

Aus der Klinik für Neurologie  
(Prof. Dr. med M. Bähr)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Idiopathisches Parkinson Syndrom und  
 $\alpha$ -Synuclein im Liquor:  
Bio- und Prognosemarker für Kognition,  
Krankheitsverlauf und depressive  
Symptomatik?**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Anna Emdina**  
aus  
Sankt Petersburg  
Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuerin Prof. Dr. med. I. Zerr

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. D. Wedekind

### **Prüfungskommission**

Referent/in Prof. Dr. med. I. Zerr

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. D. Wedekind

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 08.11.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Idiopathisches Parkinson Syndrom und  $\alpha$ -Synuclein im Liquor: Bio- und Prognosemarker für Kognition, Krankheitsverlauf und depressive Symptomatik?“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 21.11.2021

.....

Anna Emdina

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Emdina A, Hermann P, Vargas D, Nuhn S, Goebel S, Bunck T, Maass F, Schmitz M, Llorens F, Kruse N, Lingor P, Mollenhauer B, Zerr I (2022): Baseline Cerebrospinal Fluid  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's Disease is Associated with Disease Progression and Cognitive Decline. *Diagnostics* 12, 1259

# Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSSVERZEICHNIS.....	III
TABELLENVERZEICHNIS.....	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 VON DER „SCHÜTTELLÄHMUNG“ ZUM $\alpha$ -SYNUCLEIN .....	1
1.2 IDIOPATHISCHES PARKINSON SYNDROM.....	3
1.2.1 ÄTIOLOGIE DES IDIOPATHISCHEN PARKINSON SYNDROMS.....	3
1.2.2 EPIDEMIOLOGIE DES IDIOPATHISCHEN PARKINSON SYNDROMS .....	3
1.2.3 DIAGNOSEKRITERIEN DES IDIOPATHISCHEN PARKINSON SYNDROMS.....	4
1.2.4 IDIOPATHISCHES PARKINSON SYNDROM MIT DEMENZ.....	5
1.2.5 THERAPIE DES IDIOPATHISCHEN PARKINSON SYNDROMS .....	6
1.3 LEWY KÖRPERCHEN DEMENZ.....	7
1.4 MULTISYSTEMATROPHIE .....	8
1.5 DAS $\alpha$ -SYNUCLEIN: PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE.....	9
1.6 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG UND DAS IDIOPATHISCHE PARKINSON SYNDROM..	11
1.7 KRANKHEITSVERLAUF DES IDIOPATHISCHEN PARKINSON SYNDROMS .....	12
1.8 DEPRESSION BEI DEM IDIOPATHISCHEN PARKINSON SYNDROM.....	13
1.9 ZIEL UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT .....	13
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>14</b>
2.1 STUDIENDESIGN.....	14
2.2 PATIENTENKOHORTE .....	14
2.2.1 AUSWAHL DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....	14
2.2.2 EINSCHLUSSKRITERIEN .....	15
2.2.3 EINWILLIGUNG UND EINWILLIGUNGSFÄHIGKEIT.....	15
2.2.4 AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	16
2.3 ERHEBUNG DER DATEN .....	16
2.3.1 STUDIENAUFBAU.....	16
2.3.2 ANAMNESE.....	17
2.3.3 TESTUNGEN.....	17
2.3.4 BLUTPROBE.....	27
2.3.5 LIQUORPROBE .....	28
2.4 MESSUNG DES $\alpha$ -SYNUCLEINS.....	29
2.4.1 VORBEREITUNG DER PROBEN.....	29
2.4.2 $\alpha$ -SYNUCLEIN-ELEKTROCHEMILUMINESZENZ-MESSUNG .....	29
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	30

2.5.1	ERSTELLUNG DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG .....	30
2.5.2	DESKRIPTIVE STATISTIK UND GRAPHISCHE DARSTELLUNG.....	30
2.5.3	KORRELATIONEN .....	31
2.5.4	TEST AUF NORMALVERTEILUNG.....	31
2.5.5	LINEARE REGRESSION FÜR GEMISCHTE MODELLE .....	31
2.5.6	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE.....	33
2.5.7	EXPLORATIVE ANALYSE UND P-WERT .....	34
<b>3</b>	<b><u>ERGEBNISSE.....</u></b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>DESKRIPTIVE STATISTIK.....</b>	<b>35</b>
3.1.1	PATIENTENKOLLEKTIV .....	35
3.1.2	ALTERS-, BILDUNGS-, GESCHLECHTSVERTEILUNG UND INTELLIGENZ.....	36
3.1.3	LIQUOR- $\alpha$ -SYNUCLEIN IM VERGLEICH.....	37
3.1.4	ERKRANKUNGSDAUER .....	38
<b>3.2</b>	<b>ÜBERBLICK DER KOGNITIVEN LEISTUNG.....</b>	<b>39</b>
<b>3.3</b>	<b>DEMENZEN UND DAS IDIOPATHISCHE PARKINSON SYNDROM.....</b>	<b>40</b>
<b>3.4</b>	<b>KOHORTE DES IDIOPATHISCHEN PARKINSON SYNDROMS.....</b>	<b>45</b>
3.4.1	ZEITLICHER VERLAUF DER HOEHN UND YAHR SKALA UND DES UPDRS.....	45
3.4.2	CERAD-PLUS-TESTBATTERIE: ZEITLICHER VERLAUF .....	46
3.4.3	KORRELATIONEN: ALTER, BILDUNG UND ERKRANKUNGSDAUER .....	47
3.4.4	KORRELATIONEN: MEHRFACH-WORTSCHATZ-INTELLIGENZTEST.....	47
3.4.5	TEST AUF NORMALVERTEILUNG DES $\alpha$ -SYNUCLEINS IM LIQUOR .....	48
<b>3.5</b>	<b>GEMISCHTES MODELL FÜR LINEARE REGRESSION.....</b>	<b>48</b>
3.5.1	SIGNIFIKANTE ERGEBNISSE.....	49
3.5.2	NICHT SIGNIFIKANTE ERGEBNISSE.....	56
3.5.3	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	59
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION.....</u></b>	<b>61</b>
<b>4.1</b>	<b>AUSSAGEKRAFT GEWÄHLTER TESTUNGEN UND METHODEN.....</b>	<b>61</b>
<b>4.2</b>	<b>AUSSAGEKRAFT DER ERGEBNISSE.....</b>	<b>64</b>
4.2.1	AUSWAHL DES PATIENTENKOLLEKTIVS: ERGEBNISSE UND LITERATUR .....	64
4.2.2	$\alpha$ -SYNUCLEIN IM LIQUOR: ERHÖHT ODER ERNIEDRIGT? .....	65
4.2.3	$\alpha$ -SYNUCLEIN UND DIE KOGNITION.....	70
4.2.4	$\alpha$ -SYNUCLEIN IM LIQUOR UND DIE DEPRESSIVE SYMPTOMATIK.....	79
4.2.5	$\alpha$ -SYNUCLEIN IM LIQUOR UND DER KRANKHEITSVERLAUF.....	79
4.2.6	LIQUOR- $\alpha$ -SYNUCLEIN: BIOMARKER/PROGNOSEMARKER? .....	82
<b>5</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b>85</b>
<b>6</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b>87</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung und Ansammlung von fehlgefaltetem $\alpha$ -Synuclein .....	10
Abbildung 2: Überblick Studienablauf .....	16
Abbildung 3: MMST als Beispiel für vier Zeitpunkte.....	34
Abbildung 4: Anzahl der durchgeführten Testungen sinkt mit der Zeit.....	35
Abbildung 5: Geschlechtsverteilung der Gesamtgruppe mit IPS .....	36
Abbildung 6: Vergleich der $\alpha$ -Synuclein-Werte im Liquor.....	37
Abbildung 7: Erkrankungsdauer von Erstmanifestation bis Erstuntersuchung.....	38
Abbildung 8: MMST im Vergleich.....	39
Abbildung 9: Demenzen (LBD+IPS-D) gegenüber dem IPS ohne Demenz.....	44
Abbildung 10: Test auf Normalverteilung: $\alpha$ -Synuclein im Liquor.....	48
Abbildung 11: H+Y und $\alpha$ -Synuclein im Liquor .....	49
Abbildung 12: BDI-v und $\alpha$ -Synuclein im Liquor .....	50
Abbildung 13: SemFlüss und $\alpha$ -Synuclein im Liquor.....	51
Abbildung 14: Savings Wortliste und $\alpha$ -Synuclein im Liquor .....	52
Abbildung 15: Boston Naming Test und $\alpha$ -Synuclein im Liquor.....	53
Abbildung 16: TMT A und $\alpha$ -Synuclein im Liquor.....	55
Abbildung 17: TMT B und $\alpha$ -Synuclein im Liquor .....	55

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inhalte der Tests der CERAD-Plus-Testbatterie .....	19
Tabelle 2: Kognitive Domänen der CERAD-Plus-Testbatterie.....	22
Tabelle 3: PANDA: Inhalt und Ablauf der Testungen.....	23
Tabelle 4: Beispiel der Ergebnisdarstellung.....	33
Tabelle 5: $\alpha$ -Synuclein im Liquor: Mittelwert und Median .....	38
Tabelle 6: MMST im Vergleich: Median und Mittelwert.....	39
Tabelle 7: Depression und Krankheitsverlauf bei DLB, IPS-D und IPS im Vergleich .....	41
Tabelle 8: CERAD: DLB, IPS-D und IPS im Vergleich.....	42
Tabelle 9: Uhrentest und PANDA bei DLB, IPS-D und IPS im Vergleich .....	43
Tabelle 10: Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Konzentration von Demenzen im Vergleich zum IPS.....	44
Tabelle 11: Zeitlicher Verlauf H+Y Skala und UPDRS .....	45
Tabelle 12: CERAD Z-Wert-Verbesserung im Vergleich.....	46
Tabelle 13: CERAD Z-Wert-Verschlechterung im Vergleich .....	47
Tabelle 14: Teststatistik H+Y Skala.....	49
Tabelle 15: Teststatistik BDI-v.....	50
Tabelle 16: Teststatistik semantische Flüssigkeit.....	51
Tabelle 17: Teststatistik Savings Wortliste.....	52
Tabelle 18: Teststatistik Boston Naming Test .....	53
Tabelle 19: Teststatistik TMT A.....	54
Tabelle 20: Teststatistik TMT B.....	54
Tabelle 21: Teststatistik UPDRS.....	56
Tabelle 22: nicht signifikante Ergebnisse von Uhrentest, PANDA, MMST.....	57
Tabelle 23: nicht signifikante Ergebnisse der CERAD-Plus-Testbatterie .....	57
Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	60
Tabelle 25: Liquor- $\alpha$ -Synuclein als Bio-/Prognosemarker: CERAD-Plus-Testbatterie.....	82
Tabelle 26: $\alpha$ -Synuclein im Liquor als Bio-/Prognosemarker: Krankheitsverlauf und Stimmungslage .....	83



