, Unterdrückung von automatischen Antworten, Abrufen aus dem deklarativen Gedächtnis und die Informationsverwaltung im Arbeitsgedächtnis (Ding et al., 2015). Bei Parkinson-Erkrankten ist vor allem das Kurzzeitgedächtnis bei erhaltenem Langzeitgedächtnis beeinträchtigt (Sullivan and Sagar, 1991). Besonders das visuelle Kurzzeitgedächtnis und verbale Lernen scheint im Gegensatz zum nicht betroffenen verbalen Kurzzeitgedächtnis bei Parkinson-Patienten beeinträchtigt zu sein (Bruna et al., 1992). Im prozeduralen Gedächtnis kann im Erkrankungsverlauf von Morbus Parkinson ein Verlust von Automatismen beobachtet werden (Bruna et al., 1992). Studien zeigen, dass auch das Arbeitsgedächtnis bei Parkinson-Patienten beeinträchtigt ist (Ding et al., 2015). Parkinson-Erkrankte weisen außerdem eine gestörte visuelle Wahrnehmung auf (Jones and Donaldson, 1995). Dabei sind vor allem visuell-räumliche Defizite festzustellen. Es wird angenommen, dass sich in der Abnahme der räumlichen Orientierung bei Parkinson-Patienten die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankung widerspiegelt (Raskin et al., 1990). Die kognitiven Dysfunktionen bei Parkinson-Patienten, vor allem exekutive Dysfunktion, werden mit einem dopaminergen Defizit in den striato-frontalen Regelkreisen in Verbindung gebracht (Ibarretxe-Bilbao et al., 2011). Auch Hirnregionen wie die Hirnstammkerne, Limbische Strukturen und Großhirnrinde weisen im Verlauf Lewy-Körper mit α -Synuclein-Aggregaten und folgend degenerative Veränderungen auf. Die daraus resultierende

Beeinträchtigung von noradrenergen, serotonergen und cholinergen Projektionsbahnen kann ebenfalls mit kognitiven Einschränkungen bei Parkinson-Patienten in Verbindung gebracht werden (Sonnen et al., 2010).

Durch strukturelle Bildgebung konnte bei Parkinson-Patienten eine Verkleinerung des Hippocampus und der Amygdala nachgewiesen werden (Ibarretxe-Bilbao et al., 2011). Die Involution des Hippocampus und der parietal-temporalen Hirnrinde sind bei Parkinson-Erkrankten mit kognitiver Beeinträchtigung wie beispielsweise einer Wortgedächtnisstörung assoziiert (Weintraub et al., 2012).

Aus Studien sind die erheblichen negativen Auswirkungen der PDD auf die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit von Betroffenen, die Belastung von Angehörigen und Pflegenden sowie die gesundheitsbezogenen Kosten bekannt (Svenningsson et al., 2012). Allerdings scheint bei Parkinson-Erkrankten der Zeitpunkt, die Geschwindigkeit und der Umfang des kognitiven Abbaus individuell sehr unterschiedlich zu sein, was die Identifizierung und Vorhersage des zukünftigen kognitiven Abbaus in dieser Population essenziell macht (Aarsland et al., 2017).

1.6 Diagnosestellung und Diagnostik bei der Parkinson-Erkrankung

Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine spezifische diagnostische Testmethode für die Parkinson-Erkrankung in Bildgebung oder Labor. Die Diagnose wird in der Regel durch das klinische Erscheinungsbild und eine Symptomverbesserung durch Dopamin-Gaben ex juvantibus gestellt (Ball et al., 2019).

Die ursprünglich 1988 von der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank zusammengestellten klinischen Diagnose-Kriterien für die Parkinson-Erkrankung wurden 2015 durch die Movement Disorder Society Task Force modifiziert (Postuma et al., 2015). Für die Diagnose der Parkinson-Erkrankung sollten eine Bradykinese und mindestens eins der weiteren Kardinalsymptome wie Ruhetremor oder Rigor vertreten sein (Postuma et al., 2015). Auch eine Reihe unterstützender Kriterien wird genannt, wobei das Vorliegen von mindestens

zwei dieser Merkmale für eine definitive Diagnosestellung erforderlich ist (Postuma et al., 2015). Außerdem werden bestimmte absolute Ausschlusskriterien aufgeführt, die eher für ein atypisches oder sekundäres Parkinson-Syndrom sprechen und eine idiopathische Parkinson-Erkrankung ausschließen (Postuma et al., 2015). Merkmale, die gegen eine Parkinson-Erkrankung sprechen, aber nicht ausreichen, um eine wahrscheinliche Parkinson-Erkrankung auszuschließen werden als „red flags“ aufgeführt (Postuma et al., 2015). Ein oder zwei „red flags“ können dabei durch je ein unterstützendes Kriterium ausgeglichen werden (Postuma et al., 2015). In einer Multicenter-Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Diagnose-Kriterien der Movement Disorder Society - im Vergleich zu den Kriterien UK Parkinson's Disease Society Brain Bank - höher war (Postuma et al., 2018). Mit den von der Movement Disorder Society Task Force publizierten Kriterien für die Diagnose einer prodromalen Parkinson-Erkrankung kann für jeden Patienten eine individuelle Erkrankungswahrscheinlichkeit berechnet werden (Berg et al., 2015). Zu diesen Kriterien zählen unter anderem NMS wie RBD, Hyposmie, Depressionen und autonome Dysfunktionen (Rodríguez-Violante et al., 2017).

Eine genetische Testung der zuvor genannten Gene oder anderer seltener Varianten kann bei begründetem Verdacht und frühem Erkrankungsbeginn erfolgen (Ali and Morris, 2015).

Mit einer großen Palette an neuropsychologischen Tests können Parkinson-Patienten auf die unterschiedlichen Aspekte der kognitiven Beeinträchtigung untersucht werden. So können beispielsweise exekutive Dysfunktionen mittels Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test, Turm von London Test oder Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome sensitiv erfasst werden (Ding et al., 2015).

Mit dem Schellong-Test kann schnell und einfach, durch wiederholte Blutdruckmessungen im Liegen und Stehen, auf eine orthostatische Dysfunktion gescreent werden (Nozawa et al., 1996). Durch ein niedriges Evidenzlevel in den bisher durchgeführten Studien gibt es keine Empfehlungen für Untersuchungen

auf andere autonome Dysfunktion (Berardelli et al., 2013).

Eine initiale kraniale Magnetresonanztomografie (cMRT) ist für die Diagnosestellung der Parkinson-Erkrankung notwendig, um differenzialdiagnostisch sekundäre Formen, atypische Parkinson-Syndrome oder einen Normaldruckhydrozephalus auszuschließen (Heim et al., 2017, Mahlkecht et al., 2010). Beim Fehlen dieser Pathologien ist eine cMRT jedoch wenig verlässlich zur Differenzierung. Mittels spezieller cMRT Methoden (volumetric region-of-interest und voxel-based morphometry) können strukturelle Veränderungen kognitiver Dysfunktionen bei Parkinson-Patienten registriert werden (Ibarretxe-Bilbao et al., 2011). Mit funktioneller Bildgebung wie der ¹⁸F-FDG-PET oder der SPECT (Dopamin-Transporter-Szintigrafie) können die mutmaßlichen präsynaptischen Dopamin- und Transporter-Dysfunktionen bestätigt und Differenzialdiagnosen wie medikamenteninduzierte Formen ausgeschlossen werden (Stoessl et al., 2014, Pagano et al., 2016).

Eine potenzielle Hyperechogenität der Substantia nigra kann durch erfahrene Untersucher mittels transkranieller Sonografie über das temporale Knochenfenster dargestellt werden (Tao et al., 2019). Die Differentialdiagnose der Parkinson-Erkrankung zu anderen Bewegungsstörungen kann durch sonografische Eigenschaften wie die Hypoechogenität der Hirnstamm-Mittellinie und Hyperechogenität des Nucleus lentiformis gelingen (Berg et al., 2008). Die transkranielle Sonografie stellt, besonders auch in der Frühphase der Parkinson-Erkrankung, eine nicht invasive und preiswerte Methode dar (Tao et al., 2019).

1.7 Biomarker der Parkinson-Erkrankung

Laut der Biomarkers Definitions Working Group können mit Biomarkern physiologische oder pathologische Prozesse, Arzneimittelwirkungen oder therapeutische Interventionen objektiv gemessen und bewertet werden (2001). Im Rahmen der Parkinson-Erkrankung könnten sie zukünftig zur Prognose bei bestehenden Risikofaktoren, (Früh-) Diagnostik, Progression oder zu Therapieentscheidungen im Sinne der personalisierten Medizin beitragen (Cova and Priori, 2018). Aufgrund des heterogenen Erkrankungsbildes gibt es aktuell

keinen klinischen oder pathologischen Biomarker als Goldstandard bei der Parkinson-Erkrankung (Delenclos et al., 2016). Aktuelle Forschungen versuchen, die Diagnose von Morbus Parkinson durch eine Kombination von klinischen und nicht-klinischen Biomarkern zu verbessern. Aber bisher existiert kein spezifischer diagnostischer Marker (Cova and Priori, 2018).

Aktuell ist α -Synuclein als diagnostischer- oder Progressionsmarker in der klinischen Routine beim individuellen Patienten noch nicht sinnvoll anwendbar (Atik et al., 2016). Studien zu Gesamt- α -Synuclein-Spiegeln im Liquor als Biomarker für Parkinson brachten bisher widersprüchliche Ergebnisse. Einige Forschende fanden im Gruppenvergleich ein leicht vermindertes Gesamt- α -Synuclein bei Parkinson-Patienten (Parnetti et al., 2011). Andere konnten keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe feststellen (Ohrfelt et al., 2009). Im Gegensatz zu den nicht betroffenen monomeren Formen des α -Synucleins scheinen die oligomeren und phosphorylierten Formen bei Parkinson-Erkrankten erhöht zu sein (Atik et al., 2016). Seit etwa vier Jahren existiert ein vielversprechendes, neuartiges Verfahren zum spezifischen Nachweis von fehlgefalteten α -Synuclein-Aggregaten - der α -Synuclein-Seeding-Aggregations-Assay. Dabei wird das im Liquor von Parkinson-Patienten enthaltene, fehlgefaltete oligomere α -Synuclein genutzt, um eine Aggregation des exogen zugeführten monomeren α -Synuclein-Proteins anzuregen (Shahnawaz et al., 2017). In Studien konnte gezeigt werden, dass mittels α -Synuclein-Seeding-Aggregations-Assay eine Parkinson-Erkrankung zuverlässig diagnostiziert werden kann, die Assay-Parameter jedoch nicht mit der Dauer oder dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren (Kang et al., 2019).

Mit einem erhöhten Risiko für kognitive Beeinträchtigung bei Parkinson-Patienten sind außerdem niedrige Beta-Amyloid-42 (A β 42) Konzentrationen im Liquor - ein klassischer Biomarker der Alzheimer-Erkrankung - assoziiert (Shahid et al., 2019). Andere potenzielle Biomarker wie microRNAs und Peptoids sind aktuell Gegenstand weiterer Forschungen (Margis et al., 2011, Yazdani et al., 2016).

1.7.1 Das Neurofilament light chain Protein (NfL)

Neurofilamente sind maßgeblich am Aufbau des Zytoskeletts myelinisierter Axone des Nervensystems beteiligt (Petzold, 2005). Mit ihrem Durchmesser von 10 nm zählen sie zu den Intermediärfilamenten (Fuchs and Cleveland, 1998). Neurofilamente bestehen aus drei Untereinheiten: der leichten (NfL), mittleren (NfM) und schweren (NfH) Kette (Lee and Cleveland, 1996). Durch die ZNS-Spezifität der Neurofilamente können sie als Surrogatmarker für neuroaxonale Schädigung dienen (Petzold, 2005). Von der Extrazellulärflüssigkeit gelangen sie über den Liquor bis ins periphere Blut (Petzold, 2005).

Erhöhte NfL-Spiegel im Liquor können unspezifisch bei einer Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen wie Amyotrophe Lateralsklerose (Lu et al., 2015), Multiple Sklerose (Disanto et al., 2017), Frontotemporale Demenz (Scherling et al., 2014) und atypischen Parkinson-Syndromen (Constantinescu et al., 2010), aber auch nach einem Schlaganfall (Hjalmarsson et al., 2014) oder traumatischer Hirnschädigung (Neselius et al., 2012) beobachtet werden.

Durch die stärkere neuroaxonale Degeneration sind NfL-Spiegel im Serum bei Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom signifikant höher als bei idiopathischen Parkinson-Patienten und können deshalb zu Differentialdiagnostik herangezogen werden (Hansson et al., 2017a, Marques et al., 2019). Eine Korrelation zwischen der Höhe der NfL-Spiegel im Serum und der Erkrankungsschwere konnte für atypische Parkinson-Syndrome bereits gezeigt werden (Marques et al., 2019). Bei idiopathischen Parkinson-Patienten korreliert eine erhöhte Konzentration an Neurofilamenten im Serum mit dem Alter und der Dauer der Erkrankung (Su et al., 2012). Mit zunehmender Schwere der Parkinson-Erkrankung und Fortschreiten der motorischen und kognitiven Beeinträchtigung steigen die NfL-Spiegel im Serum an (Lin et al., 2019). Die Kombination aus hohen NfL-Spiegeln, niedrigem A β 1-42 und hohem hFABP (kardiales Fettsäurebindungsprotein) konnte als Risikofaktor für die Entwicklung einer PDD beobachtet werden (Bäckström et al., 2015).

1.8 Therapie der Parkinson-Erkrankung

Eine kurative oder verlaufsmodifizierende Behandlung der Parkinson-Erkrankung existiert aktuell nicht. Derzeit besteht die Therapie rein aus der medikamentösen oder chirurgischen Symptomkontrolle (Cova and Priori, 2018).

Es gibt diverse Optionen zur medikamentösen Behandlung von motorischen Symptomen, die hauptsächlich auf Dopamin basieren (Armstrong and Okun, 2020). Es können unter anderem Levodopa-Präparate, Dopamin-Agonisten und Monoaminoxidase-B-Hemmer eingesetzt werden (Fox et al., 2018). Obwohl noch vor einigen Jahren Levodopa in der frühen Parkinson-Behandlung vermieden wurde, unterstützen neuere Studien diesen Ansatz nicht mehr (Espay and Lang, 2017). Gemeinsam mit dem Patienten sollte - nach Abwägung von Nutzen und Risiken - eine Entscheidung über die geeignete Strategie für den Beginn der Behandlung getroffen werden (Armstrong and Okun, 2020). Der Einsatz von Levodopa führt zu mehr funktionellen Verbesserungen, birgt aber - insbesondere bei höheren Dosen - ein erhöhtes Dyskinesie-Risiko (Turcano et al., 2018). Monoaminoxidase-B-Hemmer sind etwas weniger potent, haben dafür aber weniger Nebenwirkungen und können gut in der Frühphase der Erkrankung eingesetzt werden (Ives et al., 2004). Monoaminoxidase-B- und Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer blockieren Enzyme, die Dopamin abbauen und verlängern damit die Wirkung von Levodopa (Armstrong and Okun, 2020). Dopamin-Agonisten wie Ropinirol, Pramipexol und Rotigotin ahmen den endogenen Neurotransmitter Dopamin nach und stimulieren die Dopamin-Rezeptoren direkt (Stocchi et al., 2016). Sie sind mit einem geringeren Dyskinesie-Risiko verbunden, weisen jedoch eine hohe Rate von Nebenwirkungen in Form von Impulskontrollstörungen wie Spielsucht, Hypersexualität und Essattacken auf (Gray et al., 2014). Auch treten häufig typisch dopaminerge Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Schläfrigkeit auf (Borovac, 2016).

Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung kommt es immer häufiger zu Komplikationen mit zunehmenden Dyskinesien und On-Off-Fluktuationen (Reichmann, 2016). In diesem Fall kann mittels Apomorphin-Pumpe ein

kontinuierlicher Dopamin-Ersatz erfolgen. Dieser sollte jedoch zurückhaltend bei Parkinson-Patienten mit Halluzinationen und Psychosen eingesetzt werden (Reichmann, 2016). Bei Parkinson-Erkrankten mit kognitiven Beeinträchtigungen sollten Duodopa-Pumpen (Levodopa/ Cabidopa-Monohydrat) bevorzugt werden (Reichmann, 2016). Eine Off-label-Therapie mit N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten wie Amantadin scheint Levodopa-induzierte Dyskinesien zu reduzieren, ohne die Wirkung von Levodopa zu beeinträchtigen (Fox et al., 2018).

Letztendlich besteht die Therapie bei den meisten Parkinson-Patienten aus einer Kombination von mehreren Medikamentenklassen. Somit können die komplementären Vorteile genutzt, gleichzeitig hohe Medikamentendosen vermieden und damit dosisabhängige, unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden (Armstrong and Okun, 2020). Zusätzlich lassen sich motorische Fähigkeiten und funktionelle Mobilität der Parkinson-Erkrankten durch Ergo- und Physiotherapie positiv beeinflussen (Mak and Wong-Yu, 2019).

Das umfangreiche Spektrum der nicht-motorischen Symptome stellt in der Behandlung eine große Herausforderung dar (Seppi et al., 2011). Studien konnten zeigen, dass Pramipexol bei depressiven Symptomen, Clozapin bei Psychosen oder Rivastigmin zur Behandlung von Demenz effektiv eingesetzt werden können (Seppi et al., 2011). Eine Sialorrhoe kann gut durch die Injektion von Botulinum-Toxin in die Speicheldrüsen behandelt werden (Seppi et al., 2011). Vermutlich können supportiv auch Nortyptilin oder Desipramin bei Depressionen und Magrocol bei Obstipation effektiv zur Therapie eingesetzt werden (Seppi et al., 2011). Für andere Medikamentenklassen, Interventionen und eine effektive Therapie der anderen oben genannten NMS konnten keine gesicherten Erfolge gezeigt werden (Seppi et al., 2011). Allerdings scheinen sich autonome und kognitive Dysfunktionen, sowie Schlafstörungen nebenwirkungsarm durch moderate sportliche Aktivität zu bessern (Amara and Memon, 2018). Die Behandlung der PDD erfolgt mit Cholinesteraseinhibitoren, Memantin oder Rivastigmin und nicht-medikamentösen Strategien, die alle nur schwache

Auswirkungen auf die Symptomatik haben (Meng et al., 2019, Jellinger, 2018). Eine krankheitsmodifizierende Therapie gibt es bisher noch nicht (Jellinger, 2018).

Eine chirurgische Therapieoption im fortgeschrittenen Krankheitsstadium stellt die Tiefenhirnstimulation (DBS) dar. Diese wird beim Versagen der medikamentösen Therapie in Form von schweren motorischen Fluktuationen und Dyskinesien, einem medikamentös nicht supprimierbarem Tremor, schmerzhaften Dystonien und vermehrten medikamentösen Nebenwirkungen wie Psychosen oder Erbrechen angeboten (Yamada, 2012). Bei der DBS wird ein Impulsgenerator beidseitig in ein spezifisches intrazerebrales Kerngebiet implantiert (Okun, 2012). Die Stimulation mittels individualisierbarer Hochfrequenzimpulse soll abnormale Aktivitäten bestimmter Hirnregionen unterdrücken (Aum and Tierney, 2018). Dabei werden bei Parkinson-Patienten Elektroden in den Nucleus subthalamicus (STN) oder Globus pallidus internus (GPi) implantiert (Olanow et al., 2009). Experimentell wird durch eine Stimulation im Nucleus pedunculopontinus (PPN) versucht, Gangbild und Körperhaltung von Parkinson-Patienten zu verbessern (Aum and Tierney, 2018). Auch bei der DBS kann es zu Nebenwirkungen wie Bewegungsstörungen, Müdigkeit oder affektiven Störungen im Sinne einer Depression oder Suizidgedanken kommen (Zarzycki and Domitrz, 2020). Bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen und Depressionen sollte die DBS zurückhaltend eingesetzt werden (Reichmann, 2016).

Kausale Therapieansätze werden bisher nur experimentell untersucht. Eine Möglichkeit wäre es, durch spezifische monoklonale Antikörper den Aggregationsprozess von α -Synuclein zu beeinflussen oder zu verhindern, um so die Menge an α -Synuclein-Aggregaten zu reduzieren (Näsström et al., 2011). Ebenso wird an einer passiven oder aktiven Immunisierung gegen extrazelluläres α -Synuclein, Protofibrillen oder Oligomere geforscht (Bae et al., 2012, Lindström et al., 2014, Spencer et al., 2016, Mandler et al., 2014, Elkouzi et al., 2019).

1.9 Fragestellungen und Ziele

Unter den diversen Biomarkern für die Parkinson-Erkrankung ist α -Synuclein wahrscheinlich der krankheitsspezifischste. Allerdings konnte in Studien nur eine schwache Korrelation von phosphoryliertem α -Synuclein (PS-129) im Liquor und dem Schweregrad der Parkinson-Erkrankung gefunden werden (Wang et al., 2012). Forschenden zufolge ist auch heutzutage die diagnostische Leistung von α -Synucleinarten im Liquor noch nicht ausreichend, um sie in der klinischen Praxis zu implementieren (Eusebi et al., 2017). NfL hingegen ist zwar unspezifisch für neuroaxonale Schädigung, steigt aber mit zunehmender Intensität des axonalen Schadens an (Gaetani et al., 2019). Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass NfL als Marker für den Krankheitsverlauf neurodegenerativer Erkrankungen und das Ansprechen auf Behandlung dienen kann (Bacioglu et al., 2016). Zu Diskussion steht, ob dieses Konzept auch auf den Menschen übertragbar ist. In der vorliegenden Arbeit soll die Rolle von NfL als Marker für Demenz bei Parkinson-Patienten näher untersucht werden.

Folgende Fragen leiten sich daraus ab:

1. Kann ein Zusammenhang zwischen der Höhe von Liquor-NfL-Spiegeln und dem Alter bei Parkinson-Patienten und Personen der Kontrollgruppe (HC) beobachtet werden?
2. Können Parkinson-Patienten und Personen der Kontrollgruppe (HC) anhand ihrer NfL-Spiegel im Liquor unterschieden werden?
3. Gibt es einen Unterschied in der Höhe der Liquor-NfL-Spiegel zwischen kognitiv unbeeinträchtigten idiopathischen Parkinson-Patienten und denen, die im Studienverlauf ein kognitives Defizit entwickelten?
4. Hat der Schweregrad der GBA1-Mutation bei Parkinson-Patienten einen Einfluss auf die Liquor-NfL-Spiegel?
5. Sind motorische oder kognitive Erkrankungsmeilensteine bei Parkinson-Patienten mit einem NfL-Anstieg im Liquor assoziiert?
6. Kann ein zeitlicher Zusammenhang im Auftreten eines Liquor-NfL-Anstiegs und dem Beginn der kognitiven Verschlechterung beobachtet werden?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Rekrutierung von rund 2500 Parkinson-Patienten erfolgte zwischen 2005 und 2019 aus der Parkinson-Ambulanz und/oder der neurodegenerativen Station der Neurologie am Universitätsklinikum Tübingen (TUEPAC) (Lerche et al., 2020a). Davon stimmten 462 der relevanten Versuchspersonen einer Lumbalpunktion zu. Insgesamt stand der Liquor von 371 idiopathischen und 91 Parkinson-Patienten mit GBA1-Mutationen für die NfL-Analyse zur Verfügung. Die Kohorte der genetisch Parkinson-Erkrankten bestand aus 49 Parkinson-Patienten mit einer genetischen Risikovariante ($PD_{GBA_risikoarm}$), 20 Parkinson-Patienten mit milden Mutationen (PD_{GBA_mild}) sowie 22 Parkinson-Patienten bei denen eine schwere GBA1-Mutation (PD_{GBA_schwer}) gefunden wurde. Als Kontrollgruppe dienten Ehepartner der Versuchspersonen und Freiwillige, die durch Zeitungsannoncen rekrutiert worden waren (HC; n = 70) (Lerche et al., 2020a). Neurodegenerative Erkrankungen wurden bei Teilnehmenden in der Kontrollgruppe ausgeschlossen. Das Ergebnis der ersten NfL-Messung im Liquor wurde als Ausgangswert für die longitudinalen Berechnungen definiert (Lerche et al., 2020a). Die klinischen Längsschnittbeurteilungen erfolgten anschließend in einem zweijährigen Intervall für jeweils: iPD: 48 Monate; $PD_{GBA_risikoarm}$: 42 Monate; PD_{GBA_mild} : 46 Monate; PD_{GBA_schwer} : 44 Monate (Lerche et al., 2020a). Dabei stimmten 92 Parkinson-Patienten einer wiederholten Lumbalpunktion mit NfL-Messung nach 2 Jahren, 74 Parkinson-Patienten nach 4 Jahren, 32 Parkinson-Patienten nach 6 Jahren und 12 Parkinson-Patienten nach 8 Jahren zu (Lerche et al., 2020a). In der Kontrollgruppe konnte bei 4 Personen nach 2 Jahren, 2 Personen nach 4 Jahren, 4 Personen nach 6 Jahren sowie einer Person nach 8 Jahren eine wiederholte Liquor-NfL-Bestimmung erfolgen.

2.1.2 Votum der Ethikkommission und Patenteneinwilligung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Tübingen, Deutschland; 26/2007BO1, 404/2010BO1, 199/2011BO1, 702/2013BO1). Die Teilnehmenden erteilten ihre schriftliche Einwilligung.

2.2 Durchführung

2.2.1 Klinische Untersuchung

Alle Teilnehmenden wurden von einem auf Bewegungsstörungen spezialisierten Neurologen untersucht (Lerche et al., 2020a). Die Diagnosestellung der Parkinson-Erkrankung erfolgte anhand der Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Gibb and Lees, 1988). Keiner der eingeschlossenen Parkinson-Patienten zeigte im Verlauf Symptome, die auf ein atypisches Parkinson-Syndrom hindeuteten (Lerche et al., 2020a). Alle Parkinson-Patienten wurden im dopaminergen On-Zustand untersucht (Lerche et al., 2020a).

Anamnestisch wurden demografische Daten wie das Alter der Teilnehmenden, der Erkrankungsbeginn und betroffene Familienmitglieder erhoben. Nicht-motorische Symptome wie das Auftreten von REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Impulskontrollstörungen und Stürze in der Vergangenheit wurden ebenfalls erfasst.

Der Schweregrad der motorischen Symptome wurde anhand des Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) beurteilt (Lerche et al., 2020a). In Studien konnte gezeigt werden, dass die UPDRS eine valide und zuverlässige Skala für die Beurteilung der Beeinträchtigung und Behinderung bei Parkinson-Patienten ist (Ramaker et al., 2002). Die Werte für die UPDRS-III können von 0 bis 108 reichen, wobei ein höherer Wert auf einen motorisch schlechteren Zustand hinweist (Deuschl et al., 2006). Im Jahr 2001 wurde die UPDRS durch die Movement Disorder Society (MDS) weiter verbessert. Aus diesem Grund wurde die MDS-UPDRS entwickelt, die eine Anpassung an die

aktuellen wissenschaftlichen Entwicklungen darstellt (2003, Goetz et al., 2008). Die Beurteilung der Parkinson-Patienten erfolgte zwischen 2006 bis 2008 nach der alten Version der UPDRS und ab 2009 nach der MDS-UPDRS (Lerche et al., 2020a). In der MDS-UPDRS wurde das ursprüngliche Design mit vier Komponenten (Teile I-IV) beibehalten. Der Schwerpunkt eines jeden Teiles wurde jedoch verändert und die Datenerfassungsmethodik modifiziert (Goetz et al., 2008). Der erste Teil beurteilt nicht-motorische Erfahrungen des täglichen Lebens und Teil II die motorischen Erfahrungen des täglichen Lebens. Teil III wurde als motorische Untersuchung beibehalten und der vierte Teil befasst sich mit den motorischen Komplikationen (Goetz et al., 2008). Die MDS-UPDRS beinhaltet 65 abgefragte Elemente und ist damit etwas umfangreicher als die ältere Version der UPDRS mit 55 Elementen (Goetz et al., 2008). In der MDS-UPDRS gibt es 48 Elemente mit fünf Antwortmöglichkeiten, wobei 0 bis 4 Punkte für: 0 = normal, 1 = leicht, 2 = mild, 3 = mäßig und 4 = schwer vergeben werden können. Weitere sieben Fragen können mit Ja oder Nein beantwortet werden. Bei positiver Antwort wird jeweils ein Punkt vergeben (Goetz et al., 2008). Der Teil III der MDS-UPDRS beinhaltet 33 abgefragte Elemente und kann die maximale Punktzahl von 132 Punkten erreichen (Goetz et al., 2008). Studien zufolge korrelieren vor allem die Ergebnisse von Teil III der UPDRS stark mit denen der MDS-UPDRS ($r = 0,96$), sodass die Ergebnisse beider Skalen vergleichbar sind (Goetz et al., 2008).