## Abkürzungsverzeichnis

BDI-v	Vereinfachtes Beck-Depressions-Inventar
CERAD	The Consortium To Establish A Registry For Alzheimer's Disease
DLB	<i>Dementia With Lewy Bodies</i> , Lewy Körperchen Demenz
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
H+Y	Hoehn - Yahr
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
IPS-D	Idiopathisches Parkinson Syndrom mit Demenz
MDS	Movement Disorder Society
MMST	Mini Mental Status Test
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie Cerebellärer Typ
MSA-P	Multisystematrophie Parkinson Typ
MWT	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PARKA	Parkinson-assoziierte-Beobachtungsstudie
PSP	Progressive Supranukleäre Parese
rpm	<i>Revolutions Per Minute</i> , Umdrehungen pro Minute
SNCA-Gen	Synuclein Alpha Gen
TMT A	Trail Making Test A
TMT B	Trail Making Test B
UPDRS	The Unified Parkinson's Disease Rating Scale

# 1 Einleitung

## 1.1 Von der „Schüttellähmung“ zum $\alpha$ -Synuclein

Im Norden Londons wurde James Parkinson 1755 als Sohn eines Apothekers und Arztes geboren. Er verbrachte sein gesamtes Leben in dem kleinen Ort, in welchem er die chirurgische Praxis seines Vaters nach Beendigung seines Studiums übernahm. Er studierte nicht nur Medizin, sondern auch Latein, Griechisch und Naturphilosophie, engagierte sich politisch und interessierte sich sehr für Geologie (Schuchart 2017). Viele Berichte und Bücher wurden von ihm verfasst, doch keine dieser Verschriftlichungen oder politischen Meinungen, die er äußerte, wurden so wichtig und zukunftsweisend wie seine 1817 verfasste Schrift über die Schüttellähmung, „An Essay on the Shaking Palsy“ (Parkinson 1817). In diesem berühmt gewordenen Buch schilderte er die Beobachtungen einer bis dahin nicht näher bezeichneten Erkrankung. Er beschrieb die krankheitsweisenden Symptome des Idiopathischen Parkinson Syndroms (IPS): Rigor, Tremor, Bradykinese und posturale Instabilität. Weitere wichtige Beobachtungen waren die unterschiedlichen Verläufe in der Erkrankungsdauer, Symptomausprägung und der langsamen Progression. Unter Berücksichtigung von Differentialdiagnosen wie Schlaganfall oder Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis suchte er seine Patienten zusammen, die er beobachtete. Ihm fielen nicht nur die Hauptsymptome auf, sondern auch die sich verändernde Schrift, das Gangbild und eine verminderte Mimik. All die Kennzeichen, die auch heute noch eine große Rolle für die klinische Diagnose eines IPS spielen. Weitere Symptome wie Hypersalivation, Schluckstörungen, Obstipation und Schlafstörungen hielt er ebenfalls in seiner Schrift fest.

Wie die folgenden Kapitel dieser Arbeit zeigen werden, sind die damaligen Beobachtungen noch heute ein großer und wichtiger Teil der Diagnosekriterien eines IPS und finden sich in vielgenutzten klinischen Scores zur Erleichterung der Diagnosefindung wieder. Dazu zählt beispielsweise die Hoehn und Yahr (H+Y) Skala (1967), in welcher der schon von James Parkinson beobachtete einseitige Erkrankungsbeginn mit einfließt. Der französische Neurologe Jean-Martin Charcot (1825-1893) erforschte die Erkrankung im differentialdiagnostischen Zusammenhang und erarbeitete mit seinen Studenten Erkrankungstypen, die Unterschiede zum klassischen Erkrankungsbild zeigten, welche später zu den atypischen Parkinsonsyndromen zählen sollten. Jean-Martin Charcot war es auch, der die Krankheit, an der er forschte und die Beobachtungen seines Kollegen James Parkinson weiterentwickelte und schließlich nach ihm benannte (Goetz 2011).

Ein Review von Goedert et al. (2013) verdeutlicht, dass fast 100 Jahre nach der Veröffentlichung der Beobachtungen von Parkinson, der deutsche Arzt Fritz Jakob Heinrich Lewy (1885-1950) im Jahr 1912 Ablagerungen im Gehirn entdeckte, die später seinen Namen tragen sollten. Diese Ablagerungen waren mikroskopisch eosinophil anfärbbar und hatten einen Proteinanteil. Konstantin Nikolaevich Tretiakoff wies als Erster solche Ablagerungen in der Substantia nigra nach. Er nannte sie Lewy-Körperchen und brachte sie mit einigen Symptomen des IPS und dem Untergang von Nervenzellen in Verbindung. Rolf Hassler (1914-1984) griff die Beobachtungen Tretiakoffs auf und war letztendlich derjenige, der den Untergang von Nervenzellen in der Substantia nigra als eine Ursache der Erkrankung erkannte und damit Tretiakoffs Beobachtungen bestätigte (Goedert et al. 2013).

Zwar ist es wichtig für das Verständnis und die Entdeckung von Erkrankungen diese zu beschreiben und zu beobachten, für den individuellen Patienten und seine Lebensqualität war jedoch ein anderes historisches Ereignis entscheidend: die Entdeckung von Levodopa. In einer im Jahr 2010 entstandenen Zusammenfassung der geschichtlichen Ereignisse wird eine Erfolgsgeschichte deutlich und zeigt, wie wichtig die Substanz wurde und heute noch ist, welche 1910-13 aus der Ackerbohne isoliert wurde. Levodopa bedeutet L-Dihydroxyphenylalanin und ist eine Aminosäure. In dem Jahr 1961 konnte an einem Parkinson-Patienten der eindrucksvolle Effekt der Verbesserung von Beweglichkeit demonstriert und veröffentlicht werden.

Sechs Jahre später wurde Levodopa in Tablettenform an betroffene Patienten verabreicht und ist bis heute eine der wichtigsten Säulen in der Therapie des IPS (Hornykiewicz 2010).

Heute werden das IPS, die Lewy Körperchen Demenz (DLB) und die Multisystematrophie (MSA) als Synucleinopathien zusammengefasst, als Erkrankungen, welche die Lewy-Körperchen als pathologische Gemeinsamkeit aufweisen. Erst in den 90er Jahren wurde  $\alpha$ -Synuclein als Hauptbestandteil von Lewy-Körperchen entdeckt (Goedert et al. 2013). Diese Entdeckung ermöglichte ein ganzes Feld an Forschung und Beobachtungen, die noch heute zwischen wissenschaftlichen Vertretern aus unterschiedlichen Bereichen in der ganzen Welt diskutiert werden (Outeiro und Mestre 2019). Nicht nur das Protein an sich, sondern auch das Synuclein Alpha (SNCA)-Gen, welches das Protein kodiert, stand und steht schon über 20 Jahre im Mittelpunkt der Studien und ist vielversprechend für ein besseres Verständnis von der Pathogenese und dem Progress des IPS und der anderen Synucleinopathien (Outeiro und Mestre 2019).

Durch ein besseres Wissen und Verstehen ebnet sich auch neue Wege der Therapie und letztendlich ein besseres Leben und Umgang mit der Erkrankung für jeden einzelnen Betroffenen.

## 1.2 Idiopathisches Parkinson Syndrom

### 1.2.1 Ätiologie des Idiopathischen Parkinson Syndroms

Die genaue Ätiologie oder die ausführliche Pathogenese des IPS ist noch nicht gänzlich geklärt und scheint ein Zusammenspiel zellulärer und äußerer Umweltfaktoren zu sein, unumstritten ist aber die Tatsache, dass es zu den neurodegenerativen Erkrankungen zählt und durch den Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra bedingt ist (Kalia und Lang 2015).

Durch den immer weniger werdenden Botenstoff Dopamin kommt es letztendlich zu einer herabgesetzten Aktivierung des Thalamus und damit zur verminderten Bewegung und den typischen Symptomen der Krankheit: Tremor, Bradykinese, Rigor und posturale Instabilität. Die motorischen Defizite äußern sich vermutlich ab einem Verlust von 60 – 70 % der Dopaminproduzierenden Zellen und einer Reduktion des Botenstoffs um 50 – 70 % (Müller 2015).

### 1.2.2 Epidemiologie des Idiopathischen Parkinson Syndroms

Der Erkrankungsbeginn des IPS liegt zwischen 65 und 70 Jahren mit einer Prävalenz von 100 – 200 Betroffenen pro 100.000 Einwohner und einer Inzidenz von 15 pro 100.000 Personen (Tysnes und Storstein 2017). In Deutschland herrscht Studien zufolge eine Prävalenz von 797 – 961 pro 100.000 Personen und eine Inzidenz von 192 – 229 pro 100.000 Personen pro Jahr, bei Männern als hauptsächlich Betroffenen (Nerius et al. 2017). Die Prävalenz von einer Demenz bei Parkinson-Patienten liegt bei 30 % (Aarsland und Kurz 2010; Erkinen et al. 2018) mit Schwankungen zwischen 10 – 80 % in Einzelstudien, bedingt durch ein häufigeres Auftreten im höheren Alter oder einer unterschiedlich langen Erkrankungsdauer (Erkinen et al. 2018). Das Risiko an einer Demenz zu erkranken ist bei Parkinson-Patienten um das Sechsfache erhöht (Aarsland et al. 2001). Ungefähr 10 % der Patienten mit einem IPS entwickeln diese pro Jahr (Emre et al. 2007). Eine systematische Analyse von Studien im Zeitraum von 1990 bis 2016 bezüglich der Epidemiologie eines IPS fasst zusammen, dass die Erkrankungsrate im Verlauf der Jahre dramatisch angestiegen ist und über sechs Millionen Menschen weltweit betrifft, was mit einer längeren Erkrankungsdauer und damit verbundenen besseren Behandlungsmöglichkeiten und einer erhöhten Zahl der älteren Bevölkerung zusammenhängt (Dorsey et al. 2018). Im Jahr 2016 beispielsweise starben in Deutschland 7306 Menschen am IPS mit einer Erkrankungsprävalenz von 162.246, was sowohl an Todesraten als auch in der Prävalenz einen Anstieg von ca. 13 % ergab (Dorsey et al. 2018).

Dieser Erkrankungsanstieg verdeutlicht eindrücklich, wie wichtig es ist, das IPS ernst zu nehmen und neue, verbesserte Wege in der Diagnostik und der Therapie einzuschlagen, um das Leben mit der Erkrankung zu verbessern.

### 1.2.3 Diagnosekriterien des Idiopathischen Parkinson Syndroms

Vor allem für Forschungszwecke, aber auch für den klinischen Gebrauch, erstellte die International Parkinson And Movement Disorder Society (MDS) Diagnosekriterien für das Erkennen eines IPS (MDS-PD Criteria) (Postuma et al. 2015):

Der wichtigste Aspekt der Diagnosestellung sind die Kardinalsymptome: Bradykinese, Tremor und Rigidität. Für das Vorhandensein eines Parkinsons muss die Bradykinese mit mindestens einem der zwei weiteren Symptome in Kombination vorliegen. Posturale Instabilität ist zwar im Verlauf der Erkrankung sehr oft vorhanden, spricht aber zu Beginn und Diagnosestellung eher für alternative Diagnosen wie die MSA.

Mindestens zwei Unterstützungskriterien sollten die Kardinalsymptome untermauern. Ausschlusskriterien und sogenannte „Red Flags“, die auf eine andere Genese deuten, sollten überprüft und ausgeschlossen werden. Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, steht die Diagnose eines IPS fest. Sind ein oder maximal zwei „Red Flags“ vorhanden, können diese durch Unterstützungskriterien relativiert werden. In diesem Fall besteht ein klinischer Verdacht auf die Erkrankung, der im Laufe der Zeit bestätigt werden muss. Solche Unterstützungskriterien sind beispielsweise ein sehr gutes Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie, wie Levodopa, mit einer Verbesserung des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III um mehr als 30 %, Dyskinesien, die auf eine Levodopa-Therapie zurückzuführen sind, in einer Untersuchung dokumentierter Ruhetremor oder ein Verlust im olfaktorischen System in Form einer Riechstörung.

Relative Ausschlusskriterien, die „Red Flags“, sind beispielsweise eine sehr schnelle Krankheitsprogression, eine Rollstuhlpflicht innerhalb von fünf Jahren, eine schwere Dysphagie oder eine Dysarthrie in den ersten Krankheitsjahren, eine autonome Symptomatik wie eine orthostatische Hypotension oder eine schwere Inkontinenz. Absolute Ausschlusskriterien sind auszugswise das Vorhandensein von cerebellären Symptomen, einer vertikalen Blickparese, einer frontotemporale Demenz oder einer normalen Funktion des dopaminergen Systems in der Bildgebung. Die MDS Diagnosekriterien wurden einige Jahre später validiert und erlaubten mit einer sehr hohen Sensitivität (94,5 %) und Spezifität (88,5 %) eine optimierte Diagnosestellung, verglichen mit den zuvor geltenden Kriterien der United Kingdom Brain Bank (Postuma et al. 2018).

Bei dem Auftreten eines Tremors ist es wichtig, diesen zu klassifizieren und damit von möglichen Differentialdiagnosen abzugrenzen. Für das IPS ist ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 5 Hz typisch, der meist einseitig beginnt und bei ca. der Hälfte der Patienten auch kombiniert mit einem leichten Haltetremor möglich ist (Bötzel et al. 2014). Davon abzugrenzen sind ein ausgeprägter Haltetremor in dem Armhalteversuch, der eher für einen essentiellen Tremor spricht und ein Intentionstremor im Finger-Nase-Versuch, der den Hinweis auf eine mögliche Schädigung des Cerebellums gibt (Bötzel et al. 2014).

Nach dem individuellen klinischen Bild und der Dominanz der jeweiligen Symptomatik kann das IPS in unterschiedliche Typen eingeteilt werden: den Tremordominanztyp, den Akinetisch-Rigiden Typ oder den Äquivalenztyp (Müller 2015).

#### **1.2.4 Idiopathisches Parkinson Syndrom mit Demenz**

Nach den Kriterien der International Movement Disorder Society (Emre et al. 2007), die im folgenden Abschnitt erläutert werden, liegt ein Idiopathisches Parkinson Syndrom mit einer Demenz (IPS-D) vor, wenn diese sich bei schon vorhandenen, motorisch auffälligen Parkinson Symptomen entwickelt hat. So muss vor der Diagnose einer Demenz die eines IPS gestellt worden sein. Durch diese zeitliche Komponente ist sie von einer DLB unterscheidbar, welche mit einer Demenz beginnt, der anschließend die körperlichen Symptome folgen.

Für die Feststellung einer Demenz bedarf es der Auffälligkeit in mehr als einer kognitiven Domäne, einem Absinken des prämorbidem Leistungsniveaus und einer Einschränkung in Alltagssituationen. Diese Faktoren bilden den Kern der Diagnosestellung nach den internationalen Kriterien. Kognitive Einschränkungen sind Auffälligkeiten in der Aufmerksamkeit und den Exekutivfunktionen sowie in der verbalen Flüssigkeit, der Visuokonstruktion, dem Gedächtnis und der Sprache. Bezüglich der Gedächtnisleistung sind vor allem der freie Abruf und das Lernen von neuem Inhalt betroffen. Im Vergleich zum freien Abruf fällt den Betroffenen das Wiedererkennen leichter. Der Uhrentest zeigt ebenfalls Einschränkungen. Zusätzlich muss mindestens eine Verhaltensauffälligkeit vorhanden sein. Diese sind beispielsweise Persönlichkeitsveränderungen, ein Motivations- und Interessensverlust, visuelle Halluzinationen oder eine Tages schläfrigkeit. Das Vorhandensein von Gefäßerkrankungen oder einer vaskulären Demenz, einem Drogenmissbrauch oder dem Befund einer Major Depression nach DSM IV (Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders), machen die Diagnose einer Demenz beim IPS unwahrscheinlich.

### 1.2.5 Therapie des Idiopathischen Parkinson Syndroms

Die Therapie des IPS ist nicht kausal, sondern symptomatisch, stoppt also nicht das Voranschreiten der Erkrankung. Da die Erkrankungsursache im Untergang dopaminergener Neurone liegt, wird versucht die Symptomatik zu kontrollieren und zu verbessern (Müller 2015).

Levodopa ist ein gängiges und effektives Parkinson-Medikament, das die Bluthirnschranke passieren kann und an den Synapsen des Gehirns zu Dopamin gespalten wird. Wenn dieses an Decarboxylasehemmer gebunden wird, ist die Passage der Blut-Hirn-Schranke effektiver und die periphere Bildung von Dopamin minimiert. Mit dem Einsatz von Levodopa werden alle Symptome des IPS gebessert (Müller 2015). Mittels Hemmung von Monoaminoxidase B (MAO-B-Hemmer) wird der Dopamin-Abbau im synaptischen Spalt vermindert. Der Neurotransmitter wirkt dadurch länger. Diesen Aspekt nutzt man bei Parkinson-Patienten, um das vorhandene Dopamin länger wirken zu lassen und aufgetretene Symptome zu mildern. Zu den eingesetzten Wirkstoffen gehören beispielsweise Rasagelin und Selegilin. Durch die Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase wird ein ähnlicher Effekt erreicht. Dieses Enzym trägt zum Abbau von Levodopa bei. Bei einer Hemmung, der Catechol-O-Methyltransferase, wird die Wirkung von Levodopa verlängert. Zu dieser Gruppe gehören die Wirkstoffe Entacapon und Tolcapon. Zur medikamentösen Therapieoption gehören auch Dopaminagonisten, die direkt an Dopaminrezeptoren am postsynaptischen Neuron wirken. Chemisch werden sie in Ergot-Derivate und Nicht-Ergot-Derivate unterschieden. Zu Ersteren gehören beispielsweise Bromocriptin und Cabergolin. Zu Letzteren gehören Ropinirol, Pramipexol und Piribedil. Apomorphin als Apomorphinalkaloid gehört ebenfalls zu den Dopaminrezeptoragonisten.

N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten (NMDA-Antagonisten), zu denen die Wirkstoffe Amantadin und Budipin gehören, werden ebenfalls in der Parkinson-Therapie eingesetzt. Durch ihre Hemmung der NMDA- und Glutamat-Rezeptoren wird eine positive Wirkung auf Dyskinesien und mögliche motorische Fluktuationen erzielt (Müller 2015).

Bei dem Vorliegen einer Demenz kann eine leichte Verbesserung der dementiellen Symptomatik durch die Einnahme von Cholinesterasehemmern wie dem Rivastigmin, dem Galantamin oder dem Donepezil erreicht werden (Wenzel et al. 2006).

Eine symptomatische und unterstützende Behandlung kann auch in Form von einer nicht medikamentösen Therapie erfolgen. Dabei ist das Zusammenspiel von Physiotherapie, Logopädie und der Ergotherapie eine wichtige therapeutische Säule für die betroffenen Patienten. Daneben kann auch eine Musik-, Tanz- und eine Sporttherapie zu einer Verbesserung der Symptome beitragen (Müller 2015).

### 1.3 Lewy Körperchen Demenz

Die DLB ist die zweithäufigste Demenzform nach der Morbus Alzheimer Demenz und hat ein Erkrankungsalter zwischen 59 und 78 Jahren (Erkkinen et al. 2018). Die Angaben der Prävalenz sind aufgrund der möglicherweise erschwerten Diagnostik schwankend. So gibt es unter allen Demenzerkrankungen sowohl Angaben von 4 % und 30 % (Erkkinen et al. 2018) als auch 20 % (Krenn und Fischer 2006). Die Inzidenz beträgt laut eines Reviews der Newcastle und Cambridge University 3,8 % (Vann Jones und O'Brien 2014). Die Diagnosekriterien der DLB richten sich nach dem dritten Report des Lewy Körperchen Demenz Konsortium (McKeith et al. 2005) die der folgende Abschnitt zusammenfasst:

Das Hauptkriterium dieser Diagnosekriterien ist eine vorhandene Demenz, die noch vor dem Auftreten von Parkinson-Symptomen auffällig geworden ist. Empfohlen ist eine Orientierung an dem Erscheinen einer Demenz ein Jahr vor dem Auftreten der körperlichen Symptome.

Die Parkinson Symptome äußern sich bei der Diagnose der DLB in einer erhöhten posturalen Instabilität, einer Gangbeeinträchtigung und einer Hypomimie. Diese Symptome sind ausgeprägter als bei Patienten mit einem IPS. Außerdem besteht ein vermindertes Ansprechen auf Levodopa. Bei der Testung der Kognition sollte insbesondere auf die Bereiche der Aufmerksamkeit, der Exekutivfunktionen und der Visuokonstruktion geachtet werden.