Die Kategorisierung des Krankheitsstadiums erfolgte anhand der modifizierten Hoehn-und-Yahr-Skala (H&Y) (Lerche et al., 2020a). Die H&Y-Skala wurde in den 1960er Jahren zur deskriptiven Klassifizierung mit fünf Punkten konzipiert und bildet das aktuelle Funktionsniveau der Parkinson-Patienten ab (Goetz et al., 2004). Die zunehmenden motorischen Beeinträchtigungen bei Parkinson-Patienten lassen sich zunächst von einer einseitigen (Stadium 1) über eine beidseitige Erkrankung (Stadium 2) ohne Gleichgewichtsprobleme erfassen. Diese reicht weiter über das Auftreten einer Haltungsinstabilität (Stadium 3), dem Verlust der körperlichen Unabhängigkeit (Stadium 4) bis hin zur Rollstuhlspflichtigkeit oder Bettlägerigkeit (Stadium 5) (Goetz et al., 2004). Für

Forschungszwecke wurde die Skala in den 1990er Jahren um 0,5er-Schritte modifiziert (Jankovic et al., 1990). So wurden das Stadium der einseitigen Erkrankung mit axialer Beteiligung (Stadium 1,5) und das der beidseitigen Erkrankung mit beginnender Gleichgewichtsstörung (Stadium 2,5) ergänzt (Goetz et al., 2004).

Die kognitive Funktion der Teilnehmenden wurde mit dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) und/oder dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA) getestet (Lerche et al., 2020a). Der MMST ist in zwei Abschnitte unterteilt. Dabei testet der erste Teil Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit mit einer maximalen Punktzahl von 21 Punkten (Folstein et al., 1975). Der zweite Abschnitt prüft die Fähigkeit Namen zu nennen, mündlichen und schriftlichen Aufforderungen zu folgen sowie parallel einen Satz zu schreiben und Figuren zu kopieren (Folstein et al., 1975). Die maximale Punktzahl für diesen Teil liegt bei neun. Teilnehmende mit einer starken Sehbehinderung können in Teil II aufgrund des Schreibens und Lesens zusätzliche Schwierigkeiten haben, die bei der Bewertung Berücksichtigung finden (Folstein et al., 1975). Die maximale Punktzahl des MMST beträgt 30 (Folstein et al., 1975). Eine Schwäche des MMST liegt allerdings in der sensitiven Früherkennen einer beginnenden Demenz bei Parkinson-Patienten (Hoops et al., 2009). Der MoCA wurde als Untersuchungsinstrument für Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen entwickelt, bei denen der MMST im Normbereich liegen würde (Nasreddine et al., 2005). Im MoCA werden die sieben Teilbereiche: visuell-räumliche/exekutive Funktionen, Benennung, Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis, Abstraktion und Orientierung bewertet (Hoops et al., 2009). Ein Zusatzpunkt wird bei einer Ausbildungszeit von ≤ 12 Jahre vergeben, um Bildungseffekte zu korrigieren (Hoops et al., 2009). Die maximale Punktzahl des MoCA beträgt 30. Es konnte eine hohe Korrelation zwischen dem MoCA und MMST gezeigt werden (Nasreddine et al., 2005). Da der MoCA erst ab 2009 zur Verfügung stand, wurden alle zuvor erhaltenen MMST-Ergebnisse nach den veröffentlichten Algorithmen und Konversationstabellen in MoCA-äquivalente Punktezahlen umgerechnet (Bergeron et al., 2017). Eine kognitive

Beeinträchtigung wurde nach den jeweils gültigen Kriterien des DSM-IV (2003 - 2013) oder DSM-V (2013 - 2019) (Sachs-Ericsson and Blazer, 2015) und/oder einem MoCA Ergebnis ≤ 25 - dem Punktwert der besten Balance zwischen Sensitivität und Spezifität - definiert (Nasreddine et al., 2005).

Affektive Einschränkungen wurden anhand des Beck'schen-Depressions-Inventars-II (BDI-II) bewertet (Lerche et al., 2020a). Das erstmalig 1961 von Beck et al. publizierte Selbstbeurteilungsinstrument zur Messung der Depressions-schwere (BDI-I) wurde seitdem zweimalig revidiert (Wang and Gorenstein, 2013, Beck et al., 1961). Eine Anpassung erfolgte 1978 zum BDI-IA und 1996 zum BDI-II (Wang and Gorenstein, 2013, Beck et al., 1996). Der aktualisierte BDI-II umfasst 21 vierstufige Elemente zu psychologischen und somatischen Manifestationen einer Depression (Kühner et al., 2007). Diese werden in Anlehnung an Diagnosekriterien einer Depression aus dem DSM-IV in Bezug auf die letzten zwei Wochen beurteilt (Kühner et al., 2007, Wang and Gorenstein, 2013). Die BDI-II Cut-off-Werte 0 – 13 Punkte zeigen keine oder nur eine minimale, 14 – 19 Punkte bereits eine milde depressive Symptomatik an (Beck et al., 1996). Ein Ergebnis von 20 – 28 Punkten deutet auf moderate und 29 – 63 Punkte auf schwere depressive Symptome hin (Beck et al., 1996). Falls bei Teilnehmenden nur der BDI-I erhoben wurde, wurden die Ergebnisse in einen BDI-II Wert überführt. Beide Tests zeigen eine hohe Korrelation miteinander.

Eine Testung des Geruchssinnes erfolgte mit dem Sniffin' Sticks 12-Identifikations-Test (SIT-12). Eine aktuell oder länger bestehende Erkältungskrankheit wurde anamnestisch erfasst, da diese das Geruchsvermögen beeinträchtigen kann (de Haro-Licer et al., 2013).

2.2.2 Entnahme der Liquor-Proben

Ein Arzt führte die Lumbalpunktionen der Teilnehmenden jeweils zwischen 9:00 und 13:00 Uhr durch (Lerche et al., 2020a). Ein Teil der Liquor-Proben wurde für

die Routine Diagnostik ins Zentrallabor gebracht. Ein weiteres Liquor-Röhrchen wurde für die Bestimmung von NfL direkt in das Neurologische Labor des Universitätsklinikums Tübingen sowie ein weiterer Teil der Liquor-Proben ins Hertie-Institut für klinische Hirnforschung gebracht und dort innerhalb von 60 Minuten zentrifugiert und spätestens 90 Minuten nach der Entnahme bei -80 °C eingefroren (Lerche et al., 2020a). Routinediagnostisch auffällige Proben mit einer Leukozytenzahl > 6 Zellen/ μ l oder Immunglobulin Subtyp G Index > 0,7 wurden von der Studie ausgeschlossen (Lerche et al., 2020a).

2.3 Analyse der Proben

2.3.1 Messung von NfL im Liquor

Die NfL-Spiegel im Liquor wurden mittels NF-light ELISA der Firma Uman Diagnostics bestimmt (Lerche et al., 2020a). Dabei handelt es sich um einen enzymatischen Immunassay zur quantitativen Bestimmung von NfL in humanem Liquor. Für die Bestimmung werden zwei hochspezifische, monoklonale Antikörper eingesetzt (Norgren et al., 2002). Die ELISA-Platte ist mit einem monoklonalen Antikörper beschichtet, der NfL aus der Probe binden kann (Aydin, 2015). Die Erkennung erfolgt mit einem zweiten spezifischen, enzymmarkierten monoklonalen Antikörper, der an den ersten Komplex bindet (Aydin, 2015). Beim Nachweis entsteht durch eine enzymatische Reaktion nach Zugabe eines farblosen Substrats ein farbiges Produkt, das photometrisch gemessen werden kann und der NfL-Konzentration in der Probe entspricht. Da sich das nachzuweisende Protein zwischen zwei Antikörpermolekülen befindet, wird diese Methode als Sandwich-ELISA bezeichnet (Aydin, 2015). Studien zufolge ist ein Sandwich-ELISA zwei- bis fünffach sensitiver als andere ELISA-Methoden (Aydin, 2015).

Für die Bestimmung werden die raumtemperierten Proben zunächst zu gleichen Teilen (1:1) mit dem Verdünnungspuffer aus dem Testkit verdünnt. Der NfL-Standard wird - den Firmenangaben entsprechend - mit Verdünnungspuffer aufgelöst. Aus der Stammlösung werden die Proben für die Standardkurve

verdünnt, die in sechs Punkten den Bereich von 100 bis 10.000 pg/ml abdeckt.

Vor dem Auftragen der Proben wird die ELISA-Platte mit den gebundenen Antikörpern zunächst dreimalig mit Waschpuffer vorgewaschen und ausgeklopft. Anschließend werden je 100 µl der Patientenproben, der Proben für die Standardkurve und zwei Qualitätskontrollproben (hoch und niedrig) mit einem definierten NfL-Wert aufgetragen und die Platte eine Stunde bei Raumtemperatur auf dem Orbitalschüttler (800 rpm) inkubiert. Danach werden die Proben durch Ausklopfen entfernt und die Platte erneut dreimalig gewaschen. Im nächsten Schritt wird je 100 µl/Well des Tracer-Antikörpers (Biotin anti NfL mAb) auf die ELISA-Platte aufgetragen und weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur auf dem Orbitalschüttler inkubiert. Nach erneutem Ausklopfen der Tracer-Lösung und dreimaligem Waschen werden je 100 µl/Well der Konjugat-Lösung (Streptavidin-HRP Konjugat) für 30 Minuten bei Raumtemperatur auf dem Orbitalschüttler inkubiert. Durch wiederholtes Ausklopfen wird die Konjugat-Lösung entfernt und erneut dreimalig gewaschen. Anschließend folgt die Inkubation mit je 100 µl/Well TMB-Substratlösung (Tetramethylbenzidine) für 15 Minuten bei Raumtemperatur auf dem Orbitalschüttler (800 rpm). TMB wird vom zuvor inkubierten Enzym umgesetzt und es kann ein blauer Farbumschlag unterschiedlicher Intensität beobachtet werden. Die Reaktion wird mittels 50 µl Stopplösung (8-prozentiger Schwefelsäure) abgestoppt, was zu einem gelben Farbumschlag führt.

Mittels Photospektrometrie (Sunrise READER TECAN) wird anschließend die Extinktion bei einer Wellenlänge von 450 nm bestimmt. Störartefakte nicht abgestoppeter Lösung werden bei einer Referenzwellenlänge von 620 nm gemessen. Diese werden anschließend von der optischen Dichte der Rohdaten abgezogen und ergeben einen Differenzwert. Die NfL-Konzentration der Proben wird in Bezug auf die mitgeführte Standardkurve mit der 4-Parameter Marquardt Transformation berechnet (Magellan™ der Firma TECAN).

Die Spezifität des NfL-Tests wird vom Hersteller mit 95,1 bis 103 % angegeben (NF-light* ELISA, Uman Diagnostics; Version 2019-02). Die Intra-Assay-Abweichungskoeffizienten lagen unter 15 % (Lerche et al., 2020a). Alle

Messungen erfolgten durch staatlich geprüfte, medizinisch-technische Laborassistenten, die gegenüber den klinischen Daten verblindet waren (Lerche et al., 2020a).

Die hausinternen Normwerte des Universitätsklinikum Tübingen für NfL bei gesunden Individuen weisen eine altersabhängige Spanne von 100 bis 1472 pg/ml auf. Dabei sollten die NfL-Spiegel unter 30-Jähriger kleiner 391 pg/ml sein und bei 30- bis 39-Jährigen unter 505 pg/ml liegen. Gesunde Personen zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr dürfen Liquor-NfL-Spiegel unter 847 mg/pg aufweisen. Die Liquor-NfL-Spiegel von 60- bis 80-Jährigen sollten unter 1472 pg/ml liegen. Dieser Grenzwert sollte auch von über 80-jährigen gesunden Personen nicht überschritten werden.

2.3.2 Genetische Analysen

Die DNA für genetische Analyse wurde mittels Fällungsreaktion aus EDTA-Blut extrahiert und bei 4 °C gelagert (Lerche et al., 2020a). Mittels Neurochip-Assay wurde nach parkinson-assoziierten genetischen Mutationen gesucht (Lerche et al., 2020a, Blauwendraat et al., 2017). Parkinson-Erkrankte, die Träger von Mutationen in den Genen LRRK2, PRKN, PINK1 und DJ1 waren, wurden von den Analysen ausgeschlossen. Die gefundenen Mutationen im GBA1-Gen wurden anschließend mittels Sanger Sequenzierung bestätigt (Lerche et al., 2020a, Sanger et al., 1977). Eine GBA1-Subgruppen-Klassifikation wurde anhand der bekannten Mutationsschweregrade für Parkinson vorgenommen (Lerche et al., 2020b). Die Mutations-Varianten p.E326K und p.T369M wurden in die Analysen eingeschlossen (Lerche et al., 2020a). In Studien konnte gezeigt werden, dass diese - für die Gaucher-Krankheit irrelevanten Mutationen - nachweislich das Risiko für eine Parkinson-Erkrankung erhöhen (Mallett et al., 2016).

2.4 Auswertung der Akten

Retrospektiv ergänzten zwei Promovendinnen aus Patientenakten der Jahre 2005 bis 2018 den klinischen Befund im Längsschnitt von 3675 Parkinson-Patienten in einer standardisierten Datenbank. Darin erfolgte die Erfassung von Erkrankungszeitpunkt, Erkrankungsalter und betroffener Familienmitglieder. Ebenso wurden anamnestische REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Impulskontrollstörungen, Sturzereignisse und eine potenzielle Tiefenhirnstimulation erfasst. Die klinische Untersuchung der Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt wurde nach H&Y klassifiziert und die Ergebnisse von (MDS)-UPDRS-III, MMST/MoCA sowie BDI-II und Geruchstörungen erfasst. Die Ergebnisse der gesammelten Liquor-NfL-Proben von 14 Jahren konnten dadurch dem klinischen Verlauf der Parkinson-Erkrankten zugeordnet werden.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS in der Version 26.0 durchgeführt.

Zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte eine Analyse der demografischen Daten, klinischen Charakteristika und Liquor-NfL-Spiegel. Dabei wurde zunächst die Kontrollgruppe (HC) mit idiopathischen Parkinson-Patienten (iPD) und Parkinson-Patienten mit GBA1-Mutationen (PD_{GBA}) verglichen. Für Vergleiche von dichotomen Variablen zwischen den Kohorten wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt, da die erwarteten Zellhäufigkeiten stets größer 5 waren. Zu den dichotomen Variablen zählen Geschlecht, kognitive Beeinträchtigung zu Studienbeginn und ihr Neuauftritt im Verlauf. Die demografischen Daten wie Alter, Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) zwischen den Kohorten verglichen. Als Post-hoc-Test wurde aufgrund des closed-testing-principle der LSD (Least Significant Difference) verwendet. Die Homogenität der Varianzen wurde dabei mit dem Levene-Test überprüft. Falls keine homogene Varianz angenommen werden konnte ($p < 0,05$) wurde die Welch-ANOVA interpretiert, da diese in dem Fall als robuster gilt (Levy, 1978). Bei Anwendung der Welch-ANOVA wurde Games-

Howell als Post-hoc-Test durchgeführt. Um die Beobachtungszeiträume nach der ersten Liquor-NfL-Messung zwischen den Kohorten zu vergleichen, wurde ebenfalls eine ANOVA durchgeführt. Mit Hilfe der Ko-Varianzanalyse (ANCOVA) wurden Unterschiede von klinischen Charakteristika wie H&Y, UPDRS-III, MoCA und BDI-II und NfL-Liquor-Spiegeln zwischen den Gruppen HC, iPD und PD_{GBA} untersucht. Dabei wurden die jeweils zwischen den Gruppen signifikanten demografischen Daten als Ko-Variablen verwendet. Diese sind im entsprechenden Abschnitt und unter den betreffenden Tabellen angegeben. Auch die Zeit bis zum Auftreten einer potenziellen kognitiven Beeinträchtigung wurde zwischen den Kohorten mit der ANCOVA verglichen.

Außerdem erfolgte eine genauere Analyse der iPD-Kohorte unter dem Gesichtspunkt der kognitiven Beeinträchtigung. Anhand der zuvor beschriebenen statistischen Testverfahren wurden die bereits genannten demografischen Daten und klinischen Charakteristika zwischen idiopathischen Parkinson-Patienten mit bestehendem kognitivem Defizit zu Studienbeginn (CI_{Be}), neu aufgetretener kognitiver Beeinträchtigung im Studienverlauf (neu_CI) sowie kognitiv unbeeinträchtigten idiopathischen Parkinson-Patienten (kein_CI) verglichen. Die Gruppe der idiopathischen Parkinson-Patienten mit neu auftretender kognitiver Beeinträchtigung im Studienverlauf wurde anschließend auf geschlechtsspezifische Unterschiede analysiert.

Die Kohorte der Parkinson-Patienten mit GBA1-Mutationen wurde nach dem Schweregrad der Mutation (GBA_{risikoarm}, GBA_{mild}, GBA_{schwer}) gruppiert und anhand der zuvor genannten demografischen Daten und klinischen Charakteristika mittels der bereits beschriebenen statistischen Testverfahren untersucht. Zur Einteilung der Mutationsschweregrade wurde die vom Hertie-Institut bereit gestellte Tabelle für pathogenetische GBA1-Varianten (Version: 2020_06_22) genutzt.

Zur Beurteilung von Sensitivität und Spezifität der Liquor-NfL-Spiegel als diagnostischer Test zwischen gesunden Personen und Parkinson-Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter zwei Jahren wurde eine ROC-Analyse gerechnet und die Fläche unter der Kurve (AUC) bestimmt.

Die Pearson-Moment-Korrelation wurde verwendet, um Zusammenhänge zwischen demografischen Daten und klinischen Charakteristika mit Liquor-NfL-Spiegeln zu bewerten. Dabei wurden zunächst alle Parkinson-Patienten (iPD + PD_{GBA}) und die Kontrollgruppe analysiert. Anschließend wurde die idiopathische und die genetische Parkinson-Kohorte getrennt betrachtet. Der Einfluss des Lebensalters auf die Höhe der NfL-Spiegel im Liquor wurde anhand einer einfachen linearen Regressionsanalyse betrachtet. Mittels multipler Regressionsanalyse wurde ein Zusammenhang von Alter, Erkrankungsdauer und Geschlecht auf die Liquor NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten untersucht.

Mit dem T-Test für verbundene Stichproben wurde die longitudinale Entwicklung der Liquor-NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe analysiert.

Um prospektiv festzustellen, ob eine kognitive Veränderung frühzeitig anhand der NfL-Spiegel im Liquor erkennbar ist, wurden die mittleren Liquor-NfL-Spiegel von idiopathischen Parkinson-Patienten, die im Studienverlauf eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten, in zweijährigen Abständen betrachtet. Anhand einer ANOVA wurden die Liquor-NfL-Spiegel im Abstand von 2, 4, 6 und 8 Jahren vor dem Konversions-Ereignis mit denen der kognitiv unbeeinträchtigten idiopathischen Parkinson-Patienten verglichen. Die Liquor-NfL-Spiegel der Gruppen wurden in einem Boxplot vor und nach dem Auftreten der kognitiven Beeinträchtigung visualisiert. Diese wurden mit dem Mittelwert aller NfL-Spiegel von Parkinson-Patienten, die im Studienverlauf kognitiv unbeeinträchtigt blieben, in Bezug gesetzt.

Anhand einer Ko-Varianzanalyse wurde der mittlere Liquor-NfL-Spiegel-Anstieg im Verlauf zwischen kognitiv unbeeinträchtigten und Parkinson-Patienten (iPD + PD_{GBA}) mit neuer kognitiver Beeinträchtigung im Studienverlauf verglichen. Die Veränderung des Alters wurde dabei als Ko-Variable berücksichtigt.

Als Referenzwerte der verschiedenen Maße für die Effektstärke wurden die von Cohen (Cohen, 1988) veröffentlichten und durch Ellis (Ellis, 2010) angepassten Richtwerte verwendet. Diese können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Referenzwerte der Effektstärken

| | Maß der Effektstärke | kleiner Effekt | mittlerer Effekt | großer Effekt |
|---|--|-----------------------|-------------------------|----------------------|
| T-Test für unabhängige Stichproben | <i>Cohens d</i> | 0,20 | 0,50 | 0,80 |
| Korrelationskoeffizient | <i>r</i> | 0,10 | 0,30 | 0,50 |
| Kreuztabelle | <i>Phi, Cramer's V</i> | 0,10 | 0,30 | 0,50 |
| ANOVA/ANCOVA | <i>Eta²/ partielles Eta²</i> | 0,01 | 0,06 | 0,14 |
| Regression | R ² | 0,02 | 0,13 | 0,26 |

2.6 Eigenanteil der Promovendin

Von der Promovendin wurde retrospektiv der longitudinale, klinische Befund von 1717 Parkinson-Patienten aus 7157 Patientenakten und Datensätzen erfasst und in einer standardisierten Datenbank ergänzt. Die erfassten 93.041 Datenpunkte beinhalteten die in 2.4 beschriebenen demografischen Daten und klinischen Charakteristika zu jedem Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten. Anhand der jeweils beschriebenen, klinischen Untersuchung wurden die Parkinson-Patienten von der Promovendin nach H&Y klassifiziert. Die Promovendin hospitierte im Neurologischen Labor des Universitätsklinikums Tübingen und führte unter Anleitung von Frau Elke Stransky selbstständig Bestimmungen von NfL im Patienten-Liquor durch. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch die Promovendin eigenständig.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich demografischer Daten, klinischer Charakteristika und Liquor-NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe

3.1.1 Demografische Daten

Die Kontrollgruppe wies eine ausgeglichene Verteilung zwischen den Geschlechtern auf (50 % Männer). Diese unterschied sich signifikant von der Anzahl der männlichen Probanden in den Kohorten der Parkinson-Patienten ($p = 0,036$). Die Kohorte der iPD wies mit 64 % und die der PD_{GBA} mit 69 % im Verhältnis mehr Männer als Frauen auf. Um einer Verzerrung der Ergebnisse durch diese unterschiedliche Verteilung vorzubeugen wurde beim Vergleich der klinischen Charakteristika das Geschlecht als Ko-Variable berücksichtigt. Der Altersdurchschnitt unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den Kohorten ($p = 0,001$). Dabei war die Kontrollgruppe im Mittel jünger als die Parkinson-Kohorten. Der Störfaktor Alter wurde in den Berechnungen ebenfalls als Ko-Variable berücksichtigt. Zwischen den Parkinson-Kohorten unterschied sich das Erkrankungsalter ($p = 0,002$) und die Erkrankungsdauer ($p = 0,019$) ebenfalls signifikant. Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation erkrankten dabei mit durchschnittlich 56 Jahren deutlich früher als idiopathische Parkinson-Patienten (60 Jahre). Dadurch wiesen sie eine längere Erkrankungsdauer von im Mittel 7 Jahren, statt 6 Jahren bei idiopathischen Parkinson-Patienten, auf. Beim Vergleich zwischen den Kohorten der Parkinson-Patienten wurden dementsprechend zusätzlich Erkrankungsalter und Erkrankungsdauer als Ko-Variable berücksichtigt. Die Effektstärken dieser signifikanten Unterschiede waren klein und wurden in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Vergleich demografischer Daten von HC und den Parkinson-Kohorten

| | HC n = 70 | iPD n = 371 | PD_{GBA} n = 91 | p-Wert | Effektstärke |
|--|--|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------|
| ♂ Geschlecht (Anzahl; %) | 35 (50 %) | 236 (64 %) | 63 (69 %) | 0,036⁺ | 0,112 klein |
| | HC vs. iPD p ≤ 0,05 ⁺ HC vs. PD _{GBA} p ≤ 0,05 ⁺ | | | | |
| Alter (in Jahren) | 60 ± 12 | 66 ± 9 | 64 ± 10 | 0,001^{°°} | 0,037 klein |
| | HC vs. iPD p ≤ 0,01 ^{°°} | | | | |
| Erkrankungsalter (in Jahren) | | 60 ± 10 | 56 ± 10 | 0,002[°] | 0,021 klein |
| Erkrankungsdauer (in Jahren) | | 6 ± 5 | 7 ± 5 | 0,019[°] | 0,012 klein |

± Standardabweichung

⁺ Chi-Quadrat, Phi/Cramer's V

[°] ANOVA, Eta-Quadrat

^{°°} Welch-ANOVA, Post-hoc: Games-Howell, Eta-Quadrat

3.1.2 Klinische Charakteristika und Liquor-NfL-Spiegel

Bezüglich der motorischen Fähigkeiten (UPDRS-III) und des Krankheitsstadiums (H&Y) konnte zwischen den idiopathischen und Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) mit großer Effektstärke ($\eta^2_{part} H\&Y = 0,213$; $\eta^2_{part} URDRS-III = 0,157$) gefunden werden. PD_{GBA}-Patienten zeigten dabei ein höheres Krankheitsstadium (H&Y: 2,2) und eine höhere Punktzahl im UPDRS-III (28 Punkte) verglichen mit den idiopathischen Parkinson-Patienten (H&Y: 2,1; UPDRS-III: 26 Punkte). Die Kohorten der Parkinson-Patienten zeigte im Mittel - verglichen mit der Kontrollgruppe - signifikant schlechtere Ergebnisse im MoCA (HC: 27; iPD 25; PD_{GBA}: 24; $p < 0,001$; $\eta^2_{part} = 0,229$). Dabei wiesen, trotz des jüngeren Durchschnitts- und Erkrankungsalters, die Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation deutlich schlechtere kognitive Fähigkeiten als iPD-Patienten auf ($p \leq 0,001$). Die Punktzahlen im BDI-II unterschieden sich ebenfalls signifikant zwischen den Kohorten ($p = 0,022$). Bei mittleren BDI-II Ergebnissen unter 14 Punkten (HC: 6;

iPD: 9; PD_{GBA}: 10) konnte in allen Kohorten nur eine minimale bis keine depressive Symptomatik gefunden werden. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,152$) der Beziehung (Korrelation nach Pearson: $r = -0,074$) zwischen MoCA- und BDI-II-Ergebnissen gefunden werden.

Tabelle 3: Vergleich klinischer Charakteristika von HC und den Parkinson-Kohorten unter Berücksichtigung des Alters

| | HC n = 70 | iPD n = 371 | PD_{GBA} n = 91 | p-Wert | Effektstärke |
|----------------------------------|--|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Alter (in Jahren) | 60 ± 12 | 66 ± 9 | 64 ± 10 | 0,001^{oo} | 0,037 klein |
| | HC vs. iPD $p \leq 0,01^{oo}$ | | | | |
| H&Y (in Punkten) | | 2,1 ± 0,7 n = 363 | 2,2 ± 0,6 n = 89 | $\leq 0,001^a$ | 0,213 groß |
| UPDRS-III (in Punkten) | | 26 ± 12 n = 333 | 28 ± 11 n = 78 | $\leq 0,001^b$ | 0,157 groß |
| MoCA (in Punkten) | 27 ± 2 n = 37 | 25 ± 4 n = 353 | 24 ± 5 n = 88 | $\leq 0,001^c$ | 0,229 groß |
| | HC vs. iPD $p \leq 0,001^c$ HC vs. PD _{GBA} $p \leq 0,001^c$ iPD vs. PD _{GBA} $p \leq 0,001^a$ | | | | |
| BDI-II (in Punkten) | 6 ± 6 n = 27 | 9 ± 7 n = 282 | 10 ± 7 n = 70 | 0,022^d | 0,030 klein |
| | HC vs. iPD $p \leq 0,05^d$ HC vs. PD _{GBA} $p \leq 0,05^f$ iPD vs. PD _{GBA} $p \leq 0,01^e$ | | | | |

± Standardabweichung

^{oo} Welch-ANOVA, Post-hoc: Games-Howell, Eta-Quadrat

^a ANCOVA mit Ko-Variablen: Alter, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^b ANCOVA mit Ko-Variablen: Geschlecht, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^c ANCOVA mit Ko-Variable: Alter, part. Eta-Quadrat

^d ANCOVA mit Ko-Variable: Geschlecht, part. Eta-Quadrat

^e ANCOVA mit Ko-Variable: Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^f ANCOVA, bei der keine der Ko-Variablen signifikanten Einfluss hatte, part. Eta-Quadrat

Bei Parkinson-Patienten zeigten sich - verglichen mit der Kontrollgruppe - im Mittel höhere NfL-Spiegel im Liquor (iPD: 921 pg/ml; PD_{GBA}: 903 pg/ml; HC: 611 pg/ml). Zwischen den Kohorten konnte, unter Berücksichtigung der spezifischen Ko-Variablen, ein signifikanter Unterschied mit großer Effektstärke ($p \leq 0,001$; $\eta^2_{part} = 0,263$) gefunden werden. Idiopathische Parkinson-Patienten wiesen signifikant höhere Liquor-NfL-Spiegel als Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation auf ($p \leq 0,001$). Berücksichtigt werden muss dabei das deutlich jüngere Alter der PD_{GBA}-Patienten. Alle Kohorten wiesen vergleichbare Beobachtungszeiträume nach der ersten NfL-Messung auf ($p = 0,376$).