Zwei Kernkriterien sollten ebenfalls erfüllt sein, um die Diagnose einer DLB zu bestätigen. Diese beinhalten eine Fluktuation in der Aufmerksamkeit der Patienten, visuelle Halluzinationen oder ein Vorhandensein von Parkinson-Symptomen. Zusatzkriterien können eine Rapid-Eye-Movement-Schlafstörung (REM-Schlaf) sein, eine SPECT Untersuchung, die einen verminderten Dopamintransport in die Basalganglien zeigt oder eine starke Reaktion auf eingenommene Antipsychotika. In der Bildgebung ist ein erhaltener und unauffälliger Temporallappen zu beobachten, was als eine Hilfestellung zur Differenzierung von einem Morbus Alzheimer verwendet werden kann. Zu betonen ist, dass der letzte Aspekt des Vorhandenseins einer Demenz vor einer Parkinson Symptomatik das Hauptkriterium für die Diagnose einer DLB ist und die ein Jahres Regel nicht nur klinisch, sondern insbesondere für Forschungszwecke eine wichtige Rolle zur Unterscheidung von einem IPS spielt (McKeith et al. 2005).

Die Behandlung der DLB ist symptomorientiert mit Einsatz von Donepezil oder Rivastigmin zum möglichst langen Erhalt kognitiver Leistungen, Levodopa gegen Parkinsonsymptome und Clozapin gegen mögliche psychische Symptome wie Halluzinationen (Levin et al. 2016).



## 1.4 Multisystematrophie

Zu der Epidemiologie der MSA herrscht eine knappe Studienlage. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 54 Jahren mit einem mittleren Überleben von sieben bis neun Jahren, einer Prävalenz von vier bis fünf Fällen pro 100.000 Einwohner und einer Inzidenz von 0,6 Fällen pro 100.000 Personen (Vanacore et al. 2001). Patienten mit einer MSA haben eine schnelle Erkrankungsprogression und eine geringe Lebenserwartung (Klockgether et al. 1998).

Die Diagnosekriterien der MSA stützen sich auf das zweite Konsens der Multisystematrophie-Konferenz (Gilman und Wenning 2008), die der folgende Abschnitt wiedergibt:

Nach diesen Kriterien sollte die Diagnose der MSA als Hauptkriterium Parkinson Symptome (MSA-P) oder ein cerebelläres Syndrom beinhalten (MSA-C). Zusätzlich sollte eine autonome Dysfunktion in Form einer Dranginkontinenz, Blasenentleerungsstörungen, einer orthostatischen Hypotension oder erektilen Dysfunktion bei männlichen Patienten vorhanden sein. Weiterhin sollte mindestens ein Zusatzkriterium erfüllt sein. Zu diesen zählen unter anderem ein positives Babinski Zeichen, schnell voranschreitende Parkinson Symptome, ein schlechtes Ansprechen auf Levodopa und das Auftreten von einer Dysphagie oder der posturalen Instabilität, noch vor anderen motorischen Defiziten. Gegen die Diagnose einer MSA sprechen beispielsweise das Vorhandensein eines klassischen Ruhetremors, Halluzinationen, eine Demenz, ein Krankheitsbeginn nach dem 75sten Lebensjahr und ein IPS in der Familienanamnese. In der Bildgebung kann eine Atrophie im Pons erkennbar sein und/oder ein Hypometabolismus im Putamen, im Hirnstamm oder im Cerebellum (Gilman und Wenning 2008). Die Therapie der MSA ist symptomatisch und wird wie die anderen atypischen Parkinson Syndrome und das IPS mit Levodopa behandelt (Levin et al. 2016). Sonstige auftretende Symptome bedürfen einer individuellen Therapie (Levin et al. 2016).

## 1.5 Das $\alpha$ -Synuclein: Physiologie und Pathologie

Wie den vorangehenden Kapiteln zu entnehmen ist, gehören das IPS, die MSA und die DLB zu den Synucleinopathien. Sie haben als gemeinsames Merkmal die Ablagerung von  $\alpha$ -Synuclein (Brás et al. 2020). Bei einer DLB und beim IPS lagert sich dieses fehlgefaltete Protein in Form von Lewy Körperchen in Nervenzellen ab, während bei der MSA eine Ablagerung in Oligodendrozyten vorzufinden ist, die als gliale Cytoplasma Einschlüsse bezeichnet werden (Brás et al. 2020). Trotz intensiver Forschung am  $\alpha$ -Synuclein und den zellulären Einschlüssen ist bis heute ungeklärt, ob sie schädlich, funktionslos oder sogar protektiv sind (Brás et al. 2020). Trotz einiger Zweifel scheint das  $\alpha$ -Synuclein einen Stellenwert in der Pathogenese der Erkrankungen zu spielen. In der Gesamtlänge beinhaltet das Protein 140 Aminosäuren, kann aber durch alternatives Splicing in die  $\alpha$ -Synuclein-Isoformen 126, 112 oder 98 gespalten werden (Benskey et al. 2016). Polymorphismen im  $\alpha$ -Synuclein-Gen, dem SNCA-Gen, werden als ein hoher Risikofaktor für ein IPS gesehen (Simón-Sánchez et al. 2009). Das  $\alpha$ -Synuclein hat, wie ein Review von Lashuel et al. (2013) zusammenfasst, physiologisch eine Funktion bei der Transmitterausschüttung in der Synapse von Nervenzellen und ist damit ein wichtiger Faktor für neuronale Plastizität. Es scheint in den SNARE-Komplex der synaptischen Endplatte involviert zu sein (Lashuel et al. 2013). Dieser Komplex ist für die Ausschüttung von Neurotransmittern verantwortlich, zu denen auch das Dopamin zählt, welches bei dem IPS ein wichtiger Faktor zur Krankheitsentwicklung ist. So könnte  $\alpha$ -Synuclein die Ausschüttung von Dopamin aus den synaptischen Bläschen hemmen und für die Wiederaufnahme des Neurotransmitters zurück in die synaptischen Bläschen verantwortlich sein (Lashuel et al. 2013). Außerdem scheint es einen hemmenden Einfluss auf die sich in der Synapse frei bewegenden synaptischen Bläschen zu haben, wodurch die Reserven des Neurotransmitters vermindert werden (Lashuel et al. 2013). Einige Nagetiere, in denen genetisch eine Überproduktion von  $\alpha$ -Synuclein induziert wurde, zeigten eine Einschränkung der Transmitterausschüttung durch die Exozytose, wodurch diese vermindert wurde (Lashuel et al. 2013). Die Produktion, Funktion und der Abbau von  $\alpha$ -Synuclein ist ein regulierter Vorgang, der zu einer erhöhten Menge des Proteins oder einer Oligomerbildung führen kann wenn er ins Ungleichgewicht gerät. Dieses entstandene Ungleichgewicht könnte zu einer Entstehung von Synucleinopathien führen (Lashuel et al. 2013). Abbildung 1, selbst erstellt nach Lashuel et al. (2013) und Irwin et al. (2013), veranschaulicht die Vorgänge, die zur Entstehung von Oligomeren aus fehlgefaltetem  $\alpha$ -Synuclein führen und möglicherweise für die Entstehung von Erkrankungen verantwortlich sind. Bei dem Prozess der Bildung und Faltung von physiologischem  $\alpha$ -Synuclein, entstehen wie bei jeder Proteinbildung fehlerhafte

Produkte. Diese werden von physiologischen Kontrollmechanismen wie den Lysosomen oder den Proteasomen in Abbauprodukte gespalten und entfernt. Durch mögliche Mutationen im SNCA-Gen entstehen zu viele der fehlgefalteten Proteine. Nach einiger Zeit sind die Kontrollmechanismen ausgelastet und überfordert. Dadurch könnte es zur Entstehung von größeren  $\alpha$ -Synuclein-Zusammenlagerungen kommen, sogenannten Oligomeren. Wenn diese ebenfalls nicht abgebaut werden können, wächst die fehlgefaltete Menge des Proteins. Die nun entstandenen Fibrillen werden im Neuron abgelagert und sind Bestandteil der Lewy-Körperchen (Irwin et al. 2013; Lashuel et al. 2013). Es wird vermutet, dass die pathologisch auftretenden, fehlgefalteten  $\alpha$ -Synuclein-Fibrillen sich von einer Nervenzelle zur nächsten, ähnlich wie ein Prion-Protein, verbreiten können und dadurch die Krankheitsprogression fördern (Olanow und Brundin 2013). Ein Prion-Protein bedeutet in Langform „proteinaceous infectious particle“ und hat, trotzdem es ein Protein ist, infektiöse Eigenschaften (Zerr und Poser 2001).

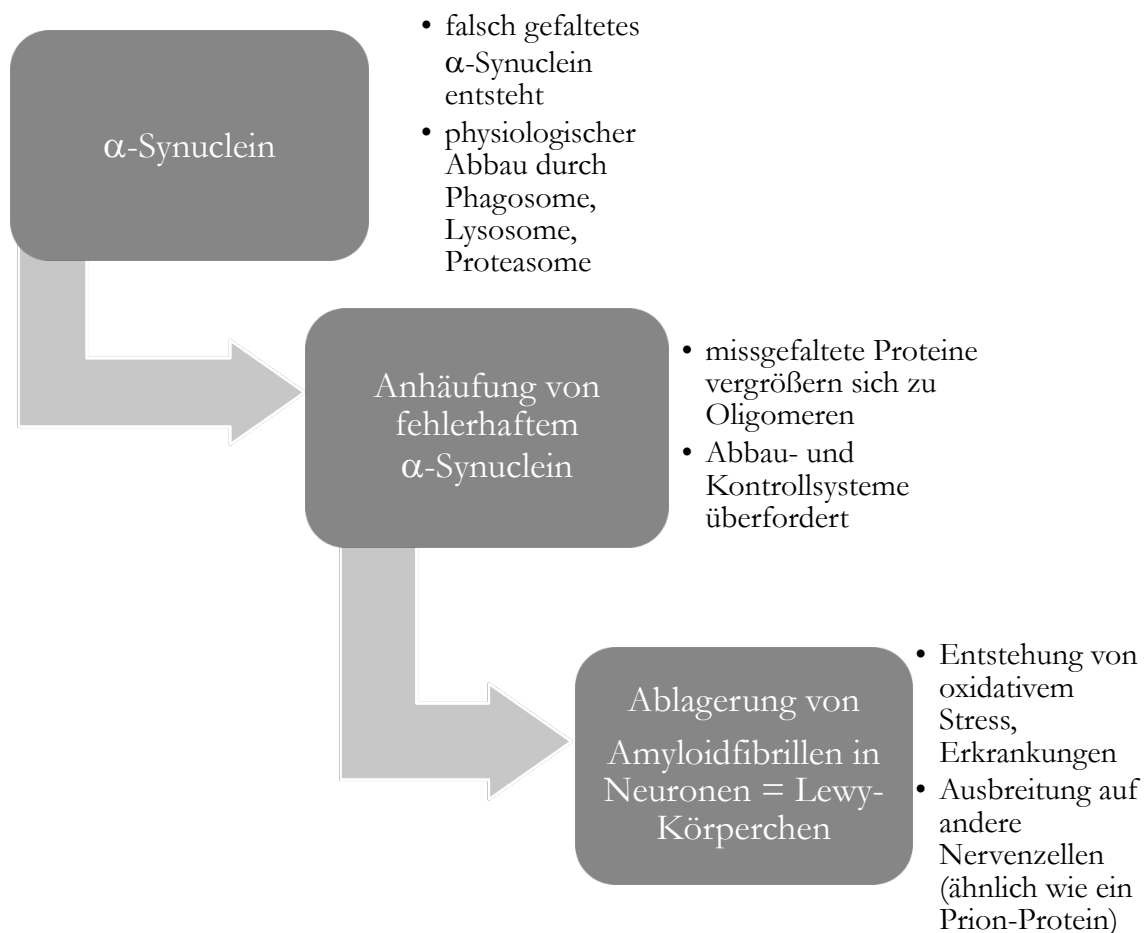


Abbildung 1: Entstehung und Ansammlung von fehlgefaltetem  $\alpha$ -Synuclein. Selbst erstellt nach Lashuel et al. 2013, Irwin et al. 2013

Im Mausmodell zeigte eine Blockierung der Bildung von  $\alpha$ -Synuclein Oligomeren und Fibrillen eine verminderte  $\alpha$ -Synuclein Aggregation und einen verminderten Verlust von Dopamin. (Lashuel et al. 2013). Dieser Zusammenhang könnte eine Grundlage für neue Therapien darstellen.