Tabelle 4: Vergleich der Liquor-NfL-Spiegel von HC und den Parkinson-Kohorten unter Berücksichtigung des Alters

| | HC n = 70 | iPD n = 371 | PD_{GBA} n = 91 | p-Wert | Effektstärke |
|---|--|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Alter (in Jahren) | 60 ± 12 | 66 ± 9 | 64 ± 10 | 0,001^{°°} | 0,037 klein |
| | HC vs. iPD $p \leq 0,01^{\circ\circ}$ | | | | |
| Liquor-NfL (in pg/ml) | 611 ± 321 | 921 ± 556 n = 366 | 903 ± 613 | < 0,001^g | 0,263 groß |
| | HC vs. iPD $p \leq 0,001^g$ HC vs. PD _{GBA} $p \leq 0,001^c$ iPD vs. PD _{GBA} $p \leq 0,001^h$ | | | | |
| Beobachtungszeitraum nach erster NfL-Messung (in Monaten) | 50 ± 23 n = 13 | 48 ± 27 n = 270 | 43 ± 28 n = 69 | 0,376 [°] | |

± Standardabweichung

[°]ANOVA, Post-hoc: LSD, Eta-Quadrat

^{°°} Welch-ANOVA, Post-hoc: Games-Howell, Eta-Quadrat

^c ANCOVA mit Ko-Variablen: Alter, part. Eta-Quadrat

^g ANCOVA mit Ko-Variablen: Geschlecht, Alter, part. Eta-Quadrat

^h ANCOVA mit Ko-Variablen: Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

3.1.4 Diagnostische Qualität der NfL-Spiegel

Mittels ROC-Analyse wurde untersucht, ob Parkinson-Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter 2 Jahren anhand ihrer NfL-Spiegel im Liquor von Personen der Kontrollgruppe unterschieden werden können. Die Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,578 ($p = 0,035$) zeigte, dass mit dem Test keine zuverlässige Unterscheidung erfolgen kann.

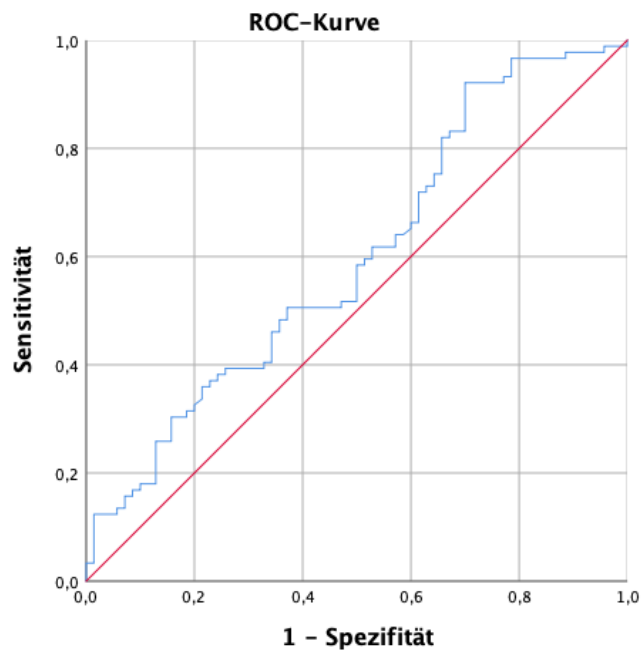


Abbildung 1: ROC-Analyse der NfL-Spiegel von HC und Parkinson-Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 2 Jahren. AUC = 0,578

3.3 Assoziation von Demografie und klinischen Merkmalen mit NfL-Spiegeln im Liquor zu Studienbeginn

3.3.1 Korrelation von Alter mit den NfL-Spiegeln im Liquor

In allen Untersuchungskohorten konnte ein höheres Lebensalter mit höheren NfL-Spiegeln im Liquor assoziiert werden. Dabei war der stärkste Zusammenhang für die Kohorte der iPD ($r = 0,545$; $p \leq 0,001$) nachweisbar. Eine mittlere Effektstärke zeigte sich für die Gesamtheit der Parkinson-Patienten ($r = 0,486$; $p \leq 0,001$) und die Kontrollgruppe ($r = 0,492$; $p \leq 0,001$). In der Kohorte der genetischen Parkinson-Patienten ($r = 0,282$, $p \leq 0,01$) war nur eine schwache Assoziation nachweisbar.

Tabelle 5: Korrelation von Alter mit den Liquor-NfL-Spiegeln bei HC, der Gesamtheit aller Parkinson-Patienten und den einzelnen Parkinson-Kohorten

| | HC n = 70 | alle PD n = 457 | iPD n = 366 | PD_{GBA} n = 91 |
|--------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Alter | 0,492*** | 0,486*** | 0,545*** | 0,282** |

Anmerkung: ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Die Stärke des Einflusses des Alters auf die Höhe der Liquor-NfL-Spiegel wurde für die Untersuchungskohorten in Abbildung 2 grafisch in einem Streudiagramm mit Anpassungsgeraden visualisiert. Diese zeigten ebenfalls eine positive Korrelation.

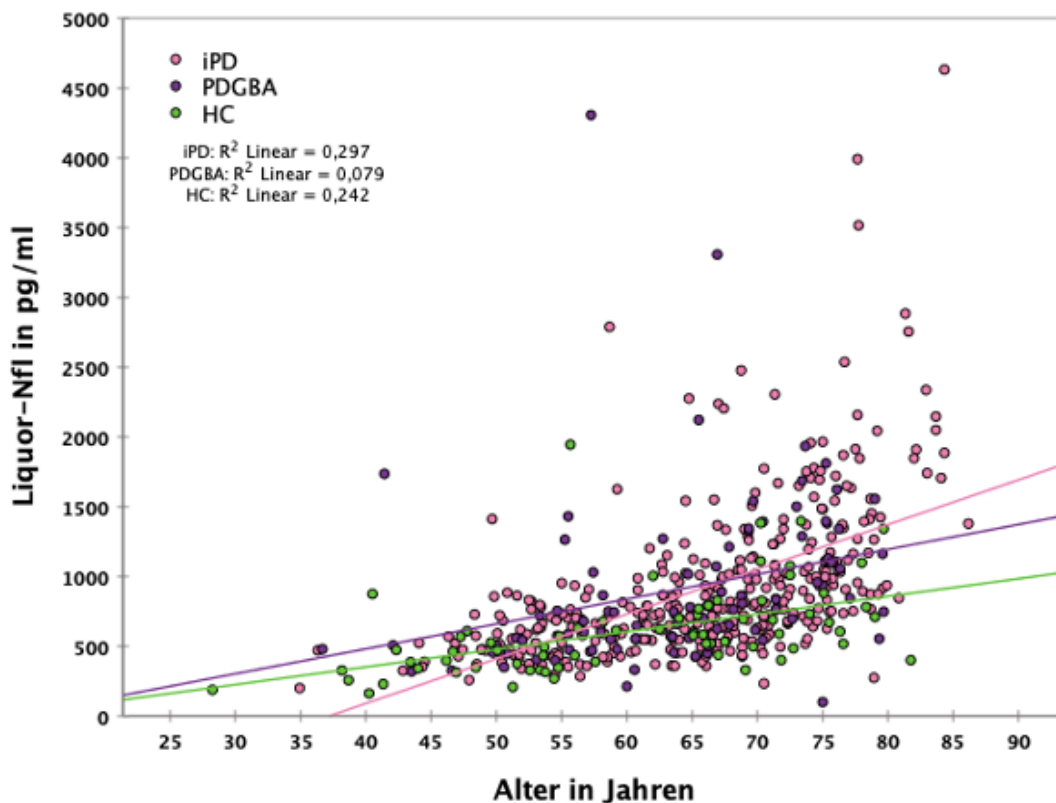


Abbildung 2: Altersabhängige Darstellung der Liquor-NfL-Spiegel in der Kontrollgruppe und der Parkinson-Kohorten. Mit zunehmendem Alter steigen die Liquor-NfL-Spiegel in der Kontrollgruppe (grüne Linie), bei idiopathischen Parkinson-Patienten (rosa Linie) sowie bei Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation (violette Linie) an. Dabei entspricht R^2 dem unten tabellarisch aufgeführten Bestimmtheitsmaß.

Anhand der linearen Regression konnte der Liquor-NfL-Spiegel für Teilnehmende im Alter zwischen 25 und 90 Jahren geschätzt werden. Die Nullhypothese wurde durch die Signifikanz der F-Statistik ($p < 0,01$) verworfen und ein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und der Höhe der Liquor-NfL-Spiegel bestätigt. Das Bestimmtheitsmaß (R -Quadrat) zeigte, dass zwischen 23,8 bis 29,7 % der Variation der Liquor-NfL-Spiegel in den Kohorten HC, iPD und der Gesamtheit der Parkinson-Patienten auf das Alter zurückzuführen waren. Dabei handelte es sich um einen, nach Cohen, starken Effekt. In der Kohorte der Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation fiel dieser schwächer aus (7,9 %). Anhand der Regressionskoeffizienten konnte der Anstieg der NfL-Spiegel pro zusätzliches Lebensjahr ermittelt werden. Bei Parkinson-Patienten stieg dieser pro Jahr um 28,9 pg/ml an, verglichen mit einem Anstieg von 12,6

pg/ml bei Personen der Kontrollgruppe. Die genauen Ergebnisse können Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Lineare Regressionsanalyse altersabhängiger NfL-Spiegel im Liquor bei HC, der Gesamtheit aller Parkinson-Patienten und den einzelnen Parkinson-Kohorten. Als abhängige Variable wurde NfL verwendet und das Alter als unabhängige Variable genutzt.

| | HC | alle PD | iPD | PD_{GBA} |
|--|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| R-Quadrat | 0,242 | 0,236 | 0,297 | 0,079 |
| F-Statistik | 21,709*** (df=1;68) | 140,704*** (df=1;455) | 153,473*** (df=1;365) | 0,007** (df=1;89) |
| Konstante | -153,749 | -976,580 | -1191,386 | 7,661 |
| Regressionskoeffizient B für Alter | 12,647*** | 28,930*** | 32,044*** | 17,831** |
| Standardisierter Koeffizient Beta für Alter | 0,492*** | 0,486*** | 0,545*** | 0,282** |
| Standardfehler | 2,714 | 2,439 | 2,587 | 6,442 |

Anmerkung: ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Die multiple Regressionsanalyse mit dem Einfluss von Alter, Erkrankungsdauer und Geschlecht auf die NfL-Spiegel lieferte für idiopathische Parkinson-Patienten ein um 4,3 % verbessertes Erklärungsmodell (34 %). Der Anstieg der NfL-Spiegel für jedes weitere Lebens- und Erkrankungsjahr sowie für das männliche Geschlecht (signifikante Regressionskoeffizienten) wurde in Tabelle 7 dargestellt. Bei Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation konnte kein signifikanter Einfluss der Erkrankungsdauer und des Geschlechts auf die NfL-Spiegel im Liquor gefunden werden.

Tabelle 7: Multiple Regressionsanalyse für den Einfluss des Alters, der Erkrankungsdauer und des Geschlechts auf die NfL-Spiegel bei der Gesamtheit aller Parkinson-Patienten und den einzelnen Parkinson-Kohorten. Als abhängige Variable wurde NfL verwendet. Alter, Erkrankungsdauer und Geschlecht als unabhängige Variable genutzt.

| | alle PD | iPD | PD _{GBA} |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| Korrigiertes R-Quadrat | 0,272 | 0,340 | 0,062 |
| F-Statistik | 57,787*** (df=3;453) | 63,783*** (df=3;362) | 2,994* (df=3;87) |
| Konstante | -1142,245 | -1317,512 | -459,612 |
| Regressionskoeffizient B für Alter | 28,075*** | 30,462*** | 18,887** |
| Standardisierter Koeffizient Beta für Alter | 0,472*** | 0,518*** | 0,298** |
| Standardfehler für Alter | 2,406 | 2,532 | 6,674 |
| Regressionskoeffizient B für Erkrankungsdauer | 18,826*** | 22,785*** | 6,669 |
| Standardisierter Koeffizient Beta für Erkrankungsdauer | 0,157*** | 0,186*** | 0,057 |
| Standardfehler für Erkrankungsdauer | 4,850 | 5,265 | 12,111 |
| Regressionskoeffizient B für Geschlecht (männlich) | 157,655*** | 144,099** | 153,655 |
| Standardisierter Koeffizient Beta für Geschlecht (männlich) | 0,133*** | 0,125** | 0,116 |
| Standardfehler für Geschlecht (männlich) | 47,448 | 49,027 | 139,590 |

Anmerkung: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Der Zusammenhang des Alters mit den NfL-Spiegeln im Liquor in der Kontrollgruppe und Parkinson-Patienten mit unterschiedlicher kognitiver Beeinträchtigung (iPD + PD_{GBA}) wurde in Abbildung 3 dargestellt.

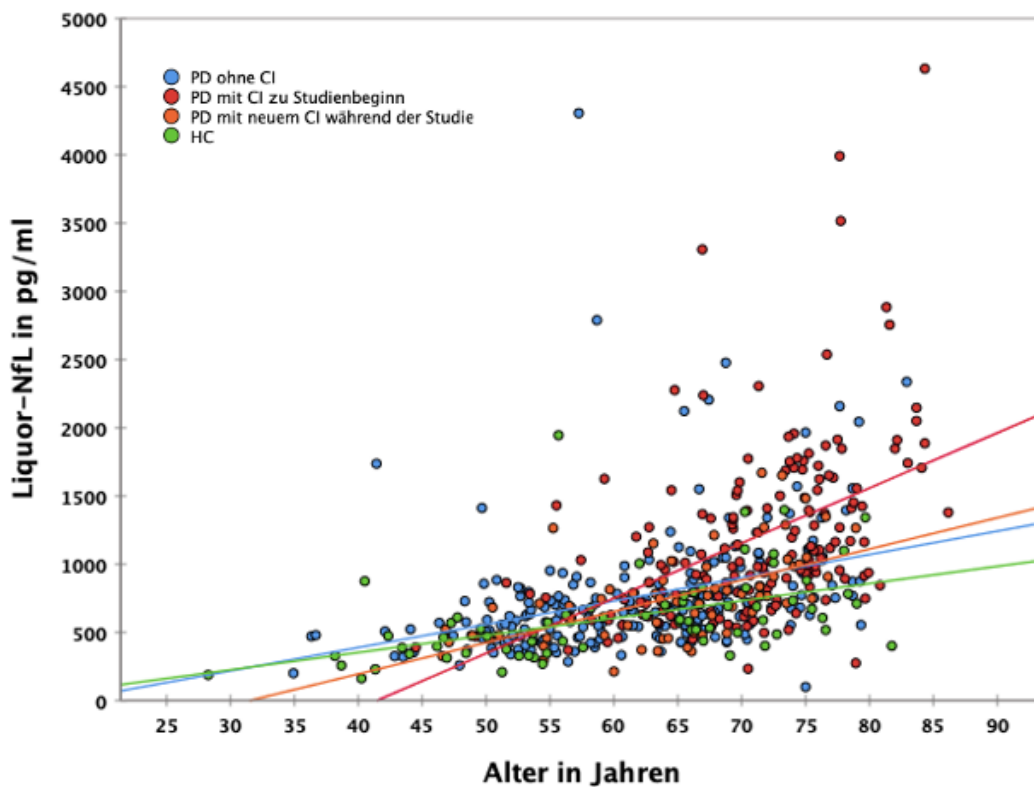


Abbildung 3: Altersabhängige Darstellung der Liquor-NfL-Spiegel in der Kontrollgruppe und bei Parkinson-Patienten. Mit zunehmendem Alter steigen die Liquor-NfL-Spiegel in der Kontrollgruppe (grüne Linie) und bei Parkinson-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung (blaue Linie) an. Ebenso kann ein Anstieg der Liquor-NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten, die bereits bei Studienbeginn ein kognitives Defizit aufwiesen (rote Linie) und bei Parkinson-Patienten, die während der Studie eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten (orange Linie) beobachtet werden. In der Analyse wurden idiopathische und Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation gemeinsam eingeschlossen.

Anhand der Regressionskoeffizienten konnte die Veränderung der NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem kognitivem Defizit und Personen der Kontrollgruppe für jedes zusätzliche Lebensjahr miteinander verglichen werden. Die Signifikanz der Regressionskoeffizienten zeigte, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Alter und den NfL-Spiegeln existierte. Pro zusätzliches Lebensjahr stieg der NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten, die schon zu Studienbeginn eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, mit 40,4 pg/ml mehr als dreifach so stark als bei Personen der Kontrollgruppe (12,6 pg/ml) an. Bei kognitiv unbeeinträchtigten Parkinson-Patienten nahm der NfL-Spiegel für jedes weitere Lebensjahr um 17,1 pg/ml zu.

Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse altersabhängiger NfL-Spiegel im Liquor bei HC und Parkinson-Patienten (iPD + PD_{GBA}) mit unterschiedlichem Kognitions-status. Als abhängige Variable wurde NfL verwendet und das Alter als unabhängige Variable genutzt.

| | HC | PD ohne CI | PD mit CI zu Beginn | PD mit neuer CI |
|--|------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------|
| R-Quadrat | 0,242 | 0,118 | 0,206 | 0,333 |
| F-Statistik | 21,709*** (df=1;68) | 29,387*** (df=1;219) | 43,364*** (df=1;167) | 32,487*** (df=1;65) |
| Konstante | -153,749 | -293,953 | -1674,264 | -720,693 |
| Regressionskoeffizient B für Alter | 12,647*** | 17,063*** | 40,405*** | 22,897*** |
| Standardisierter Koeffizient Beta für Alter | 0,492*** | 0,344*** | 0,454*** | 0,577*** |
| Standardfehler | 2,714 | 3,148 | 6,136 | 4,017 |

Anmerkung: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

3.3.2 Korrelation der übrigen Merkmale mit den NfL-Spiegeln im Liquor

Ein männliches Geschlecht konnte bei Parkinson-Patienten mit höheren Liquor-Spiegeln assoziiert werden ($r = 0,100$; $p \leq 0,05$). Dieser, nach Cohen, schwache Effekt wurde hauptsächlich durch die Kohorte der idiopathischen Parkinson-Patienten hervorgerufen ($r = 0,117$; $p \leq 0,05$). Eine Assoziation von höheren NfL-Spiegeln im Liquor und Geschlecht konnte in der Kontrollgruppe ($r = 0,109$; $p > 0,05$) und in der PD_{GBA}-Kohorte ($r = 0,042$; $p > 0,05$) nicht gefunden werden.

Tabelle 9: Korrelation von Geschlecht, Erkrankungsalter, Erkrankungsdauer, H&Y, UPDRS-III, MoCA, BDI-II, Erkrankungsdauer bis zur kognitiven Beeinträchtigung mit NfL-Spiegel im Liquor bei HC, der Gesamtheit aller Parkinson-Patienten und den einzelnen Parkinson-Kohorten

| | HC n = 70 | alle PD n = 457 | iPD n = 366 | PD_{GBA} n = 91 |
|------------------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Geschlecht | 0,109 | 0,100* | 0,117* | 0,042 |
| Erkrankungsalter | | 0,359*** | 0,401*** | 0,222* |
| Erkrankungsdauer | | 0,219*** | 0,265*** | 0,084 |
| H&Y | | 0,281*** | 0,282*** | 0,288** |
| UPDRS-III | | 0,196*** | 0,177** | 0,287* |
| MoCA | - 0,422** | - 0,378*** | - 0,439*** | - 0,212* |
| BDI-II | 0,488* | 0,053 | 0,046 | 0,077 |
| Erkrankungsdauer bis zur CI | | 0,041 | 0,063 | - 0,031 |

Anmerkung: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Bei Parkinson-Patienten (iPD + PD_{GBA}) waren außerdem ein höheres Alter zu Erkrankungsbeginn ($r = 0,395$; $p \leq 0,001$) und eine längere Erkrankungsdauer ($r = 0,219$; $p \leq 0,001$) mit höheren NfL-Spiegeln im Liquor assoziiert. Dabei war der Einfluss auf diesen Zusammenhang vor allem durch die iPD-Kohorte bedingt, da in der PD_{GBA}-Kohorte keine Assoziation der Erkrankungsdauer mit höheren NfL-Spiegeln gefunden werden konnte ($r = 0,084$; $p > 0,05$). Auch konnte bei Parkinson-Patienten eine Assoziation von höheren H&Y-Stadien ($r = 0,281$; $p \leq 0,001$), höheren UPDRS-III-Ergebnissen ($r = 0,196$; $p \leq 0,001$) und schlechteren kognitiven Leistungen (niedrigere MoCA-Ergebnisse; $r = - 0,378$; $p \leq 0,001$) mit höheren NfL-Spiegeln im Liquor gefunden werden. Es konnte kein Zusammenhang höherer Liquor-NfL-Spiegel mit dem BDI-II ($r = 0,053$; $p > 0,05$) oder dem Intervall bis zur kognitiven Beeinträchtigung ($r = 0,041$; $p > 0,05$) für Parkinson-Patienten gefunden werden. Ebenso konnte bei Parkinson-Patienten keine signifikante Korrelation höherer BDI-II Werte mit niedrigeren MoCA-Ergebnissen nachgewiesen werden ($r = - 0,074$; $p > 0,05$).

In der Kontrollgruppe war eine Assoziation von schlechteren kognitiven Leistungen (niedrigere MoCA-Ergebnisse, $r = -0,422$; $p \leq 0,001$) und höheren BDI-II Werten ($r = 0,488$; $p \leq 0,05$) mit höheren NfL-Spiegeln im Liquor nachweisbar. Ein Zusammenhang zwischen der Gemütslage (BDI-II-Werte) und den MoCA-Ergebnissen konnte in der Kontrollgruppe nicht gefunden werden ($r = 0,038$; $p > 0,05$).

3.4 Demografische und klinische Charakterisierung der idiopathischen Parkinson-Patienten unterteilt nach Kognitionsstatus

3.4.1 Demografische Daten

Von den 371 idiopathischen Parkinson-Patienten wiesen 132 (36 %) bereits zu Studienbeginn eine kognitive Beeinträchtigung auf. Weitere 22 % der iPD-Patienten ($n = 53$) entwickelten ein kognitives Defizit im Verlauf. Alle drei Gruppen bestanden mehrheitlich aus Männern. Mit einer relativen Anzahl von 61, 62 und 67 % war das Verhältnis in den Gruppen ähnlich ($p = 0,521$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Alter ($p \leq 0,001$; $\eta^2_{part} = 0,194$) sowie der Erkrankungsdauer ($p \leq 0,001$; $\eta^2_{part} = 0,038$) und dem Erkrankungsalter bei Studienbeginn ($p \leq 0,001$; $\eta^2_{part} = 0,113$). Idiopathische Parkinson-Patienten, die schon zu Studienbeginn eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, waren im Mittel signifikant älter (71 Jahre; $p \leq 0,001$) und länger erkrankt (7 Jahre; $p \leq 0,01$), als die Parkinson-Patienten der anderen beiden Vergleichsgruppen. Sie wiesen außerdem ein höheres Erkrankungsalter (64 Jahre) verglichen mit Parkinson-Patienten auf, die erst im Studienverlauf ein kognitives Defizit entwickelten (60 Jahre) und denen, die kognitiv unbeeinträchtigt blieben (57 Jahre). Idiopathische Parkinson-Patienten, die im Beobachtungszeitraum kognitiv unbeeinträchtigt blieben, waren zu Studienbeginn im Mittel 62 Jahre alt und somit signifikant jünger als diejenigen, die ein neues kognitives Defizit entwickelten (66 Jahre; $p \leq 0,05$).

Tabelle 10: Vergleich demografischer Daten idiopathischer Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem Kognitionsstatus

| | iPD keine CI | iPD mit neuer CI während Studie | iPD mit CI zu Beginn | p-Wert | Effekt- stärke |
|--|--|--|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | n = 186 | n = 53 | n = 132 | | |
| ♂ Geschlecht (Anzahl; %) | 114 (61 %) | 33 (62 %) | 89 (67 %) | 0,521 ⁺ | |
| Alter (in Jahren) | 62 ± 9 | 66 ± 8 | 71 ± 7 | ≤ 0,001^{°°} | 0,194 groß |
| | kein_CI vs. neu_CI p ≤ 0,05 ^{°°} kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^{°°} neu_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^{°°} | | | | |
| Erkrankungsalter (in Jahren) | 57 ± 10 | 60 ± 8 | 64 ± 9 | ≤ 0,001[°] | 0,113 mittel |
| | kein_CI vs. neu_CI p ≤ 0,05 [°] kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 [°] neu_CI vs. CI_Be p ≤ 0,01 [°] | | | | |
| Erkrankungsdauer (in Jahren) | 6 ± 4 | 5 ± 3 | 7 ± 5 | 0,001^{°°} | 0,038 klein |
| | kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,01 ^{°°} neu_CI vs. CI_Be p ≤ 0,01 ^{°°} | | | | |

± Standardabweichung

⁺ Chi-Quadrat

[°] ANOVA, Post-hoc: LSD, Eta-Quadrat

^{°°} Welch-ANOVA, Post-hoc: Games-Howell, part. Eta-Quadrat

3.4.2 Klinische Charakteristika und Liquor-NfL-Spiegel

Klinisch unterschieden sich die drei Gruppen, unter Berücksichtigung der spezifischen Ko-Variablen, signifikant in ihren motorischen Fähigkeiten (UPDRS-III: $p \leq 0,001$) und ihrem Krankheitsstadium (H&Y: $p \leq 0,001$). Eine große Effektstärke konnte für diese Unterschiede gefunden werden ($\eta^2_{part} H\&Y = 0,249$; $\eta^2_{part} UPDRS-III = 0,196$). Idiopathische Parkinson-Patienten, die schon zu Studienbeginn ein kognitives Defizit aufwiesen, zeigten im Mittel ein höheres Krankheitsstadium (H&Y: 2,4) und eine höhere Punktzahl im UPDRS-III (29 Punkte). Im Studienverlauf kognitiv unbeeinträchtigte idiopathische Parkinson-Patienten wiesen im Mittel die geringste Punktzahl im UPDRS-III (23 Punkte) und das niedrigste H&Y-Stadium (2,0) auf. Idiopathische Parkinson-Patienten, die im Studienverlauf eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten, nahmen die Mittelstellung zwischen den beiden Gruppen ein. Alle Unterschiede waren auf dem Level $p \leq 0,001$ hoch signifikant. Idiopathische Parkinson-Patienten, die zu Studienbeginn ein kognitives Defizit aufwiesen, zeigten im Mittel die schlechtesten Ergebnisse im MoCA-Test (21 Punkte). Diese unterschieden sich signifikant ($p \leq 0,001$) mit großer Effektstärke ($\eta^2_{part} = 0,624$) von denen, die erst im Studienverlauf eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten (27 Punkte) und denjenigen, die kognitiv unbeeinträchtigt blieben (28 Punkte). Im BDI-II wiesen alle drei Gruppen mit einer durchschnittlichen Punktzahl unter 14 Punkten keine oder nur eine minimale depressive Verstimmung auf. Ein signifikanter Unterschied konnte im BDI-II zwischen den idiopathischen Parkinson-Patienten, die eine kognitive Beeinträchtigung zu Studienbeginn aufwiesen (10 Punkte) und denen, die kognitiv unbeeinträchtigt blieben (8 Punkte) gefunden werden ($p \leq 0,01$). Bei idiopathischen Parkinson-Patienten, die im Studienverlauf eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten, trat diese im Mittel nach 9 Jahren Erkrankungsdauer auf.

Tabelle 11: Vergleich klinischer Charakteristika idiopathischer Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem Kognitionsstatus unter Berücksichtigung des Alters

| | iPD keine CI | iPD mit neuer CI während Studie | iPD mit CI zu Beginn | p-Wert | Effekt- stärke |
|---|--|--|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | n = 186 | n = 53 | n = 132 | | |
| Alter (in Jahren) | 62 ± 9 | 66 ± 8 | 71 ± 7 | ≤ 0,001^{oo} | 0,194 |
| | kein_CI vs. neu_CI p ≤ 0,05 ^{oo} kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^{oo} neu_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^{oo} | | | | groß |
| H&Y (in Punkten) | 2,0 ± 0,6 | 2,1 ± 0,6 | 2,4 ± 0,8 | ≤ 0,001^a | 0,249 |
| | n = 181 | n = 52 | n = 130 | | groß |
| | kein_CI vs. neu_CI p ≤ 0,001 ^h kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^a neu_CI vs. CI_Be vs. p ≤ 0,001 ^a | | | | |
| UPDRS-III (in Punkten) | 23 ± 11 | 25 ± 11 | 29 ± 13 | ≤ 0,001^b | 0,196 |
| | n = 166 | n = 52 | n = 115 | | groß |
| | kein_CI vs. neu_CI p ≤ 0,001 ^b kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^b neu_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^e | | | | |
| MoCA (in Punkten) | 28 ± 1 | 27 ± 1 | 21 ± 4 | ≤ 0,001^a | 0,624 |
| | n = 174 | n = 52 | n = 127 | | groß |
| | kein_CI vs. neu_CI p ≤ 0,001 ^g kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^a neu_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^a | | | | |
| BDI-II (in Punkten) | 8 ± 7 | 9 ± 8 | 10 ± 7 | 0,019^b | 0,047 |
| | n = 142 | n = 44 | n = 96 | | klein |
| | kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,01 ^b | | | | |
| Erkrankungs- dauer bis zur CI (in Jahren) | | 9 ± 3 | | | |

± Standardabweichung

^{oo} Welch-ANOVA, Post-hoc: Games-Howell, part. Eta-Quadrat

^a ANCOVA mit Ko-Variablen: Alter, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^b ANCOVA mit Ko-Variablen: Geschlecht, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^e ANCOVA mit Ko-Variablen: Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^g ANCOVA mit Ko-Variablen: Geschlecht, Alter, part. Eta-Quadrat

^h ANCOVA mit Ko-Variablen: Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

Die NfL-Spiegel im Liquor unterschieden sich unter Berücksichtigung der spezifischen Ko-Variablen, zwischen allen Gruppen signifikant ($p \leq 0,001$) mit einer großen Effektstärke ($\eta^2_{part} = 0,365$). Die im Mittel höchsten NfL-Spiegel von 1207 pg/ml konnten bei idiopathischen Parkinson-Patienten, die zu Studienbeginn eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, gefunden werden. Idiopathische Parkinson-Patienten, die im Studienverlauf ein kognitives Defizit entwickelten, zeigten im Liquor ebenso signifikant höhere mittlere NfL-Spiegel (778 pg/ml) als diejenigen, die kognitiv unbeeinträchtigt blieben (757 pg/ml; $p \leq 0,001$). Auch hier muss der signifikante Altersunterschied zwischen den Kohorten berücksichtigt werden. Die Beobachtungszeiträume nach der ersten NfL-Messung unterschieden sich signifikant ($p \leq 0,001$). Dabei wurden idiopathische Parkinson-Patienten, die zu Studienbeginn eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, in kürzeren Abständen nachbeobachtet (39 Monate), als diejenigen, die im Studienverlauf ein neues kognitives Defizit entwickelten (59 Monate). Idiopathische Parkinson-Patienten, die kognitiv unbeeinträchtigt blieben, nahmen mit 49 Monaten eine Mittelstellung ein.