## 1.6 Neuropsychologische Testung und das Idiopathische Parkinson Syndrom

Im folgenden Abschnitt wird auf die Demenz bei einem IPS eingegangen und dass diese als subkortikale Demenz bezeichnet werden kann. Anschließend werden kurz die in dieser Arbeit verwendeten Testungen vorgestellt. Ausführlich werden diese in Kapitel 2 beschrieben.

Wie bereits bei den Diagnosekriterien eines IPS-D beschrieben, sind Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, verbale Flüssigkeit, Visuokonstruktion, der freie Abruf und das Lernen von neuem Inhalt betroffene kognitive Bereiche (Emre et al. 2007). Auch wenn in der Literatur nicht eindeutig belegt ist, dass es einen messbaren und deutlichen Unterschied gibt, kann es klinisch hilfreich sein, eine Demenz in eine kortikale und eine subkortikale Form einzuteilen (Turner et al. 2002). Klinisch zeigt sich eine kortikale Störung, wie sie bei Alzheimer Patienten vorzufinden ist, in einer Einschränkung der Rechenfähigkeiten, Sprechstörungen, einer Koordinationsstörung oder einer Agnosie und ist neuroanatomisch eher im Frontal- und im Temporallappen lokalisiert (Turner et al. 2002). Eine subkortikale Demenz scheint neuroanatomisch eher in den Basalganglien, Hirnstammkernen und dem Cerebellum lokalisiert zu sein und für Erkrankungen wie das IPS zu sprechen (Turner et al. 2002). Merkmale der subkortikalen Demenz sind eine Verlangsamung der Kognition, Einschränkungen der Merkfähigkeit, der Visuokonstruktion, dem Lösen komplexer Aufgaben und den möglichen Auffälligkeiten in der Stimmungslage (Cummings 1986). Auch die bei Parkinson typischen Symptome wie ein Tremor, eine Hypokinese oder eine Dysarthrie werden eher zu der subkortikalen Demenz gezählt und treten als Gegenüberstellung zu einer kortikalen Demenz nicht auf (Cummings 1986).

Das Consortium To Establish A Registry For Alzheimer's Disease (CERAD) ist eine neuropsychologische Testbatterie mit guter Objektivität, Reliabilität und Validität aus den vereinigten Staaten, um eine Demenz bei Alzheimer-Patienten zu erkennen (Morris et al. 1989). Ende der 90er Jahre wurde sie von den Mitgliedern der Memory Clinic Basel ins Deutsche übersetzt (Thalman et al. 2000). Beim Einsatz der klassischen CERAD-Testbatterie ohne Exekutivfunktionstests und ohne den Mini Mental Status Test (MMST) wurden die größten Auffälligkeiten in der verbalen Flüssigkeit herausgearbeitet (Camargo et al. 2018). Shulman entwickelte einen einfachen und schnell durchzuführenden Test zur Überprüfung der Kognition. Dieser war frei

vom sprachlichen und kulturellem Einfluss, denn er bestand darin, eine Uhr mit Zeigern und einer Uhrzeit zu zeichnen (Shulman et al. 1986). Der Uhrentest nach Shulman dient dem Screening einer Demenz und korreliert mit dem MMST (1986; 1993). Dies bestätigen auch später entstandene Reviews vorangegangener Literatur, die eine Sensitivität und Spezifität von über 80 % zeigen (Shulman 2000; Park et al. 2018). Schlechte Ergebnisse des Uhrentests sind bei Parkinson-Patienten mit einem erhöhten Risiko assoziiert an einer Demenz zu erkranken (Jalakas et al. 2019).

Zahlreiche Screeningverfahren, die in gängiger Praxis angewandt werden, sind vermehrt auf Erkrankungen wie Morbus Alzheimer konzipiert, welche das kognitive Profil einer kortikalen Demenz untersuchen und nicht das einer subkortikalen Demenz, die eher einem IPS entspricht (Kalbe et al. 2008). Das Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) ist ein Screeningtest zur Erkennung von einer dementiellen Entwicklung, speziell bei Parkinson-Patienten (Kalbe et al. 2008). Es besteht aus fünf Aufgaben die die Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, den exekutiven Funktionen, dem Gedächtnis und der Visuokonstruktion erfassen (Kalbe et al. 2008).

## 1.7 Krankheitsverlauf des Idiopathischen Parkinson Syndroms

Das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung ohne kausale Therapie. Der Einsatz von Levodopa scheint die Progression der Erkrankung zu verzögern oder einen positiven Langzeiteffekt auf die Symptome zu haben (Parkinson Study Group 2004). Anhand des UPDRS konnte eine longitudinale Studie zeigen, dass Patienten die ein Placebo bekommen haben einen schlechteren Krankheitsverlauf hatten als solche, die eine Levodopa-Medikation erhalten haben (Parkinson Study Group 2004). Der UPDRS, bestehend aus sechs Teilen, wurde 1987 entwickelt und beinhaltet die Untersuchung der motorischen Symptome als dritten Testteil (Teil III) (Fahn et al. 1987). Der Test ist adäquat zur Beurteilung von einem Parkinson Syndrom und kann anhand einer guten Anleitung auch von einem Nicht-Neurologen durchgeführt werden (Martínez-Martín et al. 1994). Margarete M. Hoehn und Melvin D. Yahr (1967) entwickelten eine Skala zur Klassifikation des Erkrankungsfortschritts von Parkinson. Die entsprechende Skala eignet sich für die Beobachtung der Progression der Erkrankung und hat eine gute Korrelation zu dem UPDRS (Zhao et al. 2010).

Ein Erkrankungsfortschritt bei Patienten mit einem IPS bedeutet nicht nur eine Verschlechterung der motorischen Symptome, sondern auch die Entwicklung einer Dysarthrie, einer Dysphagie, Schmerzen, einem unregelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus und vermehrt auftretende kognitive Defizite bis zur Entwicklung einer Demenz (Poewe und Mahlkecht 2009). 15 Jahre

nach der Diagnosestellung sind mehr als 70 % der Patienten an der Erkrankung oder an den Folgen dieser verstorben oder sind intensiv pflegebedürftig geworden (Poewe und Mahlkecht 2009). Umso wichtiger scheint es, Biomarker und damit einhergehende therapeutische Möglichkeiten zu entwickeln, um die Erkrankung in frühen Stadien zu erkennen und zu therapieren.

## 1.8 Depression bei dem Idiopathischen Parkinson Syndrom

Der folgende Abschnitt verdeutlicht eine häufige Begleitdiagnose des IPS; die Depression. Anschließend wird kurz erklärt, mit welchem Test dieser Aspekt in der aktuellen Arbeit erfasst wurde.

Eine Depression begleitet ca. 38 % der Parkinson-Patienten und scheint bei subkortikalen Demenzen, wie dem IPS, häufiger aufzutreten als bei kortikalen-, zu denen der Morbus Alzheimer zählt (Turner et al. 2002). Bei dem original Beck-Depressions-Inventar (Beck et al. 1961) geht es um die Eruerung der Stimmung des Patienten und die Feststellung einer depressiven Symptomatik. Schmitt und Maes (2000) vereinfachten die klassische und vielgenutzte Skala und erstellten das Vereinfachte Beck-Depressions-Inventar (BDI-v), welches eine zeitsparende und trotzdem effektive Testung einer depressiven Symptomatik ermöglicht.

## 1.9 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Zu der Diagnosesicherung und der Vorhersage eines schweren oder milden Krankheitsverlaufs gibt es bis jetzt weder im Blut noch im Liquor einen messbaren Parameter, der diagnosestützend oder beweisend für die Erkrankung eines IPS oder eines der atypischen Parkinson Syndrome wäre.

Ziel dieser Arbeit ist es,  $\alpha$ -Synuclein im Liquor in Zusammenhang mit einem IPS zu betrachten. Insbesondere stehen dabei die Kognition und der Krankheitsverlauf im Mittelpunkt. Außerdem wird ein möglicher Zusammenhang von einer depressiven Symptomatik und dem Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Wert untersucht.

Die Auswertung soll klären, ob das  $\alpha$ -Synuclein im Liquor bei Baseline ein geeigneter Biomarker für kognitive Einschränkungen, einen schweren Krankheitsverlauf oder eine depressive Stimmungslage sein könnte. Weiterhin wird ein Zusammenhang bezüglich eines kognitiven Defizites, der Krankheitsschwere und einem Hinweis auf eine Depression im zeitlichen Verlauf ermittelt.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Es handelte sich bei dieser Arbeit um eine prospektive longitudinale Studie. Die Messpunkte lagen in einem Zeitraum von zwei Jahren. Nach der Erstuntersuchung erfolgten weitere Testungen nach sechs, zwölf und 24 Monaten. Das gemessene  $\alpha$ -Synuclein im Liquor bei Studieneinschluss (Zeitpunkt null) wurde auf die jeweiligen Folgetestungen bezogen. Ebenfalls wurde der Zeitpunkt null separat betrachtet.

### **2.2 Patientenkohorte**

#### **2.2.1 Auswahl des Patientenkollektivs**

Die Patienten wurden im Rahmen der Parkinson-assoziierten-Beobachtungsstudie (PARKA), Antragsnummer 19/11/09, rekrutiert und motiviert, an der Studie teilzunehmen. Der Antrag bei der Ethikkommission wurde 2009 eingereicht, 2011 bestätigt und 2014 aktualisiert. Die Studie hatte das Ziel, den kognitiven Verlauf von Patienten mit einem IPS und atypischen Parkinson Syndromen zu beobachten. Dabei stand die Erforschung von Liquorparametern in Verbindung mit der Kognition im Vordergrund, die für die Entwicklung einer Demenz bei den beobachteten Erkrankungen dienen könnten. Zum Zeitpunkt dieser Arbeit waren 165 Patienten Teilnehmer der Studie. Die Rekrutierung der Patienten entstand in Zusammenarbeit von Studienärzten, Neuropsychologen und Promotionsstudenten und erfolgte auf den neurologischen Stationen, in der Parkinson-Ambulanz und in der Poliklinik der Universitätsmedizin Göttingen sowie in einer neurologischen Gemeinschaftspraxis in Göttingen (Dres. Hultsch, Kukowski, Brzezinski, Vargas).

Aus den rekrutierten Patienten wurde ein Kollektiv aus 52 Personen gewählt. Dieses hatte akquirierte Liquorproben, wurde zwei Jahre beobachtet und hatte vollständige Testungen aus diesem Zeitraum zur Verfügung. Die Kohorte bestand aus Patienten mit IPS ( $n = 28$ ), IPS-D ( $n = 8$ ), DLB ( $n = 5$ ), MSA ( $n = 4$ ) und der Progressiven Supranukleären Parese (PSP) ( $n = 7$ ). An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die Gruppe des IPS-D zwei Patienten mit Mild Cognitive Impairment beinhaltete (einer milderer Kognitionseinschränkung), die nicht gesondert betrachtet wurden. Aus den vorhandenen Liquorproben wurde das  $\alpha$ -Synuclein gemessen und anschließend mit der kognitiven Testung in Verbindung gebracht.

## 2.2.2 Einschlusskriterien

In die Studie wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, die eine Diagnose erhalten haben, die Teil der zielführenden Beobachtungen war. Zur Diagnosestellung des IPS dienten die Kriterien der International Movement Disorder Society (Postuma et al. 2015) ebenso wie für die PSP (Höglinger et al. 2017). Das IPS wurde je nach klinisch-prominenter Symptomatik einem Äquivalenztyp, einem Tremordominanztyp oder einem hypokinetisch-rigiden Typ zugeteilt. Die DLB-Diagnose erfolgte anhand des dritten Reports des Konsortiums für diese Erkrankung (McKeith et al. 2005). Für die Feststellung der MSA dienten die Diagnosekriterien, die in der zweiten MSA-Konsensus-Konferenz evaluiert wurden (Gilman und Wenning 2008).

Für die nähere Beschreibung der einzelnen Kriterien der Diagnosestellung siehe vorangehende Kapitel 1.2 bis 1.4.

## 2.2.3 Einwilligung und Einwilligungsfähigkeit

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war neben der Diagnose eines IPS oder eines der atypischen Parkinson Syndrome die Einwilligung des Patienten. Der potenzielle Studienteilnehmer wurde über den Ablauf und die auf ihn zukommenden Testungen informiert. Bei den Folgeterminen wurde die Bereitschaft der Teilnahme überprüft. Die Patienten hatten jederzeit die Möglichkeit, die Studie zu beenden sowie die Nutzung der entstandenen Daten zu verbieten. Die Einwilligung beinhaltete auch die Zustimmung zur Blutentnahme und die Benutzung des Restliquors. Dieser wurde nicht gesondert für die Studie abgenommen. Soweit die Patienten im Rahmen ihres Krankenhausaufenthalts eine Lumbalpunktion für diagnostische Zwecke erhalten haben, wurde vom Studienteam 1 – 2 ml der Rest-Liquorprobe entnommen. Dieser wäre normalerweise von dem Liquorlabor-Team nach Aufbewahrung von mehreren Tagen verworfen worden.

Da einige potenzielle Studienteilnehmer kognitiv eingeschränkt waren, war es wichtig, die Einwilligungsfähigkeit des Patienten zu prüfen. Dabei ging der Studienarzt behutsam vor und überprüfte, ob der Patient den Sachverhalt verstehen und im Ganzen verarbeiten konnte. Bei Unsicherheit konnte ein Gespräch mit den behandelnden Ärzten, die vorliegenden Arztbriefe oder eine schon vorhandene neuropsychologische Testung die Einschätzung untermauern. Wenn eine geregelte Betreuung des Patienten vorlag, wurden die verantwortlichen Familienangehörigen oder gesetzliche Betreuer in die Entscheidungsfindung und die Einwilligung einbezogen. Die Einwilligungsfähigkeit wurde insbesondere bei sich wiederholenden Testungen erneut überprüft.



## 2.2.4 Ausschlusskriterien

An der Studie konnten die Patienten nicht teilnehmen, die keine der erforderlichen Diagnosekriterien erfüllten. Wenn im Verlauf der Erkrankung eine vaskuläre Ursache ihrer Symptome und kognitiven Einschränkungen festgestellt wurde, waren sie ebenfalls keine geeigneten Teilnehmer. Dies galt auch für die Feststellung eines Tumors oder anderen Diagnosen, die ein IPS oder eines der atypischen Parkinson Syndrome revidierten. Durch eine MRT-Bildgebung wurden viele der Ausschlussdiagnosen überprüft. In den meisten Fällen wurde die Bildgebung bereits im Rahmen des Klinikaufenthalts vollzogen und konnte vom Studienteam eingesehen werden. Generell stellte das Fehlen einer Liquorprobe kein Ausschlusskriterium für die PARKA-Studie dar. Die vorliegende Arbeit bezieht sich aber auf einen Marker im Liquor, wodurch die Patienten ohne entsprechende Probe nicht in die Kohorte aufgenommen wurden.

## 2.3 Erhebung der Daten

### 2.3.1 Studienaufbau

Die Abbildung 2 verdeutlicht den Ablauf der Studie und die durchgeführten Testungen. Bei der Erstuntersuchung erfolgte die neuropsychologische Testung, die Blutentnahme und die Sicherung einer Liquorprobe. Im Zeitraum von sechs, zwölf und 24 Monaten wurden die Folgeuntersuchungen durchgeführt. Bei allen Untersuchungen wurden die H+Y Skala und der UPDRS als Parameter für den Krankheitsverlauf erhoben. Das BDI-v stellte den Indikator für die Stimmungslage dar.

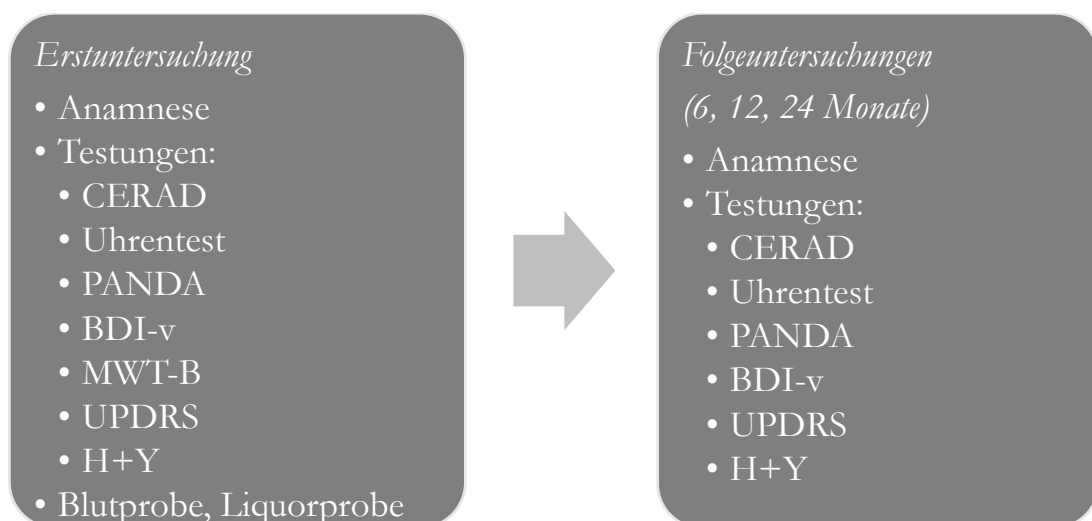


Abbildung 2: Überblick Studienablauf

## 2.3.2 Anamnese

Am Anfang jeder Testung stand eine ausführliche Anamnese. Erfragt wurde die aktuelle Beschwerdesituation, die Dauer und die Art der Symptome. Ebenso wichtig war die vegetative Anamnese, welche diagnosehinweisend- oder unterstützend sein konnte. Genussmittel und gegebenenfalls bestehende Suchtneigungen wurden ebenfalls erhoben. Teil der Anamnese waren zusätzlich die allgemeinen Interessen und eine vorhandene sportliche Betätigung des Patienten. Im Hinblick auf die Kognition waren die Meinung und das Empfinden des Patienten bezüglich seines Gedächtnisses von Bedeutung. Wichtig war es zu eruieren, ob der Patient Schwierigkeiten im Alltag bemerkt habe. Fragen nach alltäglichen Dingen wie dem Merken einer Einkaufsliste, dem Zubereiten von Essen, möglichen Wortfindungsschwierigkeiten oder dem Vergessen von Geburtstagen und Terminen, konnten relevante Hinweise auf einen dementiellen Vorgang geben. Bemerkte Persönlichkeitsveränderungen, auftretende Halluzinationen, Veränderungen des Sozialverhaltens oder besonders auffallende Stimmungsschwankungen waren ebenso bedeutende Faktoren, die das Gesamtbild vervollständigten. Nicht nur die aktuelle Situation des Patienten galt es zu verstehen und zu erfassen, sondern auch sein Umfeld. Dabei war es essentiell zu erfragen, ob seinen Familienangehörigen oder Freunden Veränderungen aufgefallen waren. Diese konnten sowohl den körperlichen Zustand des Betroffenen als auch seine eventuellen kognitiven Defizite betreffen.