Tabelle 12: Vergleich der Liquor-NfL-Spiegel idiopathischer Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem Kognitionsstatus unter Berücksichtigung des Alters

| | iPD keine CI n = 186 | iPD mit neuer CI während Studie n = 53 | iPD mit CI zu Beginn n = 132 | p-Wert | Effektstärke |
|---|--|---|---------------------------------|-----------------------|-----------------|
| Alter (in Jahren) | 62 ± 9 | 66 ± 8 | 71 ± 7 | ≤ 0,001 ^{°°} | 0,194 groß |
| | kein_CI vs. neu_CI p ≤ 0,05 ^{°°} kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^{°°} neu_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^{°°} | | | | |
| Liquor-NfL (in pg/ml) | 757 ± 406 n = 183 | 778 ± 323 n = 52 | 1207 ± 685 n = 131 | ≤ 0,001 ^h | 0,365 groß |
| | kein_CI vs. neu_CI p ≤ 0,001 ^h kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^h neu_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^a | | | | |
| Beobachtungszeitraum nach erster NfL-Messung (in Monaten) | 49 ± 28 n = 113 | 59 ± 27 | 39 ± 22 n = 84 | ≤ 0,001 ^{°°} | 0,067 mittel |
| | kein_CI vs. CI_Be p ≤ 0,01 ^{°°} neu_CI vs. CI_Be p ≤ 0,001 ^{°°} | | | | |

± Standardabweichung

^{°°} Welch-ANOVA, Post-hoc: Games-Howell, part. Eta-Quadrat

^a ANCOVA mit Ko-Variablen: Alter, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^h ANCOVA mit Ko-Variablen: Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

3.4.3 Subgruppenanalyse nach Geschlecht bei idiopathischen Parkinson-Patienten mit neuem kognitivem Defizit im Studienverlauf

Mehr als die Hälfte (62 %) der idiopathischen Parkinson-Patienten, die im Studienverlauf eine neue kognitive Beeinträchtigung entwickelten, waren männlich. Hinsichtlich des Alters ($p = 0,827$), des Erkrankungsalters ($p = 0,947$) und der Erkrankungsdauer zu Studienbeginn ($p = 0,696$) sowie der Erkrankungsdauer bis zur kognitiven Beeinträchtigung ($p = 0,817$) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Parkinson-Patienten. Die motorischen Fähigkeiten (UPDRS-III: $p = 0,01$) und das Krankheitsstadium (H&Y: $p = 0,005$) zu Studienbeginn unterschieden sich zwischen den Geschlechtern signifikant mit großer Effektstärke ($\eta^2_{part} \text{ UPDRS} = 0,209$; $\eta^2_{part} \text{ H\&Y} = 0,236$). Dabei waren, unter Berücksichtigung der Erkrankungsdauer, männliche Parkinson-Patienten motorisch beeinträchtigt (höhere UPDRS-III) und schwerer erkrankt (höherer H&Y). Die kognitiven Fähigkeiten (MoCA: $p = 0,158$) und Gemütslagen (BDI-II: $p = 0,948$) beider Geschlechter unterschieden sich zu Studienbeginn nicht signifikant voneinander. Ein signifikanter Unterschied mit großer Effektstärke zeigte sich in der Höhe der mittleren Liquor-NfL-Spiegel zwischen männlichen und weiblichen Parkinson-Patienten, die im Studienverlauf ein neues kognitives Defizit entwickelten ($p \leq 0,001$; $\eta^2_{part} = 0,438$). Dabei wurden das Alter und die Erkrankungsdauer als Ko-Variable berücksichtigt. Auch unterschied sich die Dauer bis zur kognitiven Beeinträchtigung, unter Berücksichtigung der Erkrankungsdauer, signifikant zwischen den Geschlechtern ($p \leq 0,001$; $\eta^2_{part} = 0,689$). Die Beobachtungszeiträume nach der ersten NfL-Messung waren, mit 61 Monaten bei männlichen und 55 Monaten bei weiblichen Parkinson-Patienten, vergleichbar ($p = 0,405$). Alle Ergebnisse wurden in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Vergleich von männlichen und weiblichen idiopathischen Parkinson-Patienten mit neuem kognitivem Defizit im Studienverlauf

| | Männer n= 33 | Frauen n=20 | p-Wert | Effekt- stärke |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------------|
| Anteil | 62 % | 38 % | | |
| Alter (in Jahren) | 65 ± 7 | 66 ± 9 | 0,827 [#] | |
| Erkrankungsalter (in Jahren) | 60 ± 7 | 60 ± 10 | 0,947 [#] | |
| Erkrankungsdauer (in Jahren) | 5 ± 3 | 6 ± 4 | 0,696 [#] | |
| H&Y (in Punkten) | 2,1 ± 0,6 n=32 | 2,0 ± 0,5 | 0,005^e | 0,236 groß |
| UPDRS-III (in Punkten) | 27 ± 12 n=32 | 23 ± 11 | 0,01^e | 0,209 groß |
| MoCA (in Punkten) | 27 ± 1 n=32 | 28 ± 1 | 0,158 ^f | |
| BDI-II (in Punkten) | 9 ± 7 n=26 | 10 ± 9 n=18 | 0,948 ^f | |
| Liquor-NfL (in pg/ml) | 807 ± 321 n=32 | 730 ± 329 | ≤ 0,001^a | 0,438 groß |
| Erkrankungsdauer bis CI (in Jahren) | 9 ± 3 | 9 ± 4 | ≤ 0,001^e | 0,689 groß |
| Beobachtungszeitraum nach erster NfL- Messung (in Monaten) | 61 ± 24 | 55 ± 30 | 0,405 [#] | |

± Standardabweichung

[#] t-Test für unabhängige Stichproben

^a ANCOVA mit Ko-Variablen: Alter, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^e ANCOVA mit Ko-Variable: Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^f ANCOVA, bei der keine der Ko-Variablen signifikanten Einfluss hatte

3.5 Demografische und klinische Charakterisierung der PD_{GBA}-Kohorte unterteilt nach Schweregrad der GBA1-Mutation

3.5.1 Demografische Daten

Von den 91 Parkinson-Patienten mit Mutationen im GBA1-Gen wiesen 24 % eine schwere und 22 % eine milde Mutation auf. Bei mehr als der Hälfte (54 %) der PD_{GBA}-Patienten konnte eine genetische Risikovariante (PD_{GBA_risikoarm}) nachgewiesen werden. Die exakten Häufigkeiten der betroffenen Allele wurden in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Übersicht der GBA1-Mutationsvarianten nach Schweregrad

| | Anzahl (gesamt) | Mutationen (in Anzahl und Prozent) |
|-----------------------------------|---------------------------|---|
| PD_{GBA_risikoarm} | n = 49 (54 %) | E326K: 35 (71 %) T369M: 13 (27 %) T297S: 1 (2 %) |
| PD_{GBA_mild} | n = 20 (22 %) | N370S: 19 (95 %) S271G: 1 (5 %) |
| PD_{GBA_schwer} | n = 22 (24 %) | L444P: 16 (73 %) D409H: 1 (4,5 %) G202R: 1 (4,5 %) IVS2+1g>a: 1 (4,5 %) L444P+D409H+c.1265_1319del55bp: 1 (4,5 %) R359X: 1 (4,5 %) W184R: 1 (4,5 %) |

In allen drei Gruppen der PD_{GBA}-Kohorte zeigten sich prozentual mehr Männer als Frauen. Die männlichen PD_{GBA}-Patienten waren mit 65, 68, und 71 % vergleichbar verteilt ($p = 0,865$). Parkinson-Patienten mit einer schweren GBA1-Mutation waren bei Studienbeginn jünger (60 Jahre; $p \leq 0,05$) und erkrankten signifikant früher (51 Jahre; $p \leq 0,05$). Zwischen PD_{GBA}-Patienten mit milden GBA1-Mutationen und genetischen Risikovarianten (PD_{GBA_risikoarm}) konnten keine signifikanten Unterschiede im Alter zu Studienbeginn (64 vs. 65 Jahre) und bei Erkrankungsbeginn (57 vs. 58 Jahre) gefunden werden. Die drei GBA-Gruppen unterschieden sich in ihrer mittleren Erkrankungsdauer zu Studienbeginn nicht signifikant ($p = 0,760$).

Tabelle 15: Vergleich demografischer Daten von Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der GBA1-Mutation

| | PD _{GBA_risikoarm} | PD _{GBA_mild} | PD _{GBA_schwer} | p-Wert | Effektstärke |
|--|---|------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|
| | n = 49 | n = 20 | n = 22 | | |
| ♂ Geschlecht (Anzahl; %) | 35 (71 %) | 13 (65 %) | 15 (68 %) | 0,865 ⁺ | |
| Alter (in Jahren) | 65 ± 9 | 64 ± 10 | 60 ± 10 | 0,063 [°] | |
| | GBA _{risikoarm} vs. GBA _{schwer} $p \leq 0,05$ [°] | | | | |
| Erkrankungsalter (in Jahren) | 58 ± 10 | 57 ± 9 | 51 ± 10 | 0,036 [°] | 0,073 mittel |
| | GBA _{risikoarm} vs. GBA _{schwer} $p \leq 0,05$ [°] | | | | |
| Erkrankungsdauer (in Jahren) | 7 ± 5 | 7 ± 4 | 8 ± 6 | 0,760 [°] | |

± Standardabweichung

⁺ Chi-Quadrat

[°] ANOVA

3.5.3 Klinische Charakteristika und Liquor-NfL-Spiegel

Unter Berücksichtigung des Alters zu Studienbeginn und der Erkrankungsdauer konnte ein signifikanter Unterschied der motorischen Fähigkeiten (UPDRS-III; $p = 0,031$) und der H&Y-Klassifizierung ($p \leq 0,001$) zwischen den drei GBA-Kohorten gefunden werden. Parkinson-Patienten mit einer milden GBA1-Mutation wiesen im Mittel die schwerste Erkrankung (H&Y: 2,5) mit der größten motorischen Beeinträchtigung (UPDRS-III: 33 Punkte) auf. Dabei muss das signifikant höhere Alter dieser Patienten im Vergleich zu PD_{GBA}-Patienten mit einer schweren Mutation beachtet werden. Auch die Ergebnisse im MoCA-Test unterschieden sich zwischen den Gruppen signifikant mit großer Effektstärke ($p \leq 0,001$; $\eta^2_{part} = 0,363$). PD_{GBA}-Patienten mit milden Mutationen waren dabei kognitiv am wenigsten beeinträchtigt (25 Punkte). Die MoCA-Ergebnisse der PD_{GBA}-Patienten mit schweren GBA1-Mutationen und genetischen Risikovarianten (PD_{GBA_risikoarm}) waren im Mittel gleich (beide 24 Punkte). Sie unterschieden sich durch das jüngere Alter bei Studien- und Erkrankungsbeginn der PD_{GBA}-Patienten mit schweren Mutationen im GBA1-Gen trotzdem signifikant ($p \leq 0,001$). Hinsichtlich des BDI-II konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden ($p = 0,243$). Auch hier wiesen alle Patienten mit mittleren BDI-II Ergebnissen unter 14 Punkten nur eine geringe bis keine depressive Symptomatik auf.

Tabelle 16: Vergleich klinischer Charakteristika von Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der GBA1-Mutation unter Berücksichtigung des Alters

| | PD_{GBA_risikoarm} | PD_{GBA_mild} | PD_{GBA_schwer} | p-Wert | Effektstärke |
|----------------------------------|--|------------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|
| | n = 49 | n = 20 | n = 22 | | |
| Alter (in Jahren) | 65 ± 9 | 64 ± 10 | 60 ± 10 | 0,063° | |
| | GBA _{risikoarm} vs. GBA _{schwer} p ≤ 0,05° | | | | |
| H&Y (in Punkten) | 2,1 ± 0,6 n = 47 | 2,5 ± 0,6 | 2,2 ± 0,7 | ≤ 0,001 ^a | 0,221 groß |
| | GBA _{risikoarm} vs. GBA _{mild} p ≤ 0,01 ^e GBA _{risikoarm} vs. GBA _{schwer} p ≤ 0,01 ^a GBA _{mild} vs. GBA _{schwer} p ≤ 0,01 ^e | | | | |
| UPDRS-III (in Punkten) | 27 ± 10 n = 42 | 33 ± 14 n = 16 | 26 ± 10 n = 20 | 0,031 ^e | 0,134 mittel |
| | GBA _{risikoarm} vs. GBA _{mild} p ≤ 0,01 ^e | | | | |
| MoCA (in Punkten) | 24 ± 5 n = 47 | 25 ± 6 n = 19 | 24 ± 5 | ≤ 0,001 ^a | 0,363 groß |
| | GBA _{risikoarm} vs. GBA _{mild} p ≤ 0,001 ^a GBA _{risikoarm} vs. GBA _{schwer} p ≤ 0,001 ^c GBA _{mild} vs. GBA _{schwer} p ≤ 0,001 ^c | | | | |
| BDI-II (in Punkten) | 10 ± 6 n = 36 | 11 ± 8 n = 17 | 11 ± 7 n = 17 | 0,243 ^f | |

± Standardabweichung

° ANOVA

^a ANCOVA mit Ko-Variablen: Alter, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^c ANCOVA mit Ko-Variable: Alter, part. Eta-Quadrat

^e ANCOVA mit Ko-Variable: Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

^f ANCOVA, bei der keine der Ko-Variablen signifikanten Einfluss hatte

Im Einzelgruppenvergleich - unter Berücksichtigung des Alters - konnten bei Parkinson-Patienten mit milden (981 pg/ml) und schweren (895 pg/ml) Mutationen im GBA1-Gen deutlich höhere Liquor-NfL-Spiegel als bei Parkinson-Patienten mit genetischen Risikovarianten (875 pg/ml) gefunden werden. Trotz ihres jüngeren Alters wiesen Parkinson-Patienten mit einer schweren GBA1-Mutation hohe Liquor-NfL-Spiegel auf. Der Beobachtungszeitraum nach der ersten NfL-Messung war zwischen den drei Kohorten vergleichbar ($p = 0,886$).

Tabelle 17: Vergleich der Liquor-NfL-Spiegel von Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der GBA1-Mutation unter Berücksichtigung des Alters

| | PD_{GBA_risikoarm} | PD_{GBA_mild} | PD_{GBA_schwer} | p-Wert | Effektstärke |
|---|--|------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|
| | n = 49 | n = 20 | n = 22 | | |
| Alter (in Jahren) | 65 ± 9 | 64 ± 10 | 60 ± 10 | 0,063° | |
| | GBA _{risikoarm} vs. GBA _{schwer} p ≤ 0,05° | | | | |
| Liquor-NfL (in pg/ml) | 875 ± 432 | 981 ± 900 | 895 ± 668 | 0,079 ^c | |
| | GBA _{risikoarm} vs. GBA _{mild} p ≤ 0,05 ^c GBA _{risikoarm} vs. GBA _{schwer} p ≤ 0,05 ^c | | | | |
| Beobachtungszeitraum nach erster NfL-Messung (in Monaten) | 41 ± 26 n = 35 | 46 ± 35 n = 14 | 44 ± 27 n = 20 | 0,886° | |

± Standardabweichung

° ANOVA

^c ANCOVA mit Ko-Variable: Alter

Hinsichtlich der kognitiven Beeinträchtigung zu Studienbeginn und einem neu erworbenen kognitiven Defizit im Studienverlauf konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den PD_{GBA}-Kohorten gefunden werden (beide $p > 0,05$). In der Kohorte mit schweren GBA1-Mutationen war bereits die Hälfte der Parkinson-Patienten (50 %) zu Studienbeginn kognitiv beeinträchtigt. Weitere 45 % der kognitiv unbeeinträchtigten aus dieser Gruppe entwickelten im

Studienverlauf ein kognitives Defizit. Dabei unterschied sich die Erkrankungsdauer bis zur kognitiven Beeinträchtigung, unter Berücksichtigung des Alters und der Erkrankungsdauer, zwischen den Gruppen signifikant ($p \leq 0,001$) mit großer Effektstärke ($\eta^2_{part} = 0,732$). Parkinson-Patienten mit einer schweren GBA1-Mutation wiesen in einem jüngeren Alter bereits eine kognitive Beeinträchtigung auf.

Tabelle 18: Vergleich der kognitiven Beeinträchtigung und des Beobachtungszeitraums von Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der GBA1-Mutation unter Berücksichtigung des Alters

| | PD _{GBA_} risikoarm n = 49 | PD _{GBA_} mild n = 20 | PD _{GBA_} schwer n = 22 | p-Wert | Effekt- stärke |
|--|--|--------------------------------------|--|----------------------|-------------------|
| Alter (in Jahren) | 65 ± 9 | 64 ± 10 | 60 ± 10 | 0,063° | |
| | GBA _{risikoarm} vs. GBA _{schwer} p ≤ 0,05° | | | | |
| kognitive Beeinträchtigung zu Beginn (Anzahl; %) | 20 (41 %) | 7 (35 %) | 11 (50 %) | 0,466 ⁺ | |
| neue kognitive Beeinträchtigung während der Studie (Anzahl; %) | 8 (28 %) | 2 (15 %) | 5 (45 %) | 0,263 ⁺ | |
| Erkrankungs- dauer bis CI (in Jahren) | 9 ± 5 | 9 ± 5 | 9 ± 6 | ≤ 0,001 ^a | 0,732 groß |
| | GBA _{risikoarm} vs. GBA _{mild} p ≤ 0,001 ^a GBA _{risikoarm} vs. GBA _{schwer} p ≤ 0,001 ^a GBA _{mild} vs. GBA _{schwer} p ≤ 0,001 ^a | | | | |

± Standardabweichung

°ANOVA

⁺ Chi-Quadrat

^a ANCOVA mit Ko-Variablen: Alter, Erkrankungsdauer, part. Eta-Quadrat

3.7 Entwicklung der Liquor-NfL-Spiegel im Studienverlauf

3.7.1 Entwicklung der Liquor-NfL-Spiegel bei idiopathischen Parkinson-Patienten

Longitudinal erfolgte ein Vergleich der mittleren Liquor-NfL-Spiegel nach 2, 4, 6 und 8 Jahren mit dem Mittel der NfL-Ausgangswerte. In der Kohorte der idiopathischen Parkinson-Patienten zeigte sich ein Anstieg der Liquor-NfL-Spiegel im Studienverlauf. Bei allen verglichenen Zeitpunkten zeigten sich signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) zwischen den Mittelwerten. Tendenziell konnte ein vorübergehendes Absinken der vergleichbaren mittleren Liquor-NfL-Spiegel nach 4 und 6 Jahren im Studienverlauf festgestellt werden.

Tabelle 19: Vergleich der Liquor-NfL-Spiegel bei idiopathischen Parkinson-Patienten zu Studienbeginn mit den Liquor-NfL-Spiegeln nach 2, 4, 6 und 8 Jahren im Studienverlauf

| | Anzahl der Paare | Mittelwert Liquor-NfL (in pg/ml) | Signifikanz des Mittelwertunterschieds |
|--------------------------|------------------|----------------------------------|--|
| NfL zu Beginn | 59 | 709 ± 274 | ≤ 0,001 |
| NfL nach 2 Jahren | | 953 ± 520 | |
| NfL zu Beginn | 53 | 693 ± 260 | 0,002 |
| NfL nach 4 Jahren | | 884 ± 420 | |
| NfL zu Beginn | 27 | 632 ± 250 | ≤ 0,001 |
| NfL nach 6 Jahren | | 909 ± 330 | |
| NfL zu Beginn | 10 | 629 ± 201 | 0,001 |
| NfL nach 8 Jahren | | 1132 ± 479 | |

± Standardabweichung

Beim Vergleich der mittleren Liquor-NfL-Spiegel der Zeitpunkte nach 2, 4, 6 und 8 Jahren untereinander zeigte sich ein weniger eindeutiger Trend (Tabelle 20). So konnte ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen 2 und 4 Jahren ($p = 0,032$), 2 und 8 Jahren ($p = 0,001$) sowie 6 und 8 Jahren ($p = 0,014$) gefunden

werden. Die Mittelwerte der Liquor-NfL-Spiegel zwischen 2 und 6 Jahren, 4 und 6 Jahren sowie 4 und 8 Jahren unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,05$) voneinander.

Tabelle 20: Vergleich der Liquor-NfL-Spiegel von idiopathischen Parkinson-Patienten der Zeitpunkte nach 2, 4, 6 und 8 Jahren untereinander

| | Anzahl der Paare | Mittelwert Liquor-NfL (in pg/ml) | Signifikanz des Mittelwertunterschieds |
|--------------------------|-------------------------|---|---|
| NfL nach 2 Jahren | 25 | 848 ± 421 | 0,032 |
| NfL nach 4 Jahren | | 1016 ± 479 | |
| NfL nach 2 Jahren | 23 | 827 ± 377 | 0,082 |
| NfL nach 6 Jahren | | 929 ± 346 | |
| NfL nach 2 Jahren | 8 | 865 ± 420 | 0,001 |
| NfL nach 8 Jahren | | 1190 ± 504 | |
| NfL nach 4 Jahren | 23 | 938 ± 335 | 0,515 |
| NfL nach 6 Jahren | | 904 ± 349 | |
| NfL nach 4 Jahren | 8 | 1107 ± 402 | 0,848 |
| NfL nach 8 Jahren | | 1080 ± 520 | |
| NfL nach 6 Jahren | 10 | 970 ± 399 | 0,014 |
| NfL nach 8 Jahren | | 1132 ± 478 | |

± Standardabweichung

Die Entwicklung der Liquor-NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation konnte aufgrund von zu geringen longitudinalen Fallzahlen nicht analysiert werden.

3.7.2 Entwicklung der Liquor-NfL-Spiegel in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe konnte aufgrund der wenigen longitudinalen Messdaten keine generalisierte Aussage über eine Zunahme der Liquor-NfL-Spiegel bei

steigendem Alter getroffen werden. Es konnten kleine, nicht signifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen NfL-Ausgangswerten und denen nach 2 ($p = 0,262$) sowie 4 Jahren ($p = 0,224$) beobachtet werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen Liquor-NfL-Spiegeln konnte erst nach 6 Jahren festgestellt werden. Dabei muss bedacht werden, dass die Anzahl der Analysepaare ($n = 4$) sehr klein ist und sich ein zufälliger Effekt nicht sicher ausschließen lässt.

Tabelle 21: Vergleich der Liquor-NfL-Spiegel der Kontrollgruppe zu Studienbeginn mit Liquor-NfL-Spiegeln nach 2, 4, 6 und 8 Jahren im Studienverlauf

| | Anzahl der Paare | Mittelwerte | Signifikanz des Mittelwertunterschieds |
|--------------------------|-------------------------|--------------------|---|
| NfL zu Beginn | 4 | 651 ± 207 | 0,262 |
| NfL nach 2 Jahren | | 812 ± 420 | |
| NfL zu Beginn | 2 | 585 ± 260 | 0,224 |
| NfL nach 4 Jahren | | 635 ± 286 | |
| NfL zu Beginn | 4 | 515 ± 215 | 0,010 |
| NfL nach 6 Jahren | | 760 ± 181 | |

± Standardabweichung

3.7.3 Mittlerer jährlicher NfL-Anstieg im Liquor bezogen auf die kognitive Beeinträchtigung bei Parkinson-Patienten

Verglichen wurde ebenfalls der mittlere Liquor-NfL-Anstieg bis zum Auftreten der kognitiven Beeinträchtigung bei Parkinson-Patienten (iPD + PD_{GBA}) mit neuem Defizit im Studienverlauf mit dem mittleren Anstieg der Liquor-NfL-Spiegel des Gesamtzeitraums bei kognitiv unbeeinträchtigten Parkinson-Patienten. Als Ko-Variable wurde die Zunahme des Alters zwischen den Messzeitpunkten berücksichtigt. Es konnte kein signifikanter Unterscheid zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p > 0,05$).

Tabelle 22: Vergleich des mittleren jährlichen Anstiegs der Liquor-NfL-Spiegel bis zur kognitiven Beeinträchtigung bei Parkinson-Patienten mit neuem kognitivem Defizit im Studienverlauf und des Anstiegs im Gesamtzeitraum bei kognitiv unbeeinträchtigten Parkinson-Patienten. Als Ko-Variable wurde die Altersprogredienz zwischen den Messzeitpunkten berücksichtigt. Idiopathische und Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation wurden gemeinsam betrachtet.

| | PD ohne CI | PD mit neuer CI | p-Wert |
|--------------------------------------|------------|-----------------|--------------------|
| Anzahl (n) | 73 | 28 | |
| Liquor-NfL-Anstieg (in pg/ml) | 162 ± 264 | 216 ± 458 | 0,462 [§] |

± Standardabweichung

[§]ANCOVA mit Ko-Variable: Veränderung des Alters

3.7.4 Entwicklung der NfL-Spiegel im Liquor idiopathischer Parkinson-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung im Studienverlauf

Die mittleren Liquor-NfL-Spiegel von idiopathischen Parkinson-Patienten, die während der Studie eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten, wurden 8, 6, 4 und 2 Jahre vor dem Eintreten einer kognitiven Beeinträchtigung betrachtet. Beim Vergleich dieser mit dem mittleren Liquor-NfL-Spiegel von kognitiv unbeeinträchtigten idiopathischen Parkinson-Patienten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > 0,05$). Patienten mit wiederholten Liquor-NfL-Messungen im Verlauf wurden entsprechend mehrfach eingeschlossen.

Tabelle 23: Vergleich mittlerer Liquor-NfL-Spiegel von idiopathischen Parkinson-Patienten 8, 6, 4 und 2 Jahre vor dem Konversions-Ereignis zur kognitiven Beeinträchtigung (CI). Parkinson-Patienten mit wiederholten Liquor-Abnahmen wurden mehrfach eingeschlossen.

| | iPD ohne CI | CI nach 8 Jahren | CI nach 6 Jahren | CI nach 4 Jahren | CI nach 2 Jahre | p-Wert |
|------------------------------|-------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Anzahl (n) | 272 | 2 | 8 | 15 | 30 | |
| Liquor-NfL (in pg/ml) | 797 ± 466 | 676 ± 49 | 747 ± 365 | 725 ± 228 | 821 ± 322 | 0,179 ^{°°} |

± Standardabweichung

^{°°} Welch-ANOVA

In einem Box-Plot (Abbildung 4) wurden die mittleren Liquor-NfL-Spiegel von idiopathischen Parkinson-Patienten, die im Studienverlauf eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten, an unterschiedlichen Zeitpunkten in Bezug zum Eintreten der Beeinträchtigung dargestellt. Die Zeitpunkte 2, 4, 6 und 8 Jahre vor dem Eintreten der kognitiven Beeinträchtigung wurden mit einem negativen Vorzeichen gekennzeichnet. Die Liquor-NfL-Spiegel 2, 4, 6 und 8 Jahre nach der Konversion zur kognitiven Beeinträchtigung wurden in der rechten Hälfte des Box-Plots abgebildet (rote Boxen). Der mittlere Liquor-NfL-Spiegel kognitiv unbeeinträchtigter idiopathischer Parkinson-Patienten wurde im Box-Plot als grüne Markierungslinie visualisiert.

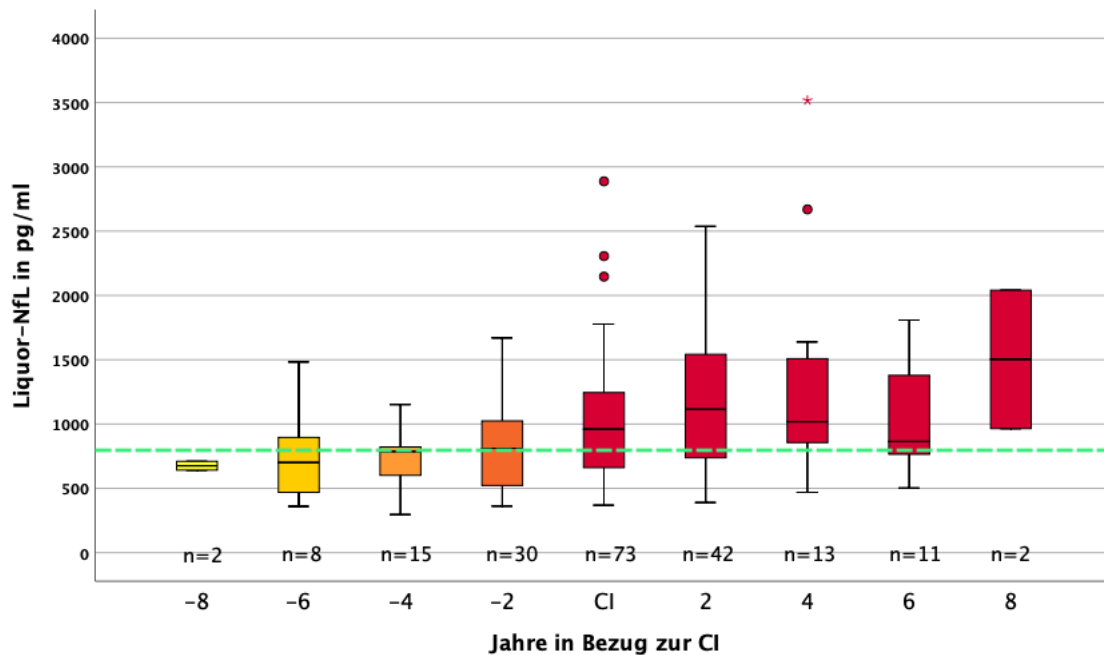


Abbildung 4: Entwicklung der Liquor-NfL-Spiegel bei idiopathischen Parkinson-Patienten mit einer kognitiven Beeinträchtigung im Studienverlauf. Bei idiopathischen Parkinson-Patienten unterschieden sich die Liquor-NfL-Spiegel 8, 6, 4 oder 2 Jahre vor der Konversion zu einer kognitiven Beeinträchtigung nicht signifikant vom mittleren Liquor-NfL-Spiegel im Studienverlauf kognitiv unbeeinträchtigter idiopathischer Parkinson-Patienten ($p > 0,05$). Parkinson-Patienten mit wiederholten Liquor-Abnahmen wurden mehrfach eingeschlossen. Die grüne Markierungslinie entspricht dem mittleren Liquor-NfL-Spiegel (796 pg/ml) im Studienverlauf kognitiv unbeeinträchtigter idiopathischer Parkinson-Patienten.

Nach dem Eintreten der kognitiven Beeinträchtigung konnte nach 2 Jahren ein Anstieg der Liquor-NfL-Spiegel beobachtet werden. Danach kam es zum zwischenzeitlichen Absinken der mittleren Liquor-NfL-Spiegel nach 4 und 6 Jahren. Acht Jahre nach dem Eintreten der kognitiven Beeinträchtigung konnten wieder höhere mittlere NfL-Spiegel im Liquor festgestellt werden.

Aufgrund der geringen Fallzahl von PD_{GBA}-Patienten mit einer neu aufgetretenen kognitiven Beeinträchtigung im Studienverlauf (n = 15) konnte für diese Kohorte keine valide Analyse zu gleichen Zeitpunkten erfolgen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits im Juli 2020 im „Official Journal of the international Parkinson and Movement Disorder Society“ Volume 35, Issue 7 veröffentlicht (Lerche et al., 2020a).

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch die Analyse der NfL-Spiegel im Liquor in der Kontrollgruppe sowie bei idiopathischen und Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

1. Mit zunehmendem Alter steigen Liquor-NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten und Personen der Kontrollgruppe an.
2. Parkinson-Erkrankte weisen im Mittel höhere NfL-Spiegel im Liquor als neurologisch gesunde Personen auf. Allerdings können Parkinson-Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium anhand der Liquor-NfL-Spiegel nicht sicher von gesunden Personen unterschieden werden.
3. Die im Mittel deutlich älteren idiopathischen Parkinson-Patienten wiesen, trotz geringerer Erkrankungsdauer und schwächer ausgeprägter Erkrankung, höhere NfL-Spiegel im Liquor als Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation auf.
4. Bei bereits zu Studienbeginn kognitiv beeinträchtigten idiopathischen Parkinson-Patienten konnten die höchsten Liquor-NfL-Spiegel gefunden werden. Diese wiesen auch die stärksten motorischen Einschränkungen auf - verglichen mit kognitiv unbeeinträchtigten idiopathischen Parkinson-Patienten und denen, die im Studienverlauf eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten.
5. In der Kohorte der Parkinson-Patienten mit GBA1-Mutation wiesen Patienten mit einer genetischen Risikovariante die niedrigsten NfL-Spiegel im Liquor auf.
6. Parkinson-Patienten mit einer schwereren GBA1-Mutation wiesen, trotz ihres jüngeren Alters, hohe Liquor-NfL-Spiegel auf.
7. Ein Anstieg der Liquor-NfL-Spiegel konnte bei Parkinson-Patienten mit progredienter motorischer und kognitiver Verschlechterung beobachtet werden. Dieser findet bei idiopathischen Parkinson-Patienten jedoch weder sprunghaft noch frühzeitig vor der Konversion zu einer kognitiven Beeinträchtigung statt.
8. Longitudinal konnte bei Parkinson-Patienten im Studienverlauf ein Anstieg der NfL-Spiegel beobachtet werden. Auch in der Kontrollgruppe konnte ein diskreter longitudinaler Anstieg der NfL-Spiegel im Liquor gefunden werden.

4 Diskussion

4.1 NfL und Alter

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Assoziation von höheren NfL-Spiegeln im Liquor mit einem höheren Lebensalter bei gesunden Personen und Parkinson-Patienten gezeigt werden. Bisher gibt es nur wenig Erkenntnisse über diesen Zusammenhang. Eine Studie von 2020 konnte zeigen, dass Serum-NfL bei gesunden Personen unter 60 Jahren relativ stabil bleibt, danach aber auf nicht-lineare Weise erheblich ansteigt (Khalil et al., 2020). Dieser Anstieg wurde vor allem mit einem beschleunigten Volumenverlust des Gehirns in Verbindung gebracht (Khalil et al., 2020). In Studien zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Frontotemporalen Demenz konnte keine Assoziation zwischen Alter und den NfL-Spiegeln gefunden werden (Meeter et al., 2016). Laut Meeter et al. scheint bei der Frontotemporalen Demenz der Einfluss des Erkrankungsausmaßes auf die NfL-Spiegel über dem des Alters zu liegen, obwohl die Altersspanne in dieser Studie klein war (Meeter et al., 2016). Unsere gefundene Assoziation zwischen dem Alter und den Liquor-NfL-Spiegeln bei Parkinson-Patienten lässt vermuten, dass hier der Einfluss der Erkrankung unter dem des Alters liegt. Auch andere Forschende konnten einen positiven Zusammenhang von NfL-Spiegeln im Plasma oder Liquor mit dem Alter bei Parkinson-Patienten finden (Lin et al., 2018, Bäckström et al., 2020). Die idiopathischen Parkinson-Patienten unserer Studie waren im Mittel älter, dabei aber motorisch und kognitiv am wenigsten beeinträchtigt. Trotzdem wies diese Kohorte im Mittel die höheren NfL-Spiegel im Liquor auf, was den starken Einfluss des Alters zu unterstützen scheint. Trotzdem bleibt der Grund des Zusammenhangs zwischen Alter und NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten und gesunden Personen noch zu klären. Ursächlich könnte eine altersbedingte Hirnatrophie oder ein verminderter Metabolismus im Gehirn sein, der zu neuroaxonomaler Degeneration und somit erhöhten NfL-Spiegeln führt (Lin et al., 2018, Khalil et al., 2020). Zur Ursachenforschung sollten daher weitere Studien durchgeführt werden. Für eine Etablierung von NfL als Biomarker im klinischen Alltag ist es essenziell, altersabhängige von krankheitsspezifischen Einflüssen

auf eine NfL-Erhöhung bei einem Parkinson-Patienten zu unterscheiden (Lerche et al., 2020a).

4.2 NfL und Geschlecht

Auch die Frage nach einem geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Liquor-NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten kann in der vorliegenden Arbeit nicht endgültig beantwortet werden. In einer Studie zu NfL im Plasma und der kognitiven Funktion bei der Alzheimer- und Parkinson-Erkrankung wurde eine Assoziation von höheren NfL-Spiegeln bei männlichen Versuchspersonen gefunden (Lin et al., 2018). Diese Tendenz zeigte sich auch in unseren Daten für die Gesamtheit der Parkinson-Patienten. Hansson et al. hingegen fanden bei weiblichen Parkinson-Patienten höhere NfL-Spiegel im Blut (Hansson et al., 2017b). Andere Forschende konnten keine Unterschiede der NfL-Spiegel zwischen den Geschlechtern finden (Bäckström et al., 2020). In unserer Studie zeigte sich, dass ein männliches Geschlecht vor allem bei idiopathischen Parkinson-Patienten mit höheren NfL-Spiegeln im Liquor assoziiert ist. Bemerkenswert ist dabei, dass bei Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation kein signifikanter Zusammenhang des Geschlechts mit den NfL-Spiegeln gefunden werden konnte. Möglicherweise war unsere PD_{GBA}-Kohorte zu klein, um einen geschlechtsspezifischen Einfluss auf die NfL-Spiegel im Liquor festzustellen. Denkbar wäre ebenfalls, dass bei Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation die NfL-Spiegel tatsächlich nicht oder nur in einem sehr geringen Ausmaß vom Geschlecht beeinflusst werden und der erkrankungsspezifische Effekt stärker ausgeprägt ist. Die Diskrepanz der Erkenntnisse zeigt, dass eine mögliche Assoziation durch weitere Untersuchungen an einer deutlich größeren Kohorte validiert werden muss.

4.3 NfL bei Parkinson-Patienten

Entgegen der Erkenntnis von Wang et al. konnten wir, mit Anpassung an Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer, signifikant höhere NfL-Spiegel im Liquor von Parkinson-Patienten finden (Wang et al., 2019). Allerdings scheinen die NfL-

Spiegel bei anderen neurodegenerativen oder neurologischen Erkrankungen wie Amyotrophe Lateralsklerose, atypischen Parkinson-Syndromen und traumatischen Hirnschädigungen stärker anzusteigen als bei der Parkinson-Erkrankung (Gaetani et al., 2019). Das Ausmaß der neuroaxonalen Degeneration und Destruktion ist bei diesen Erkrankungen wahrscheinlich um einiges größer. Dennoch konnten auch andere Forschende eine Erhöhung von NfL im Serum oder Liquor bei Parkinson-Patienten finden, was unsere Ergebnisse unterstützt (Olsson et al., 2019, Lin et al., 2019, Lin et al., 2018). Die ROC-Analyse unserer Daten zeigte allerdings, dass es nicht möglich ist, Parkinson-Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter zwei Jahren anhand ihrer Liquor-NfL-Spiegel sicher von neurologisch gesunden Personen zu unterscheiden. Auch das spricht für einen eher diskreten NfL-Anstieg im Frühstadium einer Parkinson-Erkrankung. Neben dem Alterseffekt scheint bei Parkinson-Patienten weniger die Erkrankung selbst, sondern vor allem eine progrediente kognitive und motorische Verschlechterung für einen NfL-Anstieg im Liquor zu sorgen (Lerche et al., 2020a). Diese unterschiedlichen Ergebnisse zeigen, dass der aktuelle Stand der Wissenschaft noch nicht ausreicht, um eine valide Aussage bezüglich der NfL-Dynamik bei Parkinson-Patienten zu treffen.

4.3.1 NfL bei Parkinson-Patienten mit Mutationen im GBA1-Gen

Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation weisen einen schwereren Phänotyp mit schnellerem Krankheitsprogress und früher kognitiver Beeinträchtigung als idiopathische Parkinson-Patienten auf (Lerche et al., 2020b, Oeda et al., 2015, Brockmann et al., 2011b). Cilia et al. konnten ein 3,2-fach erhöhtes Demenzrisiko für GBA1-Mutationsträger verglichen mit anderen Parkinson-Patienten finden (Cilia et al., 2016). In unserer Studie wiesen Parkinson-Patienten mit einer milden GBA1-Mutation innerhalb der Vergleichskohorte die im Mittel höchsten NfL-Spiegel im Liquor auf. Parkinson-Patienten mit einer milden GBA1-Mutation waren älter und motorisch am schwersten beeinträchtigt, zeigten aber die beste Kognition. Es ist denkbar, dass der altersabhängige Einfluss auf die NfL-Spiegel in dieser Kohorte noch über dem erkrankungsspezifischen liegt. Trotzdem kann dabei ein zusätzlicher

Einfluss von nicht untersuchten Störfaktoren auf die Liquor-NfL-Spiegel nicht ausgeschlossen werden. Parkinson-Patienten mit einer schweren GBA1-Mutation erkrankten signifikant früher und wiesen trotz ihres jungen Alters die größte kognitive Beeinträchtigung auf. Sie wiesen ähnlich hohe NfL-Spiegel wie Parkinson-Patienten mit einer milden GBA1-Mutation auf, obwohl diese deutlich älter waren. Das lässt vermuten, dass in dieser Kohorte der erkrankungsspezifische Einfluss auf die NfL-Spiegel über dem Alterseffekt liegen könnte. Zusätzlich konnte bei Parkinson-Patienten mit einer schweren GBA1-Mutation die höchste Rate an Konversionen zur kognitiven Beeinträchtigung (45 %) im Studienverlauf gefunden werden, was die klinische Schwere und den raschen Progress der Erkrankung in dieser Kohorte nochmals verdeutlicht. In der PD_{GBA}-Kohorte korrelierten die NfL-Spiegel im Liquor nur schwach mit dem Alter und nicht mit der Erkrankungsdauer oder dem Geschlecht, dafür aber mit dem klinischen Schweregrad. Daraus lässt sich in dieser Kohorte möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Höhe der NfL-Spiegel im Liquor und der Schwere der Erkrankung ableiten, der stärker als die Auswirkung des Alterseffekts ist.

4.4 NfL und Kognition

Der Anteil von Parkinson-Patienten, die eine neue kognitive Beeinträchtigung im Studienverlauf entwickelten, lag in unserer Studie je nach Kohorte zwischen 15 und 45 %. Diese Ergebnisse decken sich teilweise mit Angaben aus anderen Studien. Pigott et al. gehen davon aus, dass ungefähr die Hälfte der Parkinson-Patienten mit normaler Kognition innerhalb von 6 Jahren eine kognitive Beeinträchtigung entwickelt (Pigott et al., 2015). Andere Autoren nutzen einen restriktiveren Cut-off-Wert von 24 Punkten im MMST und geben nach 5 Erkrankungsjahren Demenzraten zwischen 15 und 20 % an (Williams-Gray et al., 2009). Erwartungsgemäß beobachteten wir höhere Konversionsraten zur kognitiven Beeinträchtigung bei Parkinson-Patienten mit GBA1-Mutationen (28 %). Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (Alcalay et al., 2012, Setó-Salvia et al., 2012, Mata et al., 2016). In der Kohorte der idiopathischen Parkinson-Patienten entwickelten nur 22 % im Studienverlauf

eine kognitive Beeinträchtigung.

Die im Mittel höchsten NfL-Spiegel im Liquor konnten wir bei idiopathischen Parkinson-Patienten finden, die bereits zu Studienbeginn eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen. Allerdings war diese Kohorte im Mittel auch am ältesten. Ursächlich dafür ist vermutlich die Kombination der Einflüsse von Alter und Erkrankungsschwere auf die NfL-Spiegel. Wir konnten bei Parkinson-Patienten eine Assoziation von höheren NfL-Spiegeln im Liquor mit schlechteren MoCA-Ergebnissen finden. Diese war für Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation etwas schwächer ausgeprägt als für idiopathische Parkinson-Patienten. Der Zusammenhang von höheren NfL-Spiegeln im Liquor mit schlechteren MoCA-Ergebnissen ist bereits aus anderen Studien bekannt (Olsson et al., 2019). Ebenso konnte in Untersuchungen eine Assoziation von höheren Plasma-NfL-Spiegeln und einer geringeren kognitiven Leistungsfähigkeit bei Parkinson-Patienten gezeigt werden (Lin et al., 2018).

Im klinischen Alltag stellt sich vor allem die Frage, ob anhand der NfL-Dynamik eine kognitive Beeinträchtigung schon in einem frühen präsymptomatischen Stadium erkannt werden kann, ähnlich wie es in Studien zu Serum/Plasma-NfL bei der Alzheimer-Erkrankung gezeigt werden konnte (Preische et al., 2019, Mattsson et al., 2017, Hu et al., 2019). Mit Anpassung an die Altersprogredienz konnten wir keinen signifikanten Unterschied des mittleren jährlichen NfL-Anstiegs bei kognitiv unbeeinträchtigten Parkinson-Patienten und denen mit neuer kognitiver Beeinträchtigung im Studienverlauf finden. Dennoch scheint eine patientenindividuelle NfL-Dynamik mit Erkrankungsmeilensteinen und einer kognitiven Verschlechterung einherzugehen. Auch Lin et al. konnten keine höheren Plasma-NfL-Spiegel bei Parkinson-Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) verglichen mit gesunden Personen feststellen (Lin et al., 2018). Allerdings erfolgte in unsere Studie keine Unterscheidung zwischen Parkinson-Patienten mit einer MCI oder einer manifesten Demenz. Eine Versuchsperson galt in unserem Design ab dem erstmaligen Auftreten eines $\text{MoCA} \leq 25$ als kognitiv beeinträchtigt. Für zukünftige Untersuchungen scheinen

vor allem Parkinson-Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) interessant zu sein. In Studien konnte gezeigt werden, dass einige dieser Patienten eine Demenz entwickeln, während andere kognitiv stabil blieben oder sich ihre Kognition im Laufe der Zeit wieder verbesserte (Saredakis et al., 2019, Pedersen et al., 2013). Die Gruppe von Parkinson-Patienten mit einer MCI kann genutzt werden, um den variablen Zeitraum bis zur Demenz anhand klinischer Merkmale und ihrer NfL-Dynamik weiter aufzuklären (Lerche et al., 2020a). Einen erweiterten Ansatz, um die Vorhersage einer Demenz bei Parkinson-Patienten zu verbessern, stellt die von Bäckström et al. empfohlene, kombinierte Liquor-Analyse von NfL, A β 1-42 und hFABP (kardiales Fettsäurebindungsprotein) dar (Bäckström et al., 2015).

4.4.1 Idiopathische Parkinson-Patienten mit neuer kognitiver Beeinträchtigung

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass diese Kohorte mehrheitlich aus männlichen Patienten bestand. Die Männer dieser Gruppe waren zu Studienbeginn stärker motorisch beeinträchtigt und wiesen im Mittel signifikant höhere NfL-Spiegel im Liquor verglichen mit weiblichen idiopathischen Parkinson-Patienten auf. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Erkrankungsalter und -dauer. Eine Ursache für die geringere Erkrankungsschwere bei Frauen könnten dabei die bereits bekannten neuroprotektiven und regenerativen Einflüsse des Östrogens sein (Garcia-Segura et al., 2001, Callier et al., 2000). Spezifische Auswirkung des Östradiols auf den Dopamin-Stoffwechsel könnten für die geringere Vulnerabilität des weiblichen Gehirns verantwortlich sein (Cerri et al., 2019). Diese Hypothese konnte anhand unseres Studiendesigns nicht überprüft werden und könnte für zukünftige Studien relevant sein.

Idiopathische Parkinson-Patienten, die im Studienverlauf eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten, unterschieden sich anhand ihrer mittleren NfL-Spiegel im Liquor 8, 6, 4 oder 2 Jahre vor dem Ereignis nicht signifikant von kognitiv unbeeinträchtigten idiopathischen Parkinson-Patienten. Unsere Daten

zeigten, dass anhand der NfL-Spiegel im Liquor bei idiopathischen Parkinson-Patienten keine frühzeitige Vorhersage über eine Konversion zur kognitiven Beeinträchtigung getroffen werden kann. Auch scheint der NfL-Anstieg vor diesem Ereignis nicht sprunghaft stattzufinden. Demzufolge eignet sich NfL im Liquor nicht als Früherkennungsmarker einer kognitiven Beeinträchtigung bei idiopathischen Parkinson-Patienten. Es ist möglich, dass ein zweijähriges Intervall zu groß ist, um Veränderungen der NfL-Spiegel vor der Konversion zur kognitiven Beeinträchtigung bei Parkinson-Patienten zu erkennen. Doch würde das auch die klinische Relevanz in Frage stellen. Bei einem sehr kleinen Zeitfenster zwischen NfL-Anstieg und dem Konversions-Ereignis wären die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten für die Betroffenen begrenzt. Interessant wäre, ob diese Aussage auch für die Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation zutrifft, da es sich bei PD_{GBA} um eine deutlich schneller progrediente und schwerere Erkrankungsform handelt. Aufgrund von zu geringen Fallzahlen dieser Kohorte (n = 15) konnten wir diesbezüglich in unserer Studie keine valide Aussage treffen.

4.5 NfL und Motorik

Obwohl motorische Erkrankungsmeilensteine nicht im Fokus unserer Studie standen, konnten wir für Parkinson-Patienten eine Tendenz beobachten. Unsere Daten zeigten eine schwache Assoziation eines schwereren Krankheitsstadiums mit höheren NfL-Spiegeln im Liquor. Der Grad der Erkrankungsschwere wurde dabei anhand höherer H&Y-Klassifizierung und höheren UPDRS-III-Ergebnissen definiert. Lin et al. konnten keine Assoziation zwischen NfL-Spiegeln und dem UPDRS beobachten und sprechen sich gegen NfL als Biomarker für eine motorische Verschlechterung bei Parkinson-Patienten aus (Lin et al., 2018). Diese unterschiedlichen Erkenntnisse zeigen, dass neben H&Y und UPDRS weitere motorische Erkrankungsmeilensteine - wie beispielsweise das Auftreten von Stürzen oder Freezing - bei der Beurteilung der motorischen Progression von Parkinson-Patienten wichtig sind (Lerche et al., 2020a). Auch ein bestehender medikamentöser Einfluss auf die Motorik oder eine vorhandene

Tiefenhirnstimulation wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt. Eine erst kürzlich veröffentlichte schwedische Studie mit einem größeren Spektrum an motorischen Untersuchungen konnte einen Zusammenhang von höheren NfL-Spiegeln im Liquor und schwereren motorischen Symptomen bei Parkinson-Patienten zeigen (Bäckström et al., 2020). Wie auch anhand unserer Daten gezeigt, konnten Bäckström et al. ebenfalls eine Assoziation von UPDRS-III und H&Y mit höheren NfL-Spiegeln finden (Bäckström et al., 2020). Sie sprechen sich für den Nutzen von NfL im Liquor als Biomarker für den Schweregrad der Erkrankung und zur Vorhersage des Überlebens bei Parkinson-Patienten aus (Bäckström et al., 2020).

4.6 NfL und Gemütszustand

Bei Parkinson-Patienten konnten wir keinen Zusammenhang von höheren NfL-Spiegeln im Liquor mit einer schlechteren Gemütslage (höherer BDI-II) feststellen. Auch eine Assoziation zwischen BDI-II und kognitiver Beeinträchtigung (MoCA) konnte weder bei Parkinson-Patienten noch in der Kontrollgruppe gefunden werden. Von anderen Forschenden wird auf einen Zusammenhang zwischen einer frühen Depression mit einer Verschlechterung der Motorik und Kognition bei Parkinson-Patienten hingewiesen (Ng et al., 2015). Dabei muss allerdings erwähnt werden, dass alle unsere Versuchspersonen im Mittel keine oder nur eine minimale depressive Symptomatik aufwiesen. In der Kontrollgruppe konnten wir eine Assoziation von höheren Liquor-NfL-Spiegeln mit einer schlechteren Gemütslage (höhere BDI-II-Werte) finden. Aufgrund der geringen Fallzahl (n = 70) könnte diese Assoziation zufällig entstanden sein und sollte an einer größeren Untersuchungskohorte überprüft und validiert werden.

4.7 NfL im Verlauf

Bei der longitudinalen Betrachtung zeigte sich erwartungsgemäß ein Anstieg der mittleren Liquor-NfL-Spiegel im Studienverlauf. Die NfL-Spiegel im Liquor steigen, da das Alter und die Schwere der Erkrankung, also auch die neuroaxonale Degeneration im Verlauf zunehmen. Zusätzlich fiel auf, dass im

Vergleichen die mittleren NfL-Spiegel im Liquor bei idiopathischen Parkinson-Patienten nach 4 und 6 Jahren vorübergehend abzusinken scheinen. Dieser Trend ist allerdings im gleichen Zeitintervall für die klinischen Merkmale der H&Y-Skala, UPDRS-III und MoCA-Ergebnisse nicht zu beobachten. Eine Ursache für diesen Effekt kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch die im Verlauf sinkende Anzahl der longitudinal vergleichbaren NfL-Messwert-Paarungen sein. So nahm die Anzahl an Versuchspersonen, die sich erneut zur Lumbalpunktion zur Verfügung stellten, im Studienverlauf kontinuierlich ab. Die schwer erkrankten Parkinson-Patienten schieden im Verlauf der Studie aus, sodass zu späteren Zeitpunkten nur noch die weniger stark Betroffenen teilnahmen. Dennoch konnte auch bei einzelnen Versuchspersonen ein vorübergehendes Absinken der NfL-Spiegel im Erkrankungsverlauf beobachtet werden. Denkbar wäre hier, dass ein zusätzlicher vorübergehender Einfluss anderer neuroaxonaler Destruktionsprozesse wie beispielsweise einer erworbenen peripheren Neuropathie vorlag, die höhere initiale NfL-Spiegel zur Folge hatten (Mariotto et al., 2018). Eine andere Möglichkeit wäre, dass im Spätstadium der Parkinson-Erkrankung die Neurodegeneration weit vorangeschritten ist und kaum noch zusätzliche neuroaxonale Destruktion stattfinden kann. Das „Ausbrennen“ der Dynamik könnte sich theoretisch ebenfalls in fallenden NfL-Spiegeln in den Folge-messungen ausdrücken (K. Brockmann, persönliche Mitteilung). Die tatsächliche Ursache für - die im Einzelfall beobachtete - Abnahme der Liquor-NfL-Spiegel konnte im Rahmen unserer Studie nicht geklärt werden. Die longitudinale NfL-Dynamik bei Parkinson-Patienten sollte deshalb an einer größeren Untersuchungskohorte validiert und mögliche Störfaktoren identifiziert werden.

4.8 Schlussfolgerung

Mit zunehmender Krankheitsdauer und -schwere steigen die NfL-Spiegel im Liquor bei Parkinson-Patienten an. Durch das vergleichsweise geringe Ausmaß der neuroaxonalen Degeneration im Rahmen der Parkinson-Erkrankung darf dabei der Einfluss des Alters nicht vernachlässigt werden. Kognitive Erkrankungsmeilensteine und motorische Verschlechterung sind dabei mit einem

simultanen NfL-Anstieg vergesellschaftet. Allerdings kann bei Parkinson-Patienten - im Gegensatz zur Alzheimer-Erkrankung, bei der NfL schon 10 Jahre vor dem Auftreten der kognitiven Beeinträchtigung ansteigt - kein frühzeitiger NfL-Anstieg beobachtet werden (Preishe et al., 2019). NfL im Liquor eignet sich bei Parkinson-Patienten als Progressionsmarker der Erkrankung, nicht aber als frühzeitiger Prädiktionsmarker einer kognitiven Verschlechterung oder Demenz.

4.9 Limitationen

4.9.1 Instrumente

Ähnlich wie in anderen Längsschnittstudien liegt ein Defizit der Studie in der inhomogenen Beurteilung der motorischen Fähigkeiten und kognitiven Leistungen im Verlauf (Lerche et al., 2020a). Wie zuvor beschrieben, wurden die verwendeten Beurteilungsinstrumente im Laufe der Zeit überarbeitet oder durch verbesserte Skalen ersetzt. Obwohl die Umrechnung der Test-Ergebnisse mit publizierten Algorithmen erfolgte, bleibt ein gewisser Störfaktor bestehen (Lerche et al., 2020a). Vor allem die Umwandlung von MMST zu MoCA scheint dabei Unsicherheiten aufzuweisen (Bergeron et al., 2017). So schneiden Parkinson-Patienten mit dysexekutiven Demenzen im MoCA deutlich schlechter als im MMST ab (Bergeron et al., 2017). Außerdem eignet sich der MoCA-Test vorrangig als grobes Screening-Instrument (Lerche et al., 2020a). Für die Beurteilung sehr milder kognitiver Veränderungen werden exaktere Instrumente als der MoCA-Test benötigt, um die verschiedenen Bereiche einzeln zu evaluieren und diese den Liquor-NfL-Spiegeln zuzuordnen (Lerche et al., 2020a). Mit einem restriktiveren MoCA-Cut-off-Wert von 23 hätte in unserem Design die falsch-positive Rate für kognitive Beeinträchtigung gesenkt werden können (Carson et al., 2018). Wiederum bliebe so die Kohorte der MCI unberücksichtigt, die wir für durchaus wichtig erachten. Die motorische Beeinträchtigung, die mit dem (MDS-)UPDRS-III gemessen wurde, lässt sich in einer so großen Kohorte ebenfalls nicht zuverlässig über mehrere Jahre beurteilen (Lerche et al., 2020a). Für dieses Beurteilungsinstrument konnten außerdem Schwierigkeiten bei der Interrater-Reliabilität gezeigt werden (Post et al., 2005). Es ist also möglich, dass

verschiedene Begutachtende bei demselben Patienten zu unterschiedlichen (MDS-)UPDRS-III-Ergebnissen gekommen wären. Andererseits stellen medikamentöse Therapieanpassungen mit veränderten On-Off-Zuständen im Verlauf sowie physiotherapeutische Trainingsmaßnahmen oder eine potenzielle Tiefenhirnstimulation mit Verbesserung der Beweglichkeit wichtige Einflussfaktoren auf die Beurteilung der Motorik dar (Lerche et al., 2020a).