## 2.3.3 Testungen

### 2.3.3.1 CERAD-Plus-Testbatterie inklusive Mini Mental Status Test

Die Arbeit für den Patienten begann mit dem Hauptteil der neuropsychologischen Testung, der CERAD-Testbatterie (Morris et al. 1989). Bei den Neuropsychologen der Universitätsmedizin Göttingen war sie ein regelmäßig genutztes Instrument zur Demenzabklärung. Zur genaueren Testung von psychomotorischer Geschwindigkeit, den Frontal- und den Exekutivfunktionen wurde die ursprüngliche Batterie um drei Tests ergänzt und als CERAD-Plus-Batterie bezeichnet; S-Wörter als einen Test der verbalen Flüssigkeit und den Trail Making Test Teil A (TMT A) und Teil B (TMT B) (Schmid et al. 2014). Um die Ergebnisse besser miteinander vergleichen zu können, wurden sie in Z-Werte transformiert, bei denen das Alter, das Geschlecht und die Ausbildung als Einflussfaktoren herausgerechnet wurden (Pflüger et al. 2003). Der Z-Wert gab das Abweichen der Leistung des getesteten Probanden von der Stichprobe an, die auf das Alter, die Ausbildung und das Geschlecht normiert wurde (Aebi 2002). In dieser Arbeit galt ein Z-Wert von  $< -1$  (eine Standardabweichung) als eine unterdurchschnittliche Leistung und  $\pm 1$  als eine

durchschnittliche Leistung nach Fisseni (Barth et al. 2005). Teil der CERAD-Plus-Testbatterie war der MMST (Folstein et al. 1975), ein gängiger und weit verbreiteter Test zur Überprüfung und dem Überblick über die kognitiven Fähigkeiten des getesteten Patienten.

Die Memory Clinic Basel bot sowohl eine deutschsprachige Version als auch ein Excel-gestütztes Auswertungsprogramm CERAD 1.0 an. Die Testung stellte ein Grundgerüst und einen Überblick über verschiedene kognitive Domänen bereit (siehe Tabelle 2) und dauerte ca. 40 – 90 min. Die Dauer hing sowohl vom gesundheitlichen Zustand des Patienten ab als auch von seiner kognitiven Leistungsfähigkeit. Wichtig war es, ein ruhiges und konzentriertes Umfeld zu schaffen. Durch einen separaten Raum, ohne Störungen durch andere Mitarbeiter oder laute Geräusche wurde die Konzentration unterstützt. Manchmal erforderte der gesundheitliche Zustand des Patienten einen Hausbesuch. Dieser war möglich, soweit der Wohnort in naher Umgebung lag und wurde auch von den Promotionsstudenten durchgeführt. Die zeitlichen Grenzen einzelner Aufgaben wurden durch eine Stoppuhr eingehalten. Damit die Testungen unterschiedlicher Teilnehmer untereinander vergleichbar sein konnten, wurden keine Hinweise oder individuelle Tipps gegeben, es sei denn die Anweisung der CERAD-Plus-Testbatterie erlaubte es. Die Ergebnisse wurden anhand von Standardabweichungen bezogen auf eine genormte Gruppe angegeben (siehe dazu kommendes Kapitel 2.3.3.7).

Da der MMST ein häufig genutzter Test in der klinischen Praxis ist, wurde er nicht nur in der Auswertung der CERAD-Plus-Testbatterie berücksichtigt, sondern zusätzlich gesondert betrachtet. Dabei diente er als ein Überblick über die kognitiven Leistungen. Maximal waren 30 Punkte erreichbar. Eine Anzahl von 20 – 26 Punkten wies eine leichtgradige Beeinträchtigung auf, bei 10 – 19 Punkten lagen mittlere kognitive Einschränkungen vor und bei weniger als 10 Punkten bestanden schwere kognitive Defizite (Folstein et al. 1975). Der Aufbau und der Ablauf der einzelnen Tests werden in der folgenden Tabelle 1 erläutert. Die Aufzählung orientiert sich an der Reihenfolge der durchgeführten Tests für den Studienteilnehmer. Die zur CERAD-Plus-Testbatterie gehörenden Zusatztestungen TMT A, TMT B und die phonematische Flüssigkeit haben in der Testung keine Nummerierung. Zur besseren Übersicht werden sie in der kommenden Aufzählung in zeitlich chronologischer Reihenfolge der Testung weiter nummeriert (9, 10, 11). Diese Tests wurden im Anschluss der gängigen CERAD-Plus-Testbatterie durchgeführt.

Tabelle 1: Inhalte der Tests der CERAD-Plus-Testbatterie

CERAD: Test	Ablauf des Tests
<b>1. Kategorie 'Tiere'</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Aufgabe war die Nennung von so vielen Tieren wie möglich innerhalb von 60 Sekunden.</li> <li>• Die Anzahl wurde notiert.</li> </ul>
<b>2. Boston Naming Test</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziel dieses Tests war die Erkennung und Benennung von fünfzehn gezeigten Bildern.</li> <li>• Dabei teilten sich die Bilder in jeweils fünf häufige (z. B. Baum), fünf mittelhäufige (z. B. Vulkan) und fünf selten (z. B. Hängematte) vorkommende Bilder auf.</li> <li>• Das Zeitlimit pro Bild betrug zehn Sekunden. Die Anzahl der richtig erkannten Darstellungen wurde notiert.</li> </ul>
<b>3. MMST</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieser Test setzte sich aus einzelnen Aufgaben zusammen.</li> <li>• Als erste Aufgabe galt es, zehn Fragen zur zeitlichen, örtlichen und zur persönlichen Orientierung zu beantworten.</li> <li>• Es folgte das Merken von drei Begriffen, welche nach der Rückwärtsbuchstabierung des Wortes „Preis“ abgerufen werden mussten.</li> <li>• Anschließend wurden zwei gezeigte Gegenstände benannt- und ein Satz nachgesprochen.</li> <li>• Es schloss sich eine Befolgung von Aufforderungen an, bei denen der Teilnehmer ein Blatt Papier falten sollte. Dieses sollte anschließend auf seinem Schoß abgelegt werden. Optimalerweise gab es keine Verständnis- oder Aufmerksamkeitsschwierigkeiten beim Erfüllen der Aufgabe.</li> <li>• Es folgte das Schreiben eines beliebigen, aber vollständigen Satzes.</li> <li>• Den Abschluss bildete das Abzeichnen einer Figur, bestehend aus sich überlappenden Fünfecken.</li> </ul>

CERAD: Test	Ablauf des Tests
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede richtige Ausführung und Antwort ergaben einen Punkt.</li> </ul>
<b>4. Wortliste Lernen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Teilnehmer lernte eine Wortliste (zehn Wörter), bei der im Abstand von zwei Sekunden die einzelnen Wörter gezeigt wurden. Nach dem letzten Wort sollte die Liste aus dem Gedächtnis wiedergegeben werden.</li> <li>• Es gab drei Durchgänge mit denselben Wörtern, wobei jede Runde nicht länger als 90 Sekunden dauerte.</li> <li>• Die Anzahl der richtig erinnerten Wörter wurde notiert.</li> </ul>
<b>5. Figuren Abzeichnen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sollten vier Figuren abgezeichnet werden: ein Kreis, ein Rhombus, zwei Rechtecke und ein Würfel.</li> <li>• Maximal konnten elf Punkte erreicht werden.</li> </ul>
<b>6. Wortliste Abrufen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die zehn gelernten Wörter aus der Aufgabe „Wortliste lernen“, sollten aus dem Gedächtnis abgerufen werden.</li> <li>• Falls Wörter genannt wurden, die nicht zur gelernten Liste gehörten, wurde die Anzahl notiert und als eine Intrusion gewertet und anschließend separat in den Auswertungsbogen eingetragen.</li> <li>• Die Anzahl der richtigen Wörter wurde notiert.</li> </ul>
<b>7. Wortliste Wiedererkennen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die zehn gelernten Wörter wurden mit zehn neuen Begriffen vermischt und einzeln gezeigt.</li> <li>• Der Teilnehmer hatte die Aufgabe, zu jedem Wort mit „Ja“ oder „Nein“ zu antworten und damit das Gelernte richtig wiederzuerkennen.</li> <li>• Die richtige Anzahl wurde notiert.</li> </ul>
<b>8. Figuren Abrufen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die gezeichneten Figuren aus der Aufgabe „Figuren zeichnen“, sollten nun frei aus dem Gedächtnis wiedergegeben werden.</li> </ul>

CERAD: Test	Ablauf des Tests
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnten vierzehn Punkte erreicht werden, wenn sich die Teilnehmer auch an die Zeichnungen aus dem MMST erinnerten.</li> </ul>
<b>9. TMT A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei dem TMT A war die Aufgabe, Zahlen von eins bis 25 in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden.</li> <li>• Die dafür gebrauchte Zeit wurde mithilfe von einer Stoppuhr festgehalten, der maximale Wert betrug 150 Sekunden.</li> </ul>
<b>10. TMT B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei dem TMT B wurden Zahlen abwechselnd mit Buchstaben verbunden (1 A bis 13 L).</li> <li>• Die benötigte Zeit wurde festgehalten und betrug maximal 300 Sekunden.</li> </ul>
<b>11. Phonematische Flüssigkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die letzte Aufgabe beinhaltete das Nennen von so vielen Wörtern beginnend mit dem Anfangsbuchstaben „S“, wie innerhalb von 60 Sekunden möglich.</li> </ul>

Zusätzlich zu den erhobenen Punkten der einzelnen Tests bot die Testbatterie auch errechnete Werte an, die im Anschluss mithilfe von einer Auswertungssoftware nach Eingabe der Testergebnisse errechnet wurden. Zu diesen gehörte Savings Wortliste und Savings Figuren. Diese Werte standen für die relative Gedächtnisleistung. Savings Wortliste setzte sich aus der Teilung der richtig abgerufenen Wörter der Wortliste durch den dritten Durchgang der erinnerten Begriffe der Wortliste zusammen. Anschließend wurde dieser Wert in Prozente umgerechnet. Savings Figuren war ein ähnlich errechneter Wert, der sich auf die visuell-räumliche Fähigkeit der Studienteilnehmer bezog. Dieser Wert war eine Division des Figurenabrufs durch das Figuren zeichnen. Auch dieser Wert wurde anschließend in Prozenten angegeben. Ein weiterer, bei der Auswertung errechneter Wert zog einen Vergleich zwischen dem TMT A und dem TMT B. Dieser Wert errechnete sich durch die Teilung des Ergebnisses von Teil B durch den Teil A. Tabelle 2 fasst die Tests und die dazugehörige kognitive Leistung zusammen (Morris et al. 1989; Aebi 2002; Pflüger et al. 2003; Schmid et al. 2014).