4.9.2 Messung der Proben

Eine potenzielle Fehlerquelle stellt außerdem der mehrschrittige Aufbereitungsprozess der NfL-Proben dar. Diese wurden von medizinisch-technischen Laborassistenten per Hand pipettiert. Jedoch konnten anhand der Kontrollproben auf jeder ELISA-Platte fehlerhafte NfL-Messwerte früh erkannt und somit weitestgehend ausgeschlossen werden. Auch kleine Luftblasen auf den Assay-Platten, die einen Einfluss auf die Extinktion haben und so die Messergebnisse verfälschen könnten, konnten durch die Kontrollproben schnell entdeckt und eliminiert werden.

4.9.3 Longitudinale Erhebung

Durch die Invasivität der Lumbalpunktion ist es nachvollziehbar, dass die Anzahl an Versuchspersonen, die sich zu wiederholten Punktionen zur Verfügung stellten, im Studienverlauf abnahm. Zusätzlich schieden schwer erkrankte Parkinson-Patienten im Studienverlauf aus. Bei einigen Parkinson-Patienten konnte außerdem eine wiederholte Lumbalpunktion erst nach 4 Jahren statt im zweijährigen Intervall durchgeführt werden. Dadurch fehlten einige NfL-Längsschnittdaten, insbesondere zu späteren Zeitpunkten der Nachbeobachtung. Das führte zu Unsicherheiten beim Vergleich der longitudinalen Entwicklung der NfL-Spiegel und erschwerte die systematische Längsschnittanalyse.

4.9.4 NfL

Außerdem sollte nicht vergessen werden, dass es sich bei NfL um einen unspezifischen Biomarker handelt, der - wie eingangs beschrieben - von einer Reihe neurodegenerativer Prozesse oder axonalen Schädigungen beeinflusst wird. So wurden die Personen der Kontrollgruppe zu Studienbeginn auf neurologische Erkrankungen untersucht, dennoch kann ein Einfluss bestimmter Störfaktoren nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Das gilt ebenfalls für die Kohorte der Parkinson-Patienten.

4.10 Ausblick

Das Neurofilament light chain Protein scheint seine Funktion als Biomarker für den Schweregrad der Parkinson-Erkrankung zu festigen. Allerdings bedarf es weiterer Validation im Sinne von standardisierten Techniken, Referenzmaterialien und klinischer Überprüfung (Parnetti et al., 2019). Zukünftig könnte vor allem die Dynamik der NfL-Spiegel eine interessante Rolle spielen. Forschende sind der Meinung, dass anhand sinkender NfL-Spiegel zukünftig die Effizienz der Therapien überprüft werden könnte (Hall et al., 2012). Betrachtet man das vor dem Hintergrund der Entwicklung von krankheitsmodifizierenden Therapien, die auf die Reduzierung neurotoxischer Aggregate abzielen, eröffnet sich ein ganz neues spannendes Forschungsfeld, was eine optimierte Behandlung von Parkinson-Patienten mit sich bringt.

Für eine Etablierung von NfL als Progressions- oder Therapie-Monitoring-Marker im klinischen Alltag bietet ein blutbasierter Test eine wesentlich praktikablere und patientenfreundlichere Lösung als die Durchführung einer Lumbalpunktion. In Studien konnte eine starke Korrelation von Liquor und Serum-NfL bei der Parkinson-Erkrankung gezeigt werden (Hansson et al., 2017b). Da die Spiegel im Blut vergleichsweise niedrig sind, können sie mit konventionellen Methoden wie ELISA oder ELICA nur schwer nachgewiesen werden (Kuhle et al., 2016). Durch die Entwicklung von Einzelmolekül-Arrays (Simoa®) konnte eine zuverlässige Nachweismöglichkeit des gesamten NfL-Konzentrationspektrums

in Blutproben eingeführt werden (Khalil et al., 2018). Die geringere Invasivität der Blutentnahme stellt dabei einen deutlichen Vorteil für die Patienten dar (Marques et al., 2019).

Erkrankungsspezifische, altersabhängige Cut-off-Werte konnten bereits für NfL im Liquor mithilfe der Kontrollgruppe unserer Studie im Neurologischen Labor des Universitätsklinikums Tübingen etabliert werden. Diese sind essenziell um den Progress der Erkrankung bei Parkinson-Patienten in Zukunft besser einschätzen zu können (Lerche et al., 2020a). Außerdem könnten anhand der erkrankungsspezifischen, altersabhängigen Cut-off-Werte Forschungsfelder im Bereich der Künstlichen Intelligenz - speziell dem maschinellen Lernen - bei neurodegenerativen Erkrankungen unterstützt werden. Lernende Maschinen werden einerseits zur diagnostischen Unterstützung, aber auch zur Krankheitsüberwachung und Erkrankungsbewertung bei Parkinson-Patienten eingesetzt (Belić et al., 2019). Zurzeit wird dabei vor allem mit Algorithmen zur Erfassung motorischer Muster der oberen und unteren Extremitäten gearbeitet (Belić et al., 2019). Eine Weiterentwicklung des maschinellen Lernens stellt dabei Deep-Learning dar, mit dem bereits in der Alzheimer Forschung experimentiert wird (Qiu et al., 2020). Vielleicht könnten diese Systeme durch die zusätzliche multimodale Erfassung von Erkrankungsmerkmalen wie beispielsweise NfL als Biomarker ergänzt und verbessert werden. Damit in der Zukunft Parkinson-Patienten eine präzisere Diagnostik, besseres Therapie-Monitoring und eine individualisiertere Behandlung ermöglicht wird.

5 Zusammenfassung

Obwohl Parkinson die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung ist, gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse zu validen neurochemischen Biomarkern. Die vorliegende Arbeit widmet sich einem der potenziellen Biomarker für die Parkinson-Erkrankung - dem Neurofilament light chain Protein (NfL). Dieser unspezifische Biomarker entsteht bei neuroaxonaler Schädigung und kann im Liquor und Blut gemessen werden. Da die Höhe des NfL-Spiegels vom Schädigungsmaß abhängig ist, eignet er sich, um die Schwere und den Progress neurodegenerativer Erkrankungen zu überwachen (Petzold, 2005). In dieser Studie wurden die NfL-Spiegel im Liquor von 371 idiopathischen Parkinson-Patienten, 91 Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation und 70 neurologisch gesunden Kontrollpersonen untersucht und mit den jeweiligen motorischen Fähigkeiten sowie kognitiven Leistungen in Zusammenhang gebracht. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 8 Jahre.

In der Kontrollgruppe und bei Parkinson-Patienten waren höhere NfL-Spiegel im Liquor mit einem höheren Lebensalter assoziiert. Die höchsten NfL-Spiegel im Liquor konnten bei idiopathischen Parkinson-Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine kognitive Beeinträchtigung (MoCA \leq 25) aufwiesen, gefunden werden. Aber auch kognitiv unbeeinträchtigte idiopathische Parkinson-Patienten zeigten - verglichen mit der Kontrollgruppe - höhere Liquor-NfL-Spiegel. Parkinson-Patienten mit einer GBA1-Mutation wiesen trotz ihres jüngeren Alters - verglichen mit idiopathischen Parkinson-Patienten - eine ausgeprägtere motorische und kognitive Beeinträchtigung mit ähnlich hohen mittleren NfL-Spiegeln im Liquor auf. Eine Assoziation von höheren Liquor-NfL-Spiegeln mit einem männlichen Geschlecht, einem höheren Erkrankungsalter, einer längeren Krankheitsdauer, höheren Hoehn-und-Yahr-Stadien, höheren UPDRS-III-Punktzahlen und niedrigeren MoCA-Ergebnissen konnte für die Gesamtheit der Parkinson-Patienten gefunden werden. Die Liquor-NfL-Spiegel von idiopathischen Parkinson-Patienten, die im Studienverlauf eine kognitive

Beeinträchtigung entwickelten, unterschieden sich vor dem Konversions-Ereignis nicht signifikant von den mittleren NfL-Spiegeln der kognitiv unbeeinträchtigten idiopathischen Parkinson-Patienten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit zunehmendem Alter NfL-Spiegel im Liquor bei Parkinson-Patienten und in der Kontrollgruppe ansteigen. Verglichen mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen zeigen Parkinson-Patienten einen eher geringen NfL-Anstieg. In einem frühen Erkrankungsstadium (≤ 2 Jahre) ist eine Unterscheidung von neurologisch gesunden Personen anhand der Liquor-NfL-Spiegel nicht möglich. Erhöhte Liquor-NfL-Spiegel sind bei Parkinson-Patienten mit motorischer Verschlechterung und kognitiver Beeinträchtigung assoziiert. Dieser Anstieg findet vor allem bei idiopathischen Parkinson-Patienten weder sprunghaft noch frühzeitig vor der Konversion zu einer kognitiven Beeinträchtigung statt, sodass sein Nutzen zur Vorhersage kritisch hinterfragt werden sollte.

6 Literaturverzeichnis

2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69, 89-95.
2003. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, 18, 738-50.
- AARSLAND, D., ANDERSEN, K., LARSEN, J. P., LOLK, A. & KRAGH-SØRENSEN, P. 2003. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*, 60, 387-92.
- AARSLAND, D., CREESE, B., POLITIS, M., CHAUDHURI, K. R., FFYTCH, D. H., WEINTRAUB, D. & BALLARD, C. 2017. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 13, 217-231.
- ABDO, W. F., VAN DE WARRENBURG, B. P., BURN, D. J., QUINN, N. P. & BLOEM, B. R. 2010. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol*, 6, 29-37.
- AL-JANABI, W. S. A., ZAMAN, I. & MEMON, A. B. 2019. Secondary Parkinsonism Due to a Large Anterior Cranial Fossa Meningioma. *Eur J Case Rep Intern Med*, 6, 001055.
- ALCALAY, R. N., CACCAPPOLO, E., MEJIA-SANTANA, H., TANG, M., ROSADO, L., ORBE REILLY, M., RUIZ, D., ROSS, B., VERBITSKY, M., KISSELEV, S., LOUIS, E., COMELLA, C., COLCHER, A., JENNINGS, D., NANCE, M., BRESSMAN, S., SCOTT, W. K., TANNER, C., MICKEL, S., ANDREWS, H., WATERS, C., FAHN, S., COTE, L., FRUCHT, S., FORD, B., REZAK, M., NOVAK, K., FRIEDMAN, J. H., PFEIFFER, R., MARSH, L., HINER, B., SIDEROW, A., PAYAMI, H., MOLHO, E., FACTOR, S., OTTMAN, R., CLARK, L. N. & MARDER, K. 2012. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. *Neurology*, 78, 1434-40.
- ALI, K. & MORRIS, H. R. 2015. Parkinson's disease: chameleons and mimics. *Pract Neurol*, 15, 14-25.
- AMARA, A. W. & MEMON, A. A. 2018. Effects of Exercise on Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Clin Ther*, 40, 8-15.
- ARMSTRONG, M. J. & OKUN, M. S. 2020. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama*, 323, 548-560.
- ATIK, A., STEWART, T. & ZHANG, J. 2016. Alpha-Synuclein as a Biomarker for Parkinson's Disease. *Brain Pathol*, 26, 410-8.
- AUM, D. J. & TIERNEY, T. S. 2018. Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 23, 162-182.
- AYDIN, S. 2015. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, 72, 4-15.
- BACIOGLU, M., MAIA, L. F., PREISCHE, O., SCHELLE, J., APEL, A., KAESER, S. A., SCHWEIGHAUSER, M., ENINGER, T., LAMBERT, M., PILOTTO, A., SHIMSHEK, D. R., NEUMANN, U., KAHLE, P. J., STAUFENBIEL, M., NEUMANN, M., MAETZLER, W., KUHLE, J. & JUCKER, M. 2016. Neurofilament Light Chain in Blood and CSF as Marker of Disease

- Progression in Mouse Models and in Neurodegenerative Diseases. *Neuron*, 91, 56-66.
- BÄCKSTRÖM, D., LINDER, J., MO, S. J., RIKLUND, K., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., FORSGREN, L. & LENFELDT, N. 2020. NfL as a biomarker for neurodegeneration and survival in Parkinson disease. *Neurology*.
- BÄCKSTRÖM, D. C., ERIKSSON DOMELLÖF, M., LINDER, J., OLSSON, B., ÖHRFELT, A., TRUPP, M., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K. & FORSGREN, L. 2015. Cerebrospinal Fluid Patterns and the Risk of Future Dementia in Early, Incident Parkinson Disease. *JAMA Neurol*, 72, 1175-82.
- BAE, E. J., LEE, H. J., ROCKENSTEIN, E., HO, D. H., PARK, E. B., YANG, N. Y., DESPLATS, P., MASLIAH, E. & LEE, S. J. 2012. Antibody-aided clearance of extracellular α -synuclein prevents cell-to-cell aggregate transmission. *J Neurosci*, 32, 13454-69.
- BALL, N., TEO, W. P., CHANDRA, S. & CHAPMAN, J. 2019. Parkinson's Disease and the Environment. *Front Neurol*, 10, 218.
- BECK, A. T., STEER, R. A., BALL, R. & RANIERI, W. 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 67, 588-97.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- BELIĆ, M., BOBIĆ, V., BADŽA, M., ŠOLAJA, N., ĐURIĆ-JOVIČIĆ, M. & KOSTIĆ, V. S. 2019. Artificial intelligence for assisting diagnostics and assessment of Parkinson's disease-A review. *Clin Neurol Neurosurg*, 184, 105442.
- BENGOA-VERGNIORY, N., ROBERTS, R. F., WADE-MARTINS, R. & ALEGRE-ABARRATEGUI, J. 2017. Alpha-synuclein oligomers: a new hope. *Acta Neuropathol*, 134, 819-838.
- BERARDELLI, A., WENNING, G. K., ANTONINI, A., BERG, D., BLOEM, B. R., BONIFATI, V., BROOKS, D., BURN, D. J., COLOSIMO, C., FANCIULLI, A., FERREIRA, J., GASSER, T., GRANDAS, F., KANOVSKY, P., KOSTIC, V., KULISEVSKY, J., OERTEL, W., POEWE, W., REESE, J. P., RELJA, M., RUZICKA, E., SCHRAG, A., SEPPI, K., TABA, P. & VIDAILHET, M. 2013. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 20, 16-34.
- BERG, D., GODAU, J. & WALTER, U. 2008. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*, 7, 1044-55.
- BERG, D., POSTUMA, R. B., ADLER, C. H., BLOEM, B. R., CHAN, P., DUBOIS, B., GASSER, T., GOETZ, C. G., HALLIDAY, G., JOSEPH, L., LANG, A. E., LIEPELT-SCARFONE, I., LITVAN, I., MAREK, K., OBESO, J., OERTEL, W., OLANOW, C. W., POEWE, W., STERN, M. & DEUSCHL, G. 2015. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30, 1600-11.
- BERGERON, D., FLYNN, K., VERRET, L., POULIN, S., BOUCHARD, R. W., BOCTI, C., FULOP, T., LACOMBE, G., GAUTHIER, S., NASREDDINE, Z. & LAFORCE, R. J. 2017. Multicenter Validation of an MMSE-MoCA Conversion Table. *J Am Geriatr Soc*, 65, 1067-1072.
- BLAUWENDRAAT, C., FAGHRI, F., PIHLSTROM, L., GEIGER, J. T., ELBAZ, A.,

- LESAGE, S., CORVOL, J. C., MAY, P., NICOLAS, A., ABRAMZON, Y., MURPHY, N. A., GIBBS, J. R., RYTEN, M., FERRARI, R., BRAS, J., GUERREIRO, R., WILLIAMS, J., SIMS, R., LUBBE, S., HERNANDEZ, D. G., MOK, K. Y., ROBAK, L., CAMPBELL, R. H., ROGAEVA, E., TRAYNOR, B. J., CHIA, R., CHUNG, S. J., HARDY, J. A., BRICE, A., WOOD, N. W., HOULDEN, H., SHULMAN, J. M., MORRIS, H. R., GASSER, T., KRÜGER, R., HEUTINK, P., SHARMA, M., SIMÓN-SÁNCHEZ, J., NALLS, M. A., SINGLETON, A. B. & SCHOLZ, S. W. 2017. NeuroChip, an updated version of the NeuroX genotyping platform to rapidly screen for variants associated with neurological diseases. *Neurobiol Aging*, 57, 247.e9-247.e13.
- BOHNEN, N. I., KAUFER, D. I., IVANCO, L. S., LOPRESTI, B., KOEPPE, R. A., DAVIS, J. G., MATHIS, C. A., MOORE, R. Y. & DEKOSKY, S. T. 2003. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol*, 60, 1745-8.
- BOROVAC, J. A. 2016. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med*, 89, 37-47.
- BOSTAN, A. C., DUM, R. P. & STRICK, P. L. 2018. Functional Anatomy of Basal Ganglia Circuits with the Cerebral Cortex and the Cerebellum. *Prog Neurol Surg*, 33, 50-61.
- BRAAK, H., DE VOS, R. A. I., BOHL, J. & DEL TREDICI, K. 2006. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*, 396, 67-72.
- BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RÜB, U., DE VOS, R. A., JANSEN STEUR, E. N. & BRAAK, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197-211.
- BROCKMANN, K., GRÖGER, A., DI SANTO, A., LIEPELT, I., SCHULTE, C., KLOSE, U., MAETZLER, W., HAUSER, A.-K., HILKER, R., GOMEZ-MANCILLA, B., BERG, D. & GASSER, T. 2011a. Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers. *Movement Disorders*, 26, 2335-2342.
- BROCKMANN, K., SRULIJES, K., HAUSER, A. K., SCHULTE, C., CSOTI, I., GASSER, T. & BERG, D. 2011b. GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology*, 77, 276-80.
- BROCKMANN, K., SRULIJES, K., PFLEDERER, S., HAUSER, A. K., SCHULTE, C., MAETZLER, W., GASSER, T. & BERG, D. 2015. GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Mov Disord*, 30, 407-11.
- BRUNA, O., JUNQUÉ, C., VENDRELL, P., ROIG, C. & GRAU-VECIANA, J. M. 1992. [Memory changes in Parkinson's disease. Relation with clinical variables]. *Neurologia*, 7, 55-60.
- CALLIER, S., MORISSETTE, M., GRANDBOIS, M. & DI PAOLO, T. 2000. Stereospecific prevention by 17beta-estradiol of MPTP-induced dopamine depletion in mice. *Synapse*, 37, 245-51.
- CAPRIOTTI, T. & TERZAKIS, K. 2016. Parkinson Disease. *Home Healthcare*

- Now, 34, 300-307.
- CARSON, N., LEACH, L. & MURPHY, K. J. 2018. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33, 379-388.
- CERRI, S., MUS, L. & BLANDINI, F. 2019. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis*, 9, 501-515.
- CHAUDHURI, K. R., HEALY, D. G. & SCHAPIRA, A. H. 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5, 235-45.
- CHAUDHURI, K. R. & SCHAPIRA, A. H. 2009. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*, 8, 464-74.
- CHEN, J., ZHANG, C., WU, Y. & ZHANG, D. 2019. Association between Hypertension and the Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Analytical Studies. *Neuroepidemiology*, 52, 181-192.
- CILIA, R., TUNESI, S., MAROTTA, G., CEREDA, E., SIRI, C., TESEI, S., ZECCHINELLI, A. L., CANESI, M., MARIANI, C. B., MEUCCI, N., SACILOTTO, G., ZINI, M., BARICHELLA, M., MAGNANI, C., DUGA, S., ASSELTA, R., SOLDA, G., SERESINI, A., SEIA, M., PEZZOLI, G. & GOLDWURM, S. 2016. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters. *Ann Neurol*, 80, 662-673.
- COHEN, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates.
- CONSTANTINESCU, R., ROSENGREN, L., JOHNELS, B., ZETTERBERG, H. & HOLMBERG, B. 2010. Consecutive analyses of cerebrospinal fluid axonal and glial markers in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord*, 16, 142-5.
- COVA, I. & PRIORI, A. 2018. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? *J Neural Transm (Vienna)*, 125, 1417-1432.
- CRAWFORD, P. & ZIMMERMAN, E. E. 2011. Differentiation and diagnosis of tremor. *Am Fam Physician*, 83, 697-702.
- CROTTY, G. F., ASCHERIO, A. & SCHWARZSCHILD, M. A. 2017. Targeting urate to reduce oxidative stress in Parkinson disease. *Exp Neurol*, 298, 210-224.
- CZŁONKOWSKA, A., LITWIN, T. & CHABIK, G. 2017. Wilson disease: neurologic features. *Handb Clin Neurol*, 142, 101-119.
- DE HARO-LICER, J., ROURA-MORENO, J., VIZITIU, A., GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, A. & GONZÁLEZ-ARES, J. A. 2013. Long term serious olfactory loss in colds and/or flu. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 64, 331-8.
- DE LAU, L. M. & BRETELER, M. M. 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 525-35.
- DELENCLOS, M., JONES, D. R., MCLEAN, P. J. & UITTI, R. J. 2016. Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. *Parkinsonism Relat Disord*, 22 Suppl 1, S106-10.
- DEUSCHL, G., SCHADE-BRITTINGER, C., KRACK, P., VOLKMANN, J., SCHÄFER, H., BÖTZEL, K., DANIELS, C., DEUTSCHLÄNDER, A., DILLMANN, U., EISNER, W., GRUBER, D., HAMEL, W., HERZOG, J., HILKER, R., KLEBE, S., KLOSS, M., KOY, J., KRAUSE, M., KUPSCH, A.,

- LORENZ, D., LORENZL, S., MEHDORN, H. M., MORINGLANE, J. R., OERTEL, W., PINSKER, M. O., REICHMANN, H., REUSS, A., SCHNEIDER, G. H., SCHNITZLER, A., STEUDE, U., STURM, V., TIMMERMANN, L., TRONNIER, V., TROTTEBERG, T., WOJTECKI, L., WOLF, E., POEWE, W. & VOGES, J. 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 355, 896-908.
- DEXTER, D. T. & JENNER, P. 2013. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med*, 62, 132-144.
- DING, W., DING, L. J., LI, F. F., HAN, Y. & MU, L. 2015. Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19, 2275-81.
- DISANTO, G., BARRO, C., BENKERT, P., NAEGELIN, Y., SCHÄDELIN, S., GIARDIELLO, A., ZECCA, C., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H., LEPPERT, D., KAPPOS, L., GOBBI, C. & KUHLE, J. 2017. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 81, 857-870.
- DORSEY, E. R., CONSTANTINESCU, R., THOMPSON, J. P., BIGLAN, K. M., HOLLOWAY, R. G., KIEBURTZ, K., MARSHALL, F. J., RAVINA, B. M., SCHIFITTO, G., SIDEROWF, A. & TANNER, C. M. 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384-6.
- DORSEY, E. R., SHERER, T., OKUN, M. S. & BLOEM, B. R. 2018. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*, 8, S3-s8.
- DUNG, V. M. & THAO, D. T. P. 2018. Parkinson's Disease Model. *Adv Exp Med Biol*, 1076, 41-61.
- ELKOUZI, A., VEDAM-MAI, V., EISINGER, R. S. & OKUN, M. S. 2019. Emerging therapies in Parkinson disease - repurposed drugs and new approaches. *Nat Rev Neurol*, 15, 204-223.
- ELLIS, P. D. 2010. *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*, New York, Cambridge University Press.
- ESPAY, A. J. & LANG, A. E. 2017. Common Myths in the Use of Levodopa in Parkinson Disease: When Clinical Trials Misinform Clinical Practice. *JAMA Neurol*, 74, 633-634.
- EUSEBI, P., GIANNANDREA, D., BISCETTI, L., ABRAHA, I., CHIASSERINI, D., ORSO, M., CALABRESI, P. & PARNETTI, L. 2017. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid α -synuclein in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 32, 1389-1400.
- FANG, X., HAN, D., CHENG, Q., ZHANG, P., ZHAO, C., MIN, J. & WANG, F. 2018. Association of Levels of Physical Activity With Risk of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 1, e182421.
- FINKELSTEIN, D. I., STANIC, D., PARISH, C. L., TOMAS, D., DICKSON, K. & HORNE, M. K. 2000. Axonal sprouting following lesions of the rat substantia nigra. *Neuroscience*, 97, 99-112.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.

- FOX, S. H., KATZENSCHLAGER, R., LIM, S. Y., BARTON, B., DE BIE, R. M. A., SEPPI, K., COELHO, M. & SAMPAIO, C. 2018. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33, 1248-1266.
- FUCHS, E. & CLEVELAND, D. W. 1998. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science*, 279, 514-9.
- GAETANI, L., BLENNOW, K., CALABRESI, P., DI FILIPPO, M., PARNETTI, L. & ZETTERBERG, H. 2019. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90, 870-881.
- GALVAN, A. & WICHMANN, T. 2008. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol*, 119, 1459-74.
- GARCIA-RUIZ, P. J., CHAUDHURI, K. R. & MARTINEZ-MARTIN, P. 2014. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review...from the past. *J Neurol Sci*, 338, 30-3.
- GARCIA-SEGURA, L. M., AZCOITIA, I. & DONCARLOS, L. L. 2001. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol*, 63, 29-60.
- GATTO, N. M., DEAPEN, D., STOYANOFF, S., PINDER, R., NARAYAN, S., BORDELON, Y. & RITZ, B. 2014. Lifetime exposure to estrogens and Parkinson's disease in California teachers. *Parkinsonism Relat Disord*, 20, 1149-56.
- GIBB, W. R. & LEES, A. J. 1988. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51, 745-52.
- GOETZ, C. G., POEWE, W., RASCOL, O., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., COUNSELL, C., GILADI, N., HOLLOWAY, R. G., MOORE, C. G., WENNING, G. K., YAHR, M. D., SEIDL, L. & MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S, D. 2004. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 19, 1020-8.
- GOETZ, C. G., TILLEY, B. C., SHAFTMAN, S. R., STEBBINS, G. T., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STERN, M. B., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J. & LAPELLE, N. 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23, 2129-70.
- GRAY, R., IVES, N., RICK, C., PATEL, S., GRAY, A., JENKINSON, C., MCINTOSH, E., WHEATLEY, K., WILLIAMS, A. & CLARKE, C. E. 2014. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*, 384, 1196-205.
- HALL, S., ÖHRFELT, A., CONSTANTINESCU, R., ANDREASSON, U., SUROVA, Y., BOSTROM, F., NILSSON, C., HÅKAN, W., DEGRAEMER,

- H., NÅGGA, K., MINTHON, L., LONDOS, E., VANMECHELEN, E., HOLMBERG, B., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K. & HANSSON, O. 2012. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Arch Neurol*, 69, 1445-52.
- HANSSON, O., JANELIDZE, S., HALL, S., MAGDALINO, N., LEES, A. J., ANDREASSON, U., NORNGREN, N., LINDER, J., FORSGREN, L., CONSTANTINESCU, R., ZETTERBERG, H. & BLENNOW, K. 2017a. Blood-based NfL: A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology*, 88, 930-937.
- HANSSON, O., JANELIDZE, S., HALL, S., MAGDALINO, N., LEES, A. J., ANDREASSON, U., NORNGREN, N., LINDER, J., FORSGREN, L., CONSTANTINESCU, R., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K. & SWEDISH BIO, F. S. 2017b. Blood-based NfL: A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology*, 88, 930-937.
- HEIM, B., KRISMER, F., DE MARZI, R. & SEPPI, K. 2017. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 124, 915-964.
- HELY, M. A., REID, W. G., ADENA, M. A., HALLIDAY, G. M. & MORRIS, J. G. 2008. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23, 837-44.
- HJALMARSSON, C., BJERKE, M., ANDERSSON, B., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H., ABERG, N. D., OLSSON, B., ECKERSTRÖM, C., BOKEMARK, L. & WALLIN, A. 2014. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke. *J Cent Nerv Syst Dis*, 6, 51-8.
- HÖLLERHAGE, M. 2019. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. *Int Rev Neurobiol*, 149, 377-418.
- HOOPS, S., NAZEM, S., SIDEROWF, A. D., DUDA, J. E., XIE, S. X., STERN, M. B. & WEINTRAUB, D. 2009. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73, 1738-45.
- HOU, Y., DAN, X., BABBAR, M., WEI, Y., HASSELBALCH, S. G., CROTEAU, D. L. & BOHR, V. A. 2019. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 15, 565-581.
- HU, H., CHEN, K. L., OU, Y. N., CAO, X. P., CHEN, S. D., CUI, M., DONG, Q., TAN, L. & YU, J. T. 2019. Neurofilament light chain plasma concentration predicts neurodegeneration and clinical progression in nondemented elderly adults. *Aging (Albany NY)*, 11, 6904-6914.
- HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., KILFORD, L. & LEES, A. J. 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 181-4.
- HUGHES, T. A., ROSS, H. F., MUSA, S., BHATTACHERJEE, S., NATHAN, R. N., MINDHAM, R. H. & SPOKES, E. G. 2000. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54, 1596-602.
- IBARRETXE-BILBAO, N., JUNQUE, C., MARTI, M. J. & TOLOSA, E. 2011. Brain

- structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 310, 70-4.
- INDAKOETXEA, B., LÓPEZ DE MUNAIN, A., MARTÍ-MASSÓ, J. F. & LINAZASORO, G. 1990. [Parkinsonism after methyl alcohol poisoning]. *Neurologia*, 5, 238-41.
- IVES, N. J., STOWE, R. L., MARRO, J., COUNSELL, C., MACLEOD, A., CLARKE, C. E., GRAY, R. & WHEATLEY, K. 2004. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *Bmj*, 329, 593.
- JAMES PARKINSON, MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS 2002. An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 223-236.
- JANKOVIC, J., MCDERMOTT, M., CARTER, J., GAUTHIER, S., GOETZ, C., GOLBE, L., HUBER, S., KOLLER, W., OLANOW, C., SHOULSON, I. & ET AL. 1990. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*, 40, 1529-34.
- JELLINGER, K. 1988. The pedunculo-pontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51, 540-3.
- JELLINGER, K. A. 2018. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm (Vienna)*, 125, 615-650.
- JONES, R. D. & DONALDSON, I. M. 1995. Fractionation of visuoperceptual dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 131, 43-50.
- KALIA, L. V. & LANG, A. E. 2015. Parkinson's disease. *Lancet*, 386, 896-912.
- KANG, U. J., BOEHME, A. K., FAIRFOUL, G., SHAHNAWAZ, M., MA, T. C., HUTTEN, S. J., GREEN, A. & SOTO, C. 2019. Comparative study of cerebrospinal fluid α -synuclein seeding aggregation assays for diagnosis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 34, 536-544.
- KHALIL, M., PIRPAMER, L., HOFER, E., VOORTMAN, M. M., BARRO, C., LEPPERT, D., BENKERT, P., ROPELE, S., ENZINGER, C., FAZEKAS, F., SCHMIDT, R. & KUHLE, J. 2020. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nature Communications*, 11, 812.
- KHALIL, M., TEUNISSEN, C. E., OTTO, M., PIEHL, F., SORMANI, M. P., GATTRINGER, T., BARRO, C., KAPPOS, L., COMABELLA, M., FAZEKAS, F., PETZOLD, A., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H. & KUHLE, J. 2018. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 14, 577-589.
- KIM, S., KWON, S. H., KAM, T. I., PANICKER, N., KARUPPAGOUNDER, S. S., LEE, S., LEE, J. H., KIM, W. R., KOOK, M., FOSS, C. A., SHEN, C., LEE, H., KULKARNI, S., PASRICHA, P. J., LEE, G., POMPER, M. G., DAWSON, V. L., DAWSON, T. M. & KO, H. S. 2019. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*, 103, 627-641.e7.
- KLEIN, C. & WESTENBERGER, A. 2012. Genetics of Parkinson's disease. *Cold*

- Spring Harb Perspect Med*, 2, a008888.
- KORCHOUNOV, A., SCHIPPER, H. I., PREOBRAZHENSKEYA, I. S., KESSLER, K. R. & YAKHNO, N. N. 2004. Differences in age at onset and familial aggregation between clinical types of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 19, 1059-64.
- KUHLE, J., BARRO, C., ANDREASSON, U., DERFUSS, T., LINDBERG, R., SANDELIUS, Å., LIMAN, V., NORGRÉN, N., BLENNOW, K. & ZETTERBERG, H. 2016. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med*, 54, 1655-61.
- KÜHNER, C., BÜRGER, C., KELLER, F. & HAUTZINGER, M. 2007. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*, 78, 651-6.
- LAN, A. P., CHEN, J., CHAI, Z. F. & HU, Y. 2016. The neurotoxicity of iron, copper and cobalt in Parkinson's disease through ROS-mediated mechanisms. *Biometals*, 29, 665-78.
- LANCIEGO, J. L., LUQUIN, N. & OBESO, J. A. 2012. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2, a009621.
- LANGSTON, J. W. 2017. The MPTP Story. *J Parkinsons Dis*, 7, S11-s19.
- LARSSON, V., TORISSON, G. & LONDOS, E. 2018. Relative survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *PLoS One*, 13, e0202044.
- LEE, M. K. & CLEVELAND, D. W. 1996. Neuronal intermediate filaments. *Annu Rev Neurosci*, 19, 187-217.
- LERCHE, S., WURSTER, I., ROBEN, B., ZIMMERMANN, M., MACHETANZ, G., WIETHOFF, S., DEHNERT, M., RIETSCHEL, L., RIEBENBAUER, B., DEUSCHLE, C., STRANSKY, E., LIEPLT-SCARFONE, I., GASSER, T. & BROCKMANN, K. 2020a. CSF NFL in a Longitudinally Assessed PD Cohort: Age Effects and Cognitive Trajectories. *Mov Disord*.
- LERCHE, S., WURSTER, I., ROEBEN, B., ZIMMERMANN, M., RIEBENBAUER, B., DEUSCHLE, C., HAUSER, A. K., SCHULTE, C., BERG, D., MAETZLER, W., WANIEK, K., LACHMANN, I., LIEPELT-SCARFONE, I., GASSER, T. & BROCKMANN, K. 2020b. Parkinson's Disease: Glucocerebrosidase 1 Mutation Severity Is Associated with CSF Alpha-Synuclein Profiles. *Mov Disord*, 35, 495-499.
- LEVIN, J., KURZ, A., ARZBERGER, T., GIESE, A. & HÖGLINGER, G. U. 2016. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 61-9.
- LEVY, K. J. 1978. Some empirical power results associated with Welch's robust analysis of variance technique. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 8, 43-48.
- LILL, C. M. & KLEIN, C. 2017. [Epidemiology and causes of Parkinson's disease]. *Nervenarzt*, 88, 345-355.
- LIN, C. H., LI, C. H., YANG, K. C., LIN, F. J., WU, C. C., CHIEH, J. J. & CHIU, M. J. 2019. Blood NfL: A biomarker for disease severity and progression in Parkinson disease. *Neurology*, 93, e1104-e1111.
- LIN, Y. S., LEE, W. J., WANG, S. J. & FUH, J. L. 2018. Levels of plasma

- neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease. *Sci Rep*, 8, 17368.
- LINDSTRÖM, V., FAGERQVIST, T., NORDSTRÖM, E., ERIKSSON, F., LORD, A., TUCKER, S., ANDERSSON, J., JOHANNESSON, M., SCHELL, H., KAHLE, P. J., MÖLLER, C., GELLERFORS, P., BERGSTRÖM, J., LANNFELT, L. & INGELSSON, M. 2014. Immunotherapy targeting α -synuclein protofibrils reduced pathology in (Thy-1)-h[A30P] α -synuclein mice. *Neurobiol Dis*, 69, 134-43.
- LITVAN, I., GOLDMAN, J. G., TRÖSTER, A. I., SCHMAND, B. A., WEINTRAUB, D., PETERSEN, R. C., MOLLENHAUER, B., ADLER, C. H., MARDER, K., WILLIAMS-GRAY, C. H., AARSLAND, D., KULISEVSKY, J., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., BURN, D. J., BARKER, R. A. & EMRE, M. 2012. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*, 27, 349-56.
- LIU, X. J., ZHANG, L., ZHANG, Y. F., XU, W., HU, Y., LIU, Y. & BAI, J. 2018. Echogenic alteration in the raphe nuclei measured by transcranial sonography in patients with Parkinson disease and depression. *Medicine (Baltimore)*, 97, e13524.
- LU, C. H., MACDONALD-WALLIS, C., GRAY, E., PEARCE, N., PETZOLD, A., NORNGREN, N., GIOVANNONI, G., FRATTA, P., SIDLE, K., FISH, M., ORRELL, R., HOWARD, R., TALBOT, K., GREENSMITH, L., KUHLE, J., TURNER, M. R. & MALASPINA, A. 2015. Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 84, 2247-57.
- LUNATI, A., LESAGE, S. & BRICE, A. 2018. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*, 174, 628-643.
- MAHLKNECHT, P., HOTTER, A., HUSSL, A., ESTERHAMMER, R., SCHOCKE, M. & SEPPI, K. 2010. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 7, 300-18.
- MAK, M. K. Y. & WONG-YU, I. S. K. 2019. Exercise for Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*, 147, 1-44.
- MALLETT, V., ROSS, J. P., ALCALAY, R. N., AMBALAVANAN, A., SIDRANSKY, E., DION, P. A., ROULEAU, G. A. & GAN-OR, Z. 2016. GBA p.T369M substitution in Parkinson disease: Polymorphism or association? A meta-analysis. *Neurol Genet*, 2, e104.
- MANDLER, M., VALERA, E., ROCKENSTEIN, E., WENINGER, H., PATRICK, C., ADAME, A., SANTIC, R., MEINDL, S., VIGL, B., SMRZKA, O., SCHNEEBERGER, A., MATTNER, F. & MASLIAH, E. 2014. Next-generation active immunization approach for synucleinopathies: implications for Parkinson's disease clinical trials. *Acta Neuropathol*, 127, 861-79.
- MARGIS, R., MARGIS, R. & RIEDER, C. R. 2011. Identification of blood microRNAs associated to Parkinson's disease. *J Biotechnol*, 152, 96-101.
- MARIOTTO, S., FARINAZZO, A., MAGLIOZZI, R., ALBERTI, D., MONACO, S. & FERRARI, S. 2018. Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*, 23, 174-177.

- MARQUES, T. M., VAN RUMUND, A., OECKL, P., KUIPERIJ, H. B., ESSELINK, R. A. J., BLOEM, B. R., OTTO, M. & VERBEEK, M. M. 2019. Serum NFL discriminates Parkinson disease from atypical parkinsonisms. *Neurology*, 92, e1479-e1486.
- MARSDEN, C. D. & PARKES, J. D. 1976. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet*, 1, 292-6.
- MARTIN, W. R., WIELER, M. & GEE, M. 2008. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology*, 70, 1411-7.
- MASUDA-SUZUKAKE, M., NONAKA, T., HOSOKAWA, M., OIKAWA, T., ARAI, T., AKIYAMA, H., MANN, D. M. & HASEGAWA, M. 2013. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. *Brain*, 136, 1128-38.
- MATA, I. F., LEVERENZ, J. B., WEINTRAUB, D., TROJANOWSKI, J. Q., CHEN-PLOTKIN, A., VAN DEERLIN, V. M., RITZ, B., RAUSCH, R., FACTOR, S. A., WOOD-SIVERIO, C., QUINN, J. F., CHUNG, K. A., PETERSON-HILLER, A. L., GOLDMAN, J. G., STEBBINS, G. T., BERNARD, B., ESPAY, A. J., REVILLA, F. J., DEVOTO, J., ROSENTHAL, L. S., DAWSON, T. M., ALBERT, M. S., TSUANG, D., HUSTON, H., YEAROUT, D., HU, S. C., CHOLERTON, B. A., MONTINE, T. J., EDWARDS, K. L. & ZABETIAN, C. P. 2016. GBA Variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 31, 95-102.
- MATTSSON, N., ANDREASSON, U., ZETTERBERG, H. & BLENNOW, K. 2017. Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*, 74, 557-566.
- MAZZA, A., RAVENNI, R., ANTONINI, A., CASIGLIA, E., RUBELLO, D. & PAULETTO, P. 2013. Arterial hypertension, a tricky side of Parkinson's disease: physiopathology and therapeutic features. *Neurol Sci*, 34, 621-7.
- MCGREGOR, M. M. & NELSON, A. B. 2019. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron*, 101, 1042-1056.
- MEETER, L. H., DOPPER, E. G., JISKOOT, L. C., SANCHEZ-VALLE, R., GRAFF, C., BENUSSI, L., GHIDONI, R., PIJNENBURG, Y. A., BORRONI, B., GALIMBERTI, D., LAFORCE, R., JR., MASELLIS, M., VANDENBERGHE, R., BER, I. L., OTTO, M., VAN MINKELN, R., PAPMA, J. M., ROMBOOTS, S. A., BALASA, M., ÖIJERSTEDT, L., JELIC, V., DICK, K. M., CASH, D. M., HARDING, S. R., JORGE CARDOSO, M., OURSELIN, S., ROSSOR, M. N., PADOVANI, A., SCARPINI, E., FENOGLIO, C., TARTAGLIA, M. C., LAMARI, F., BARRO, C., KUHLE, J., ROHRER, J. D., TEUNISSEN, C. E. & VAN SWIETEN, J. C. 2016. Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia. *Annals of clinical and translational neurology*, 3, 623-636.
- MENA, M. A. & DE YÉBENES, J. G. 2006. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf*, 5, 759-71.
- MENG, Y. H., WANG, P. P., SONG, Y. X. & WANG, J. H. 2019. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Exp Ther Med*, 17, 1611-1624.
- MEZZAROBBA, L., ALFIERI, D. F., COLADO SIMÃO, A. N. & VISSOCI REICHE, E. M. 2019. The role of zinc, copper, manganese and iron in

- neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*, 74, 230-241.
- MIDDLETON, F. A. & STRICK, P. L. 2000. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 236-50.
- MOLDE, K., SÖDERSTRÖM, L. & LAURELL, K. 2017. Parkinsonian symptoms in normal pressure hydrocephalus: a population-based study. *J Neurol*, 264, 2141-2148.
- NASREDDINE, Z. S., PHILLIPS, N. A., BÉDIRIAN, V., CHARBONNEAU, S., WHITEHEAD, V., COLLIN, I., CUMMINGS, J. L. & CHERTKOW, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-9.
- NÄSSTRÖM, T., GONÇALVES, S., SAHLIN, C., NORDSTRÖM, E., SCREPANTI SUNDQUIST, V., LANNFELT, L., BERGSTRÖM, J., OUTEIRO, T. F. & INGELSSON, M. 2011. Antibodies against alpha-synuclein reduce oligomerization in living cells. *PLoS One*, 6, e27230.
- NESELIUS, S., BRISBY, H., THEODORSSON, A., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H. & MARCUSSON, J. 2012. CSF-biomarkers in Olympic boxing: diagnosis and effects of repetitive head trauma. *PLoS One*, 7, e33606.
- NG, A., CHANDER, R. J., TAN, L. C. & KANDIAH, N. 2015. Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism Relat Disord*, 21, 1056-60.
- NORGREN, N., KARLSSON, J. E., ROSENGREN, L. & STIGBRAND, T. 2002. Monoclonal antibodies selective for low molecular weight neurofilaments. *Hybrid Hybridomics*, 21, 53-9.
- NOYCE, A. J., BESTWICK, J. P., SILVEIRA-MORIYAMA, L., HAWKES, C. H., GIOVANNONI, G., LEES, A. J. & SCHRAG, A. 2012. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 72, 893-901.
- NOZAWA, I., HISAMASTU, K., IMAMURA, S., FUJIMORI, I., NAKAYAMA, H. & MURAKAMI, Y. 1996. Study on orthostatic dysregulation and the Schellong test in healthy young females. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 58, 110-4.
- OEDA, T., UMEMURA, A., MORI, Y., TOMITA, S., KOHSAKA, M., PARK, K., INOUE, K., FUJIMURA, H., HASEGAWA, H., SUGIYAMA, H. & SAWADA, H. 2015. Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 36, 3306-3313.
- OERTEL, W. H., DEUSCHL, G. & POEWE, W. 2012. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*, Stuttgart, Thieme Verlag.
- OHRFELT, A., GROGNET, P., ANDREASEN, N., WALLIN, A., VANMECHELEN, E., BLENNOW, K. & ZETTERBERG, H. 2009. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein in neurodegenerative disorders-a marker of synapse loss? *Neurosci Lett*, 450, 332-5.
- OKUN, M. S. 2012. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 367, 1529-38.
- OLANOW, C. W., STERN, M. B. & SETHI, K. 2009. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72, S1-136.
- OLSSON, B., PORTELIUS, E., CULLEN, N. C., SANDELIUS, A., ZETTERBERG,

- H., ANDREASSON, U., HOGLUND, K., IRWIN, D. J., GROSSMAN, M., WEINTRAUB, D., CHEN-PLOTKIN, A., WOLK, D., MCCLUSKEY, L., ELMAN, L., SHAW, L. M., TOLEDO, J. B., MCBRIDE, J., HERNANDEZ-CON, P., LEE, V. M., TROJANOWSKI, J. Q. & BLENNOW, K. 2019. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels With Cognition in Patients With Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders. *JAMA Neurol*, 76, 318-325.
- PAGANO, G., NICCOLINI, F. & POLITIS, M. 2016. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)*, 16, 371-5.
- PALMA, J. A. & KAUFMANN, H. 2018. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord*, 33, 372-390.
- PAREDES-RODRIGUEZ, E., VEGAS-SUAREZ, S., MORERA-HERRERAS, T., DE DEURWAERDERE, P. & MIGUELEZ, C. 2020. The Noradrenergic System in Parkinson's Disease. *Front Pharmacol*, 11, 435.
- PARNETTI, L., CHIASSERINI, D., BELLOMO, G., GIANNANDREA, D., DE CARLO, C., QURESHI, M. M., ARDAH, M. T., VARGHESE, S., BONANNI, L., BORRONI, B., TAMBASCO, N., EUSEBI, P., ROSSI, A., ONOFRJ, M., PADOVANI, A., CALABRESI, P. & EL-AGNAF, O. 2011. Cerebrospinal fluid Tau/ α -synuclein ratio in Parkinson's disease and degenerative dementias. *Mov Disord*, 26, 1428-35.
- PARNETTI, L., GAETANI, L., EUSEBI, P., PACIOTTI, S., HANSSON, O., EL-AGNAF, O., MOLLENHAUER, B., BLENNOW, K. & CALABRESI, P. 2019. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 18, 573-586.
- PASQUINI, J., CERAVOLO, R., BROOKS, D. J., BONUCCELLI, U. & PAVESE, N. 2019. Progressive loss of raphe nuclei serotonin transporter in early Parkinson's disease: A longitudinal (123)I-FP-CIT SPECT study. *Parkinsonism Relat Disord*.
- PEDERSEN, K. F., LARSEN, J. P., TYSNES, O. B. & ALVES, G. 2013. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*, 70, 580-6.
- PETZOLD, A. 2005. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci*, 233, 183-98.
- PIGOTT, K., RICK, J., XIE, S. X., HURTIG, H., CHEN-PLOTKIN, A., DUDA, J. E., MORLEY, J. F., CHAHINE, L. M., DAHODWALA, N., AKHTAR, R. S., SIDEROWF, A., TROJANOWSKI, J. Q. & WEINTRAUB, D. 2015. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*, 85, 1276-82.
- POST, B., MERKUS, M. P., DE BIE, R. M., DE HAAN, R. J. & SPEELMAN, J. D. 2005. Unified Parkinson's disease rating scale motor examination: are ratings of nurses, residents in neurology, and movement disorders specialists interchangeable? *Mov Disord*, 20, 1577-84.
- POSTUMA, R. B., BERG, D., STERN, M., POEWE, W., OLANOW, C. W., OERTEL, W., OBESO, J., MAREK, K., LITVAN, I., LANG, A. E., HALLIDAY, G., GOETZ, C. G., GASSER, T., DUBOIS, B., CHAN, P., BLOEM, B. R., ADLER, C. H. & DEUSCHL, G. 2015. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30, 1591-601.
- POSTUMA, R. B., POEWE, W., LITVAN, I., LEWIS, S., LANG, A. E., HALLIDAY,

- G., GOETZ, C. G., CHAN, P., SLOW, E., SEPPI, K., SCHAFFER, E., RIOS-ROMENETS, S., MI, T., MAETZLER, C., LI, Y., HEIM, B., BLEDSOE, I. O. & BERG, D. 2018. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33, 1601-1608.
- PREISCHE, O., SCHULTZ, S. A., APEL, A., KUHLE, J., KAESER, S. A., BARRO, C., GRABER, S., KUDER-BULETTA, E., LAFOUGERE, C., LASKE, C., VOGLEIN, J., LEVIN, J., MASTERS, C. L., MARTINS, R., SCHOFIELD, P. R., ROSSOR, M. N., GRAFF-RADFORD, N. R., SALLOWAY, S., GHETTI, B., RINGMAN, J. M., NOBLE, J. M., CHHATWAL, J., GOATE, A. M., BENZINGER, T. L. S., MORRIS, J. C., BATEMAN, R. J., WANG, G., FAGAN, A. M., MCDADE, E. M., GORDON, B. A., JUCKER, M. & DOMINANTLY INHERITED ALZHEIMER, N. 2019. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nat Med*, 25, 277-283.
- QIU, S., JOSHI, P. S., MILLER, M. I., XUE, C., ZHOU, X., KARJADI, C., CHANG, G. H., JOSHI, A. S., DWYER, B., ZHU, S., KAKU, M., ZHOU, Y., ALDERAZI, Y. J., SWAMINATHAN, A., KEDAR, S., SAINT-HILAIRE, M. H., AUERBACH, S. H., YUAN, J., SARTOR, E. A., AU, R. & KOLACHALAMA, V. B. 2020. Development and validation of an interpretable deep learning framework for Alzheimer's disease classification. *Brain*, 143, 1920-1933.
- RAINEY, J. M., JR. 1977. Disulfiram toxicity and carbon disulfide poisoning. *Am J Psychiatry*, 134, 371-8.
- RAMAKER, C., MARINUS, J., STIGGELBOUT, A. M. & VAN HILTEN, B. J. 2002. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17, 867-76.
- RASKIN, S. A., BOROD, J. C., WASSERSTEIN, J., BODIS-WOLLNER, I., COSCIA, L. & YAHR, M. D. 1990. Visuospatial orientation in Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, 51, 9-18.
- REICHMANN, H. 2016. Modern treatment in Parkinson's disease, a personal approach. *Journal of Neural Transmission*, 123, 73-80.
- REICHMANN, H. 2017. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*, 33, 526-534.
- RODRÍGUEZ-VIOLANTE, M., ZERÓN-MARTÍNEZ, R., CERVANTES-ARRIAGA, A. & CORONA, T. 2017. Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-motor Symptoms. *Arch Med Res*, 48, 221-227.
- SACHS-ERICSSON, N. & BLAZER, D. G. 2015. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging Ment Health*, 19, 2-12.
- SANGER, F., NICKLEN, S. & COULSON, A. R. 1977. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74, 5463-7.
- SAREDAKIS, D., COLLINS-PRAINO, L. E., GUTTERIDGE, D. S., STEPHAN, B. C. M. & KEAGE, H. A. D. 2019. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 65, 20-31.
- SARIKAYA, I., APAYDIN, H., TOPAL, U. & KARAOGLAN, O. 2006. Cyanide-induced parkinsonism and F-18 FDG PET/CT findings. *Clin Nucl Med*, 31, 363-4.

- SCHERLING, C. S., HALL, T., BERISHA, F., KLEPAC, K., KARYDAS, A., COPPOLA, G., KRAMER, J. H., RABINOVICI, G., AHLIJANIAN, M., MILLER, B. L., SEELEY, W., GRINBERG, L. T., ROSEN, H., MEREDITH, J., JR. & BOXER, A. L. 2014. Cerebrospinal fluid neurofilament concentration reflects disease severity in frontotemporal degeneration. *Ann Neurol*, 75, 116-26.
- SEPPI, K., WEINTRAUB, D., COELHO, M., PEREZ-LLORET, S., FOX, S. H., KATZENSCHLAGER, R., HAMETNER, E. M., POEWE, W., RASCOL, O., GOETZ, C. G. & SAMPAIO, C. 2011. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26 Suppl 3, S42-80.
- SETÓ-SALVIA, N., PAGONABARRAGA, J., HOULDEN, H., PASCUAL-SEDANO, B., DOLS-ICARDO, O., TUCCI, A., PAISÁN-RUIZ, C., CAMPOLONGO, A., ANTÓN-AGUIRRE, S., MARTÍN, I., MUÑOZ, L., BUFILL, E., VILAGELIU, L., GRINBERG, D., COZAR, M., BLESA, R., LLEÓ, A., HARDY, J., KULISEVSKY, J. & CLARIMÓN, J. 2012. Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course. *Mov Disord*, 27, 393-9.
- SHAHID, M., KIM, J., LEAVER, K., HENDERSHOTT, T., ZHU, D., CHOLERTON, B., HENDERSON, V. W., TIAN, L. & POSTON, K. L. 2019. An increased rate of longitudinal cognitive decline is observed in Parkinson's disease patients with low CSF A β 42 and an APOE ϵ 4 allele. *Neurobiol Dis*, 127, 278-286.
- SHAHNAWAZ, M., TOKUDA, T., WARAGAI, M., MENDEZ, N., ISHII, R., TRENKWALDER, C., MOLLENHAUER, B. & SOTO, C. 2017. Development of a Biochemical Diagnosis of Parkinson Disease by Detection of α -Synuclein Misfolded Aggregates in Cerebrospinal Fluid. *JAMA Neurol*, 74, 163-172.
- SONNEN, J. A., POSTUPNA, N., LARSON, E. B., CRANE, P. K., ROSE, S. E., MONTINE, K. S., LEVERENZ, J. B. & MONTINE, T. J. 2010. Pathologic correlates of dementia in individuals with Lewy body disease. *Brain Pathol*, 20, 654-9.
- SPENCER, B., WILLIAMS, S., ROCKENSTEIN, E., VALERA, E., XIN, W., MANTE, M., FLORIO, J., ADAME, A., MASLIAH, E. & SIERKS, M. R. 2016. α -synuclein conformational antibodies fused to penetratin are effective in models of Lewy body disease. *Ann Clin Transl Neurol*, 3, 588-606.
- STOCCHI, F., TORTI, M. & FOSSATI, C. 2016. Advances in dopamine receptor agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*, 17, 1889-902.
- STOESSL, A. J., LEHERICY, S. & STRAFELLA, A. P. 2014. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *Lancet*, 384, 532-44.
- SU, W., CHEN, H. B., LI, S. H. & WU, D. Y. 2012. Correlational study of the serum levels of the glial fibrillary acidic protein and neurofilament proteins in Parkinson's disease patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 114, 372-5.
- SULLIVAN, E. V. & SAGAR, H. J. 1991. Double dissociation of short-term and long-term memory for nonverbal material in Parkinson's disease and

- global amnesia. A further analysis. *Brain*, 114 (Pt 2), 893-906.
- SUN, T. K., CHEN, Y. Y., HUANG, S. H., HSU, S. W., LEE, C. C., CHANG, W. N., HUANG, C. W., LUI, C. C., LIEN, C. Y., CHENG, J. L. & CHANG, C. C. 2018. Neurotoxicity of carbon monoxide targets caudate-mediated dopaminergic system. *Neurotoxicology*, 65, 272-279.
- SVENNINGSSON, P., WESTMAN, E., BALLARD, C. & AARSLAND, D. 2012. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol*, 11, 697-707.
- TAO, A., CHEN, G., DENG, Y. & XU, R. 2019. Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for Detection of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*, 45, 628-641.
- TURCANO, P., MIELKE, M. M., BOWER, J. H., PARISI, J. E., CUTSFORTH-GREGORY, J. K., AHLKOG, J. E. & SAVICA, R. 2018. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: A population-based cohort study. *Neurology*, 91, e2238-e2243.
- TYSNES, O.-B. & STORSTEIN, A. 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124, 901-905.
- WANG, S. Y., CHEN, W., XU, W., LI, J. Q., HOU, X. H., OU, Y. N., YU, J. T. & TAN, L. 2019. Neurofilament Light Chain in Cerebrospinal Fluid and Blood as a Biomarker for Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 72, 1353-1361.
- WANG, Y., SHI, M., CHUNG, K. A., ZABETIAN, C. P., LEVERENZ, J. B., BERG, D., SRULIJES, K., TROJANOWSKI, J. Q., LEE, V. M., SIDEROWF, A. D., HURTIG, H., LITVAN, I., SCHIESS, M. C., PESKIND, E. R., MASUDA, M., HASEGAWA, M., LIN, X., PAN, C., GALASKO, D., GOLDSTEIN, D. S., JENSEN, P. H., YANG, H., CAIN, K. C. & ZHANG, J. 2012. Phosphorylated α -synuclein in Parkinson's disease. *Sci Transl Med*, 4, 121ra20.
- WANG, Y. P. & GORENSTEIN, C. 2013. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry*, 35, 416-31.
- WEINTRAUB, D., DIETZ, N., DUDA, J. E., WOLK, D. A., DOSHI, J., XIE, S. X., DAVATZIKOS, C., CLARK, C. M. & SIDEROWF, A. 2012. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain*, 135, 170-80.
- WILLIAMS-GRAY, C. H., EVANS, J. R., GORIS, A., FOLTYNIE, T., BAN, M., ROBBINS, T. W., BRAYNE, C., KOLACHANA, B. S., WEINBERGER, D. R., SAWCER, S. J. & BARKER, R. A. 2009. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPAIGN cohort. *Brain*, 132, 2958-69.
- WOERMAN, A. L., STÖHR, J., AOYAGI, A., RAMPERSAUD, R., KREJCIOVA, Z., WATTS, J. C., OHYAMA, T., PATEL, S., WIDJAJA, K., OEHLER, A., SANDERS, D. W., DIAMOND, M. I., SEELEY, W. W., MIDDLETON, L. T., GENTLEMAN, S. M., MORDES, D. A., SÜDHOF, T. C., GILES, K. & PRUSINER, S. B. 2015. Propagation of prions causing synucleinopathies in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112, E4949-58.
- XIAO, H., LI, M., CAI, J., LI, N., ZHOU, M., WEN, P., XIE, Z., WANG, Q., CHANG,

- J. & ZHANG, W. 2017. Selective cholinergic depletion of pedunculo-pontine tegmental nucleus aggravates freezing of gait in parkinsonian rats. *Neurosci Lett*, 659, 92-98.
- YAMADA, H. 2012. [The indication of DBS in Parkinson' disease (from a neurological standpoint)]. *Rinsho Shinkeigaku*, 52, 1098-9.
- YAZDANI, U., ZAMAN, S., HYNAN, L. S., BROWN, L. S., DEWEY, R. B., JR., KARP, D. & GERMAN, D. C. 2016. Blood biomarker for Parkinson disease: peptoids. *NPJ Parkinsons Dis*, 2, 16012-.
- ZARZYCKI, M. Z. & DOMITRZ, I. 2020. Stimulation-induced side effects after deep brain stimulation - a systematic review. *Acta Neuropsychiatr*, 32, 57-64.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Zentrum für Neurologie, im Hertie-Institut für klinische Hirnforschung Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen der Universität Tübingen unter der Betreuung von Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann und Frau Dr. rer. nat. Stefanie Lerche.

Die Auswertung der Patienten-Akten wurde, nach Einarbeitung durch Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann und Frau Dr. rer. nat. Stefanie Lerche, von mir selbständig durchgeführt. Retrospektiv wertete ich 7157 Datensätze der Jahre 2005 bis 2018 des Universitätsklinikums Tübingen aus. Die longitudinalen klinischen Befunde von 1717 Parkinson-Patienten wurden von mir in einer standardisierten Datenbank ergänzt. Darin erfolgte die Erfassung der in 2.4 beschriebenen anamnestischen Daten. Die dokumentierte klinische Untersuchung der Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt wurde von mir nach H&Y klassifiziert. Die Ergebnisse von (MDS)-UPDRS Teil III, MMST/ MoCA sowie BDI-II, Geruchsstörungen und potenzieller Erkältung trug ich strukturiert zusammen. Ein Teil der von mir erhobenen 93.041 Datenpunkte, der nicht in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, bildet die Grundlage für weiter geplante Studien und Forschungen des Instituts. Die entsprechenden NfL-Messungen aus der Hertie-Datenbank wurden mir von Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann zur Verfügung gestellt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann und Frau Dr. rer. nat. Stefanie Lerche von mir eigenständig. Die Veröffentlichung wurde von Frau Dr. rer. nat. Stefanie Lerche und Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann verfasst.

Ich versichere, dass die vorliegende Arbeit von mir selbständig verfasst wurde und ich keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

Stuttgart, den 11.08.2021

Monique Dehnert

8 Veröffentlichungen

Lerche S, Wurster I, Roben B, Zimmermann M, Machetanz G, Wiethoff S, **Dehnert M**, Rietschel L, Riebenbauer B, Deuschle C, Stransky E, Lieplt-Scarfone I, Gasser T, Brockmann K. *CSF NFL in a Longitudinally Assessed PD Cohort: Age Effects and Cognitive Trajectories*. *Movement Disorders*. 2020 Jul; 35(7):1138-1144. doi: 10.1002/mds.28056. Epub 2020 May 23.

9 Anhang

9.1 UK Parkinson's disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (UKBBC)

Englisches Original von Hughes et al. (Hughes et al., 1992)

1. Schritt: Lässt sich ein Parkinson-Syndrom diagnostizieren?

- Bradykinese (Verlangsamung in der Initiation und Ausführung von Willkürbewegungen mit Verlangsamung und Amplitudenreduktion bei Bewegungen)
- und eines der folgenden Leitsymptome:
 - Ruhetremor (4–6 Hz)
 - Rigor
 - Haltungsinstabilität (gestörte posturale Reflexe), die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist.

2. Schritt: Liegen Ausschlusskriterien für eine idiopathische Parkinson-Erkrankung vor?

- anamnestisch: apoplektiformer Verlauf
- anamnestisch: wiederholte Schädel-Hirn-Traumata
- anamnestisch: Enzephalitis
- okulogyre Krisen
- Remissionen
- Neuroleptika bei Beginn der Symptome
- mehr als ein Verwandter 1. Grades mit Parkinson-Syndrom
- ausschließlich einseitige Zeichen nach 3 Jahren
- supranukleäre Blickparese
- zerebelläre Zeichen
- früh ausgeprägte autonome Störungen
- positives Babinski-Zeichen
- Tumor oder Hydrozephalus communicans in der cranialen Computertomografie
- frühe Demenz mit Sprach-, Gedächtnisstörungen und Apraxie
- fehlendes Ansprechen auf hohe Dosen von Levodopa (wenn Malabsorption ausgeschlossen wurde)
- MPTP Exposition

3. Schritt: Liegen prospektive positive Kriterien für eine idiopathische Parkinson-Erkrankung vor? (drei oder mehr erforderlich für die Diagnose einer definitiven Parkinson-Erkrankung)

- einseitiger Beginn
- Ruhetremor
- progressive Erkrankung
- persistierende Seitenasymmetrie im Verlauf
- sehr gutes Ansprechen (70–100%) auf Levodopa
- schwere Dopa-induzierte Dyskinesien
- positiver Levodopa-Effekt länger als 5 Jahre
- Verlauf > 10 Jahre

9.2 UPDRS Teil III - Motorische Untersuchung

18. Sprache

| | |
|---|--|
| 0 | Keine Sprachprobleme. |
| 1 | Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke, alle Wörter sind aber noch leicht zu verstehen. |
| 2 | Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke mit einigen unklaren Wörtern, aber insgesamt leicht verständlichen Sätzen. |
| 3 | Sprache ist schwer zu verstehen, da einige, jedoch nicht die meisten Sätze schlecht zu verstehen sind. |
| 4 | Der Großteil des Gesprochenen ist schwer zu verstehen oder unverständlich. |

19. Gesichtsausdruck

| | |
|---|--|
| 0 | Normaler Gesichtsausdruck. |
| 1 | Minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, der sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert. |
| 2 | Zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich, wie etwa weniger spontanes Lächeln. Der Mund steht jedoch nicht offen. |
| 3 | Maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird. |
| 4 | Maskenhafter Gesichtsausdruck mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird. |

20. Ruhetremor

Einzel beurteilt für: Gesicht, rechte Hand, linke Hand, rechter Fuß und linker Fuß

| | |
|---|--|
| 0 | Keine. |
| 1 | Leicht und selten vorhanden. |
| 2 | Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend. |
| 3 | Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden. |
| 4 | Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden. |

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände

Einzel beurteilt für: rechte Hand und linke Hand

| | |
|---|---|
| 0 | Fehlt. |
| 1 | Leicht; bei Bewegung vorhanden. |
| 2 | Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden. |
| 3 | Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden. |
| 4 | Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend. |

22. Rigidität

Einzel beurteilt für: Nacken, rechte obere Extremität, linke obere Extremität, rechte untere Extremität und linke untere Extremität

| | |
|---|--|
| 0 | Fehlt. |
| 1 | Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen. |
| 2 | Leicht bis mäßig. |
| 3 | Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht. |
| 4 | Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen. |

23. Fingerklopfen (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger).

Einzel beurteilt für: rechts und links

| | |
|---|---|
| 0 | Normal. |
| 1 | Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude. |
| 2 | Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden. |
| 3 | Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen. |
| 4 | Kann die Aufgabe kaum ausführen. |

24. Handbewegungen (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert)

Einzel beurteilt für: rechts und links

| | |
|---|---|
| 0 | Normal. |
| 1 | Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude. |
| 2 | Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden. |
| 3 | Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen. |
| 4 | Kann die Aufgabe kaum ausführen. |

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig)

Einzel beurteilt für: rechts und links

| | |
|---|---|
| 0 | Normal. |
| 1 | Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude. |
| 2 | Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden. |
| 3 | Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen. |
| 4 | Kann die Aufgabe kaum ausführen. |

26. Agilität der Beine (Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.)

| | |
|---|---|
| 0 | Normal. |
| 1 | Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude. |
| 2 | Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden. |
| 3 | Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen. |
| 4 | Kann die Aufgabe kaum ausführen. |

27. Aufstehen vom Stuhl (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnten Holz- oder Metallstuhl aufzustehen)

| | |
|---|--|
| 0 | Normal. |
| 1 | Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen. |
| 2 | Stößt sich an den Armlehnen hoch. |
| 3 | Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen. |
| 4 | Kann ohne Hilfe nicht aufstehen. |

28. Haltung

| | |
|---|---|
| 0 | Normal aufrecht. |
| 1 | Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein. |
| 2 | Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein. |
| 3 | Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein. |
| 4 | Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung. |

29. Gang

| | |
|---|---|
| 0 | Normal. |
| 1 | Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion. |
| 2 | Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion. |
| 3 | Starke Gehstörung, benötigt Hilfe. |
| 4 | Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe. |

30. Haltungsstabilität (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet)

| | |
|---|---|
| 0 | Normal. |
| 1 | Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus. |
| 2 | Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde. |
| 3 | Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren. |
| 4 | Kann nicht ohne Unterstützung stehen. |

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

| | |
|---|---|
| 0 | Keine. |
| 1 | Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude. |
| 2 | Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude. |
| 3 | Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude. |
| 4 | Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude. |

<https://www.neuromobil.ch/media/doc/updrs.pdf> [Zugriff: 13.09.2020]

9.3 MDS-UPDRS Teil III

3a Erhält der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinson-Erkrankung?
Nein/Ja

3b Falls der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinson-Erkrankung bekommt, geben Sie bitte den klinischen Status des Patienten unter Verwendung folgender Begriffe an:

On: ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten Medikamente bekommen und gut auf sie ansprechen.

Off: ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten trotz Medikamenteneinnahme schlecht auf sie ansprechen.

3c Nimmt der Patient Levodopa ein? Nein/Ja

Falls ja, geben Sie bitte die Minuten seit der letzten Levodopa-Dosis an: _____ Minuten

3.1. Sprache

| | |
|---|--|
| 0 | Keine Sprachprobleme. |
| 1 | Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke, alle Wörter sind aber noch leicht zu verstehen. |
| 2 | Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke mit einigen unklaren Wörtern, aber insgesamt leicht verständlichen Sätzen. |
| 3 | Sprache ist schwer zu verstehen, da einige, jedoch nicht die meisten Sätze schlecht zu verstehen sind. |
| 4 | Der Großteil des Gesprochenen ist schwer zu verstehen oder unverständlich. |

3.2. Gesichtsausdruck

| | |
|---|--|
| 0 | Normaler Gesichtsausdruck. |
| 1 | Minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, der sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert. |
| 2 | Zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich, wie etwa weniger spontanes Lächeln. Der Mund steht jedoch nicht offen. |
| 3 | Maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird. |
| 4 | Maskenhafter Gesichtsausdruck mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird. |

3.3. Rigor

Einzel beurteilt für: Nacken, rechte obere Extremität, linke obere Extremität, rechte untere Extremität und linke untere Extremität

| | |
|---|--|
| 0 | Kein Rigor. |
| 1 | Rigor lässt sich nur durch ein Bahnungsmanöver feststellen. |
| 2 | Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, der volle Bewegungsumfang ist jedoch erhalten. |
| 3 | Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, voller Bewegungsumfang wird nur durch Anstrengung erreicht. |
| 4 | Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar und ein voller Bewegungsumfang wird nicht erreicht. |

3.4. Fingertippen

Einzel beurteilt für: rechts und links

| | |
|---|---|
| 0 | Keine Probleme. |
| 1 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen während des Fingertippens; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Tippen. |
| 2 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Unterbrechungen beim Fingertippen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der 10er Tippsequenz. |
| 3 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Unterbrechungen beim Fingertippen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der Ausführung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement bereits nach dem ersten Tippen. |
| 4 | Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement. |

3.5. Handbewegungen

Einzel beurteilt für: rechts und links

| | |
|---|--|
| 0 | Keine Probleme. |
| 1 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe. |
| 2 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Durchführung. |
| 3 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach erster „Öffnen und Schließen“ - Sequenz. |
| 4 | Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement. |

3.6. Pronation- Supinationsbewegungen der Hände

Einzel beurteilt für: rechts und links

| | |
|---|--|
| 0 | Keine Probleme. |
| 1 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe. |
| 2 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung. |
| 3 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach erster „Supination-Pronation“ Sequenz. |
| 4 | Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement. |

3.7. Vorfußtippen

Einzel beurteilt für: rechts und links

| | |
|---|--|
| 0 | Keine Probleme. |
| 1 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen der Tippbewegungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Tippen. |
| 2 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung. |
| 3 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem ersten Tippen. |
| 4 | Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement. |

3.8. Beweglichkeit der Beine

Einzel beurteilt für: rechts und links

| | |
|---|---|
| 0 | Keine Probleme. |
| 1 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe. |
| 2 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung. |
| 3 | Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) moderate Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem ersten Aufstampfen. |
| 4 | Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement. |

3.9. Aufstehen vom Stuhl

| | |
|---|--|
| 0 | Keine Schwierigkeiten. Patient kann schnell und ohne Verzögerung aufstehen. |
| 1 | Das Aufstehen erfolgt langsamer als normal oder es wird mehr als ein Versuch dazu benötigt; oder eine Bewegung zum Stuhlrand ist erforderlich, um aufstehen zu können. Benutzung der Armlehnen ist jedoch nicht nötig. |
| 2 | Patient drückt sich mit Hilfe der Armlehnen ohne Schwierigkeiten hoch. |
| 3 | Patient drückt sich hoch, aber neigt zum Zurückfallen; oder er muss es mehrmals unter Benutzung der Armlehnen versuchen; Aufstehen ist jedoch ohne fremde Hilfe möglich. |
| 4 | Kann nicht ohne Hilfe aufstehen. |

3.10. Gehen/ Gangbild

| | |
|---|---|
| 0 | Keine Probleme. |
| 1 | Patient geht ohne Hilfe, mit leichter Gangstörung |
| 2 | Patient geht ohne Hilfe, jedoch mit erheblicher Gangstörung |
| 3 | Patient benötigt eine Gehhilfe für sicheres Gehen (Gehstock, Gehwagen). Ist aber in der Lage, ohne fremde Hilfe zu gehen. |
| 4 | Patient kann gar nicht gehen oder nur mit fremder Hilfe. |

3.11. Blockaden beim Gehen

| | |
|---|--|
| 0 | Keine Blockade beim Gehen. |
| 1 | Eine Blockade beim Gehen tritt entweder beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf und zeigt sich als nur eine Bewegungsunterbrechung bei einer dieser Bewegungsabläufe; danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Blockade beim Geradeausgehen ausgeführt. |
| 2 | Eine Blockade beim Gehen tritt beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf, hierbei kommt es zu mehr als einer Bewegungsunterbrechung bei diesen Bewegungsabläufen, danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Blockaden beim Geradeausgehen ausgeführt. |
| 3 | Eine Blockade tritt einmal beim Geradeausgehen auf. |
| 4 | Eine Blockade tritt mehrfach beim Geradeausgehen auf. |

3.12. Posturale Stabilität

| | |
|---|--|
| 0 | Keine Probleme: Patient fängt sich nach einem oder zwei Schritten auf. |
| 1 | 3-5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf. |
| 2 | Mehr als 5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf. |
| 3 | Sicherer Stand, posturale Antwort ist jedoch nicht vorhanden; fällt, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen wird. |
| 4 | Sehr instabil; neigt dazu, das Gleichgewicht spontan bzw. auf ein leichtes Ziehen an den Schultern hin zu verlieren. |

3.13. Körperhaltung

| | |
|---|--|
| 0 | Keine Probleme. |
| 1 | Nicht ganz aufrechte Haltung; die Körperhaltung könnte jedoch für eine ältere Person normal sein. |
| 2 | Eindeutige Flexion, Skoliose oder Seitenneigung, aber der Patient kann die Haltung nach Aufforderung korrigieren. |
| 3 | Gebückte Haltung, Skoliose oder Seitenneigung, die vom Patienten willentlich zu einer aufrechten Haltung nicht korrigiert werden kann. |
| 4 | Flexion, Skoliose oder Seitenneigung mit ausgeprägter Haltungsstörung. |

3.14. Globale Spontanität der Bewegung (Bradykinesie des Körpers)

| | |
|---|--|
| 0 | Keine Probleme. |
| 1 | Angedeutete globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen. |
| 2 | Leichte globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen. |
| 3 | Mäßige globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen. |
| 4 | Schwere globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen. |

3.15. Haltetremor der Hände

Einzel beurteilt für: rechts und links

| | |
|---|--|
| 0 | Kein Tremor. |
| 1 | Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch geringer als 1 cm. |
| 2 | Tremor mit einer Amplitude von mehr als 1 cm, aber geringer als 3 cm. |
| 3 | Tremor mit einer Amplitude von mindestens 3 cm, jedoch geringer als 10 cm. |
| 4 | Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm. |

3.16. Bewegungstremor der Hände

Einzel beurteilt für: rechts und links

| | |
|---|--|
| 0 | Kein Tremor. |
| 1 | Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch geringer als 1 cm. |
| 2 | Tremor mit einer Amplitude von mehr als 1 cm, aber geringer als 3 cm. |
| 3 | Tremor mit einer Amplitude von mindestens 3 cm, jedoch geringer als 10 cm. |
| 4 | Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm. |

3.17. Amplitude des Ruhetremor

Einzelnen beurteilt für: rechte obere Extremität, linke obere Extremität, rechte untere Extremität, linke untere Extremität, Lippe/Kiefer

| | Extremitäten | Lippen/Kiefer |
|---|---|---|
| 0 | Kein Tremor. | Kein Tremor. |
| 1 | ≤ 1 cm maximale Amplitude. | ≤ 1 cm maximale Amplitude. |
| 2 | > 1 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude. | > 1 cm, aber ≤ 2 cm maximale Amplitude. |
| 3 | 3-10 cm maximale Amplitude. | > 2 cm, aber ≤ 3 cm maximale Amplitude. |
| 4 | > 10 cm maximale Amplitude. | > 3 cm maximale Amplitude. |

3.18. Konstanz des Ruhetremors

| | |
|---|---|
| 0 | Kein Tremor. |
| 1 | Ruhetremor ist bei ≤ 25% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden. |
| 2 | Ruhetremor ist bei 26-50% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden. |
| 3 | Ruhetremor ist bei 51-75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden. |
| 4 | Ruhetremor ist bei > 75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden. |

Einfluss der Dyskinesien auf Teil III der Bewertung

A. Traten Dyskinesien (Chorea oder Dystonie) während der Untersuchung auf? Nein/Ja

B. Falls ja, hatten diese Bewegungen Einfluss auf die Bewertung? Nein/Ja

Hoehn und Yahr Stadium

| | |
|---|--|
| 0 | Asymptomatisch. |
| 1 | Nur einseitige Beteiligung. |
| 2 | Beidseitige Beteiligung ohne Gleichgewichtsstörung. |
| 3 | Leichte bis mäßig ausgeprägte beidseitige Beteiligung; gewisse Haltungsinstabilität, jedoch körperlich unabhängig; braucht Unterstützung zum Ausgleich beim Zugtest. |
| 4 | Starke Behinderung; kann aber noch ohne Hilfe gehen oder stehen. |
| 5 | Ohne fremde Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig. |

https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/MDS-UPDRS_German_Official_Translation_FINAL.pdf [Zugriff: 13.09.2020]

9.4 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Englisches Original von Folstein, Folstein & McHugh (Folstein et al., 1975)

Teil 1:

1. Zeitliche Orientierung (Frage: „Welchen Tag haben wir heute?“)

- Tag
- Monat
- Jahr
- Wochentag
- Jahreszeit

2. Örtliche Orientierung (Frage: „Wo sind wir jetzt?“)

- Stadt
- Stadtteil
- Bundesland
- Klinik/Pflegeheim/Praxis
- Station/Stockwerk

3. Merkfähigkeit (Folgende 3 Gegenstände nennen, dann zur Wiederholung auffordern)

- Apfel
- Schlüssel
- Ball

4. Aufmerksamkeit und Rechnen (Jeweils 7 von 100 abziehen oder „STUHL“ rückwärts buchstabieren)

- 93 oder „L“
- 86 oder „H“
- 79 oder „U“
- 72 oder „T“
- 65 oder „S“

5. Erinnern (Frage: „Was waren die Dinge, die Sie sich vorhin gemerkt haben?“)

- Apfel
- Schlüssel
- Ball

6. Benennen (Die Testperson soll die folgenden zwei Gegenstände benennen)

- Armbanduhr
- Bleistift/Kugelschreiber

7. Wiederholen (Die Testperson soll den folgenden Satz nachsprechen; nur ein Versuch ist erlaubt)

- „Kein Wenn und Aber“

8. Dreiteiliger Befehl („Nehmen Sie das Blatt Papier, falten es in der Mitte und lassen es auf den Boden fallen“)

- „Nehmen Sie das Blatt Papier,“
- „falten es in der Mitte“
- „und lassen es auf den Boden fallen“

9. Reagieren (Die Testperson soll den Satz: „Schließen Sie die Augen“ lesen und befolgen)

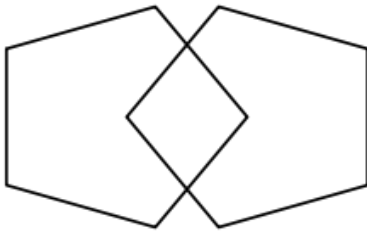
- Testperson schließt die Augen

Teil 2:

1. Schreiben (Testperson soll einen beliebigen vollständigen Satz aufzuschreiben)

- Sinnhafter Satz mit Subjekt und Verb

2. Abzeichnen (Testperson soll die folgende Zeichnung abzeichnen)



- Zwei sich an einer Ecke überschneidende 5-Ecke

Gesamtpunktzahl: max. 30

| | |
|--------------|----------------------|
| 30-27 Punkte | Keine Demenz |
| 26-20 Punkte | Leichte Demenz |
| 19-10 Punkte | Mittelschwere Demenz |
| ≤ 9 Punkte | Schwere Demenz |

<https://www.arztpraxistreusch.de/pdfs/mmst.pdf> [Zugriff: 14.09.2020]

9.5 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

NAME : _____
 Ausbildung : _____ Geburtsdatum : _____
 Geschlecht : _____ DATUM : _____

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

| VISUOSPATIAL / EXEKUTIV | | | | | | | PUNKTE | |
|---|----------------------------|--|----------|------------|-----------|---------|--|-------|
| | <p>Würfel nachzeichnen</p> | Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte) | | | | | ___/5 | |
| BENENNEN | | | | | | | | |
| [] | | [] | | [] | | | ___/3 | |
| GEDÄCHTNIS | | | | | | | | |
| Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.) | | GESICHT | SAMT | KIRCHE | TULPE | ROT | Keine Punkte | |
| | | 1.Versuch | | | | | | |
| | | 2.Versuch | | | | | | |
| AUFMERKSAMKEIT | | | | | | | | |
| Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.) | | In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4 | | | | | | |
| | | Rückwärts wiederholen [] 7 4 2 | | | | | ___/2 | |
| Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern | | [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB | | | | | ___/1 | |
| Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [] 93 | | [] 86 | [] 79 | [] 72 | [] 65 | | ___/3 | |
| | | 4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P. | | | | | | |
| SPRACHE | | | | | | | | |
| Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [] | | | | | | | ___/2 | |
| „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ [] | | | | | | | | |
| Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter) | | | | | | | ___/1 | |
| ABSTRAKTION | | | | | | | | |
| Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal | | | | | | | ___/2 | |
| ERINNERUNG | | | | | | | | |
| Worte erinnern OHNE HINWEIS | | GESICHT [] | SAMT [] | KIRCHE [] | TULPE [] | ROT [] | Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis | ___/5 |
| Optional Hinweis zu Kategorie | | | | | | | | |
| Optional Mehrfachauswahl | | | | | | | | |
| ORIENTIERUNG | | | | | | | | |
| [] Datum [] Monat [] Jahr [] Wochentag [] Ort [] Stadt | | | | | | | ___/6 | |
| © Z Nasreddine MD Version 7.Nov.2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper | | Normal ≥ 26 / 30 | | | TOTAL | | ___/30 | |
| www.mocatest.org Untersucher: _____ | | + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung | | | | | | |

Abbildung 5: MoCA-Test nach Z. Nasreddine MD, Version 7. November 2004, deutsche Übersetzung: SM Bartusch/ SG Zipper

https://www.mocatest.org/pdf_files/test/MOCA-Test-German2.pdf [Zugriff: 15.09.2020]

9.6 Hoehn-und-Yahr-Skala

Tabelle 24: Modifizierte Stadien Einteilung nach Hoehn und Yahr

| Grad | Beschreibung |
|------|---|
| 0 | Keine Anzeichen der Erkrankung |
| 1 | Einseitige Erkrankung |
| 1,5 | Einseitige Erkrankung und axiale Beteiligung |
| 2 | Bilaterale Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörungen |
| 2,5 | Leichte bilaterale Erkrankung mit Ausgleich beim Pull-Test |
| 3 | Leichte bis mäßige bilaterale Erkrankung: leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig |
| 4 | Schwer behindernde Erkrankung, Patient kann noch ohne Hilfe laufen und stehen |
| 5 | Ohne Hilfe an Rollstuhl gebunden oder bettlägrig |

<https://neurologienetz.de/fachliches/skalen-scores/hoehn-yahr> [Zugriff: 14.09.2020]

9.7 BDI-II

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 aushalte

2. Pessimismus

- 0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft
- 1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst
- 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass sich meine Situation besser wird
- 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird

3. Versagensgefühle

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager
- 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein

4. Verlust von Freude

- 0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so gut genießen wie früher
- 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen
- 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen

5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle
- 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle

6. Bestrafungsgefühle

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein

7. Selbstablehnung

- 0 Ich halte von mir genauso viel wie immer
- 1 Ich habe Vertrauen in mich verloren
- 2 Ich bin von mir enttäuscht
- 3 Ich lehne mich völlig ab

8. Selbstvorwürfe

- 0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst
- 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst
- 2 Ich kritisiere mich für all meine Mängel
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert

9. Suizidgedanken

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte

10. Weinen

- 0 Ich weine nicht öfter als früher
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher
- 2 Ich weine beim geringsten Anlass
- 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann es 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. Interessenlosigkeit

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten 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. Entschlussunfähigkeit

- 0 Ich treffe Entscheidungen etwa so leicht wie immer
- 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen
- 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. Energieverlust

- 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 verändert
- 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 wache 1-2 Stunden zu früh auf und kann dann nicht mehr einschlafen

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 als sonst
- 1b Mein Appetit ist etwas größer 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 Es fällt mir schwer, mich sehr lange auf etwas zu konzentrieren
- 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 gern 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 meines Interesses am Sex bemerkt
- 1 Ich habe weniger Interesse am Sex als früher
- 2 Ich habe viel weniger Interesse am Sex
- 3 Ich habe das Interesse am Sex völlig verloren

10 Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die diese Arbeit ermöglicht und zum Gelingen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Kathrin Brockmann für die Annahme als Doktorandin und die Betreuung in allen Phasen dieser Arbeit. Ich danke ihr für die unkomplizierte Zusammenarbeit, das tiefgründige Fachwissen, die motivierende Zusprache und die Unterstützung in allen Fragen der Datenerhebung und -auswertung sowie der schriftlichen Ausarbeitung. Ihre Leidenschaft für die Parkinson-Erkrankung hat mich angesteckt.

Ebenso danke ich Frau Dr. rer. nat. Stefanie Lerche für die Unterstützung bei der Datenerhebung und statischen Auswertung sowie der ausführlichen Beantwortung meiner endlosen Fragen.

Ich danke allen Patienten und Teilnehmenden, die mit ihrer Mitwirkung einen Fortschritt im Verständnis von Biomarkern bei der neurodegenerativen Parkinson-Erkrankung ermöglicht haben und allen weiteren Personen, die an der Studie beteiligt waren. Frau Elke Stransky danke ich für die Einblicke und Erfahrungen, die ich im Neurologischen Labor unter ihrer Anleitung sammeln durfte.

Herrn Dr. med. Martin Breitkopf danke ich für seine ausdauernde Motivation und Unterstützung beim Entstehen dieser Arbeit. Ebenso danke ich meinem Partner Tim, meiner Familie und meinen Freunden, die mich durch diese Zeit emotional begleitet haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.