Tabelle 2: Kognitive Domänen der CERAD-Plus-Testbatterie

<b>CERAD: Test</b>	<b>Kognition</b>
<b>Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semantisches Gedächtnis, verbale Wortflüssigkeit</li> </ul>
<b>Boston Naming Test</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wortfindung, Objekterkennung</li> </ul>
<b>Mini Mental Status Test</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globale Kognition: Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Sprache, Visuokonstruktion</li> </ul>
<b>Wortliste Lernen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbales Gedächtnis (Lernen, Speichern)</li> </ul>
<b>Figuren Abzeichnen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visuokonstruktion</li> </ul>
<b>Wortliste Abrufen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbales Gedächtnis</li> </ul>
<b>Wortliste Wiedererkennen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbales Gedächtnis (Diskriminabilität)</li> </ul>
<b>Figuren Abrufen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonverbales Gedächtnis</li> </ul>
<b>Trail Making Test A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychomotorische Geschwindigkeit (subkortikale Funktionen)</li> </ul>
<b>Trail Making Test B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exekutive Funktionen (mentale Geschwindigkeit, kognitive Flexibilität)</li> </ul>
<b>Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wortflüssigkeit (frontale Exekutivfunktionen)</li> </ul>
<b><i>Errechnete Werte:</i></b>	
<b>Savings Wortliste</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gedächtnisleistung (relativ)</li> </ul>
<b>Savings Figuren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gedächtnisleistung (relativ)</li> </ul>
<b>Trail Making Test B/A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich von Teil A und B zueinander</li> </ul>

### 2.3.3.2 Uhrentest nach Shulman

Das Zeichnen einer Uhr mit vollständigen Ziffern und der Uhrzeit „zehn nach elf“ erfolgte in einem vorgedruckten Kreis. Die Dauer der Untersuchung war je nach Fähigkeiten des Patienten sehr variabel. Das Ergebnis konnte von eins bis sechs beurteilt werden, wobei eins eine perfekte und sechs die schlechteste Ausführung der Uhr darstellte (Shulman et al. 1993).

### 2.3.3.3 PANDA

Im Anschluss an die CERAD-Plus-Testbatterie und den Uhrentest folgte der Parkinson-Screening-Test PANDA (Kalbe et al. 2008). In diesem galt es, den Patienten durch fünf Kognitionsaufgaben zu leiten. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Studienteilnehmer bereits seit manchmal mehr als einer Stunde Fragen beantwortet und Aufgaben erarbeitet. Dabei konnten Probleme wie einsetzende Müdigkeit oder Konzentrationsstörungen auftreten. Vom Untersucher wurden diese möglichen Schwierigkeiten bemerkt und durch motivierende Worte oder kurze Pausen minimiert. Die Nummerierung der Teiltests, die in Tabelle 3 erläutert werden, entspricht der zeitlich chronologischen Reihenfolge der durchgeführten Aufgaben für den Studienteilnehmer.

Tabelle 3: PANDA: Inhalt und Ablauf der Testungen

PANDA: Test	Ablauf des Tests
<b>1. Paarassoziationslernen (verbale Aufgabe):</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die erste Aufgabe bestand darin, vier vorgelesene Wortpaare zu merken.</li> <li>• Nach dem Vorlesen der gesamten Wortpaare wurde das erste Wort genannt und sollte aus dem Gedächtnis durch das zugehörige Wort ergänzt werden.</li> <li>• Es gab drei Durchgänge mit denselben Wortpaaren in unterschiedlicher Reihenfolge.</li> <li>• Es konnten maximal zwölf Rohpunkte erreicht werden, die anhand einer Umrechnungstabelle entsprechend des Patientenalters maximal fünf Punkten entsprachen.</li> </ul>
<b>2. Wortflüssigkeit (Exekutivfunktion):</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Aufgabe war die Nennung von Tieren abwechselnd mit Möbelstücken innerhalb einer Minute.</li> </ul>



<b>PANDA: Test</b>	<b>Ablauf des Tests</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor dem Beginn wurde sie anhand eines Beispiels von abwechselnder Nennung aus dem Oberbegriff „Gemüse und Kleidungsstücke“ veranschaulicht.</li> <li>• Die genannten Wörter wurden notiert und gezählt. Sie hatten keine maximale Obergrenze.</li> <li>• Nach einer Umrechnung entsprechend des Patientenalters ergab die Aufgabe maximal sieben Punkte.</li> </ul>
<b>3. Räumliches Vorstellungsvermögen, mentales Spiegeln:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein viereckiges, in der Mitte gefaltetes Blatt Papier wurde dem Studienteilnehmer in dieser Aufgabe als Zeichnung gezeigt. Das gefaltete Papier hatte eingezeichnete Löcher.</li> <li>• Passend zu dem gefalteten Dreieck wurden vier aufgeklappte Vierecke mit unterschiedlichen Löchern gezeigt. Anhand der Löcher sollte erkannt werden, wie das gefaltete Blatt in aufgefalteter Form aussieht und wo die Löcher sich spiegelbildlich befinden.</li> <li>• Da die Erklärung der Aufgabe oftmals Unverständnis bei der Testperson auslöste, wurde das vorangehende Beispiel visuell anhand eines echten viereckigen Blattes mit gestanzten Löchern verdeutlicht.</li> <li>• Es gab drei Durchgänge mit maximal drei Rohpunkten, die anhand der Umrechnungstabelle entsprechend des Patientenalters maximal fünf Punkte ergaben.</li> </ul>
<b>4. Arbeitsgedächtnis:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Aufgabe dieses Tests war, fünf Zahlenreihen in eine aufsteigende Reihenfolge zu bringen. Die erste Reihe bestand aus zwei Zahlen und steigerte sich bei der fünften Reihe auf sechs Zahlen.</li> <li>• Diese Aufgabe wurde zweimal mit unterschiedlichen Zahlenreihen durchgeführt.</li> </ul>

PANDA: Test	Ablauf des Tests
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine richtige Reihenfolge ergab einen Punkt, insgesamt maximal sechs Rohpunkte. Anhand der Patientenalter-Umrechnungstabelle ergab die Aufgabe maximal sechs Punkte.</li> </ul>
<b>5. Verzögerte Abfrage (Lernen und Gedächtnis):</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Wortpaare aus der ersten Aufgabe des PANDA sollten aus dem Gedächtnis abgerufen werden.</li> <li>• Nach der Nennung eines Wortes sollte das dazu passende Paarwort ergänzt werden.</li> <li>• Das richtig erkannte Wortpaar ergab einen Punkt. Maximal gab es vier Rohpunkte. Anhand der Umrechnungstabelle entsprechend des Patientenalters ergab die Aufgabe maximal sieben Punkte.</li> </ul>

An die Aufgaben schlossen sich drei Fragen zur Stimmung des Patienten an. Die Rohwerte aller Tests des PANDA wurden anhand des Patientenalters (jünger oder älter als 60 Jahre) in Punkte transformiert. Ab 18 Punkten lagen die Leistungen im Normbereich, 15 – 17 Punkte wiesen auf leichte kognitive Einschränkungen hin und ein Ergebnis von bis zu 14 Punkten machte eine dementielle Symptomatik wahrscheinlich. Da in dieser Arbeit zur Feststellung einer gegebenenfalls vorhandenen depressiven Stimmungslage das BDI-v gewählt wurde, wurden die drei Screening-Fragen des PANDA nicht berücksichtigt.

#### 2.3.3.4 Vereinfachtes Beck-Depressions-Inventar

Das BDI-v (Schmitt und Maes 2000) spiegelte die depressive Symptomatik des Patienten wieder. Mehrere Symptome wurden sowohl beim Original als auch bei der vereinfachten Version erfasst: Traurigkeit, der Pessimismus, Versagensgefühle, ein fehlendes Genussgefühl, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, die Selbstenttäuschung, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken, das Weinen, die Gereiztheit, der Interessensverlust, die Entscheidungsarmut, Besorgnis um Äußeres, Antriebsarmut, Schlafstörungen, die Lustlosigkeit, Appetitlosigkeit, Gesundheitssorgen und der Libidoverlust (Beck et al. 1961; Schmitt und Maes 2000). Die Vereinfachung des BDI bezog sich nicht nur auf die Reduktion der abgefragten Symptome, sondern auch auf die Modifizierung der Antwortskala, die nun statt vier ausformulierten Antworten aus einer Häufigkeitsskala

von null bis fünf bestand. Dabei wurde null durch das Wort „nie“ und fünf durch „fast immer“ verdeutlicht und insgesamt eine Minimierung von 84 auf 20 Items erreicht (Schmitt und Maes 2000). Bei einem Wert von größer oder gleich 35 erreichten Punkten liegt eine Depression mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 90 % vor (Schmitt et al. 2006).

### **2.3.3.5 Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest**

Der Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B) (Lehrl et al. 1995) diente der groben Einschätzung der Intelligenz des Patienten und wurde nur bei der Erstuntersuchung erhoben. Bei einer gezeigten Liste hatte der Patient die Aufgabe, aus fünf Wörtern jenes herauszufinden, welches im Sprachgebrauch existierte und ihm bekannt war. Die restlichen vier gab es nicht. Insgesamt galt es 37 Begriffe zu erkennen, bei denen sich der Schwierigkeitsgrad von gängigen, über bekannten, zu seltenen Wörtern steigerte.

### **2.3.3.6 Tests für den Krankheitsverlauf**

Der dritte Teil des UPDRS (Fahn et al. 1987) galt der Einschätzung der motorischen Symptome und dem körperlichen Erkrankungsfortschritt. Die Sprache und der Gesichtsausdruck des Patienten wurden genau betrachtet. Die Hauptsymptome eines Parkinsons wie Rigor, Tremor, Hypokinese und posturale Instabilität wurden untersucht. Das Fingerklopfen, die Handbewegungen, die Pronations- und die Supinationsbewegungen spiegelten die Motorik der Hände wider. Diese Untersuchungen zeigten je nach Ausprägung eine einseitig- oder eine beidseitig eingeschränkte Symptomatik. Die Agilität der Beine und das Aufstehen ohne Hilfestellung waren ebenfalls ein Teil der Erhebung. Eine Beurteilung vom Gang und der Haltung des Studienteilnehmers erfolgte im Anschluss. Dabei achtete der Untersucher auf ein vermindertes Mitschwingen der Arme, eine Verlangsamung, die Wendeschrittzahl und die Haltung beim Gehen. Die Ergebnisse wurden mithilfe eines Scores aus dem dritten Teil des UPDRS festgehalten. Die Untersuchung wurde durch die Überprüfung der Hirnnerven ergänzt, um eine vertikale Blickparese nicht zu übersehen. Insgesamt waren 14 Items vorhanden, die jeweils null bis vier Punkte erhalten konnten. Dabei gab es bei den Beurteilungen der Extremitäten eine Unterscheidung von der rechten und der linken Seite. Vier Punkte erhielten die Patienten mit der fortgeschrittenen Symptomatik. Es ergab sich ein maximaler Wert von 108 Punkten.

Die Erfassung des Schweregrads der Erkrankung und der Lebenseinschränkungen, die diese mit sich bringt, erfolgte mit der H+Y Skala (1967). Die Skala ist einfach und schnell einsetzbar und besteht aus einer fünfstufigen Einteilung, die einige Jahre später durch 0,5 Intervalle ergänzt und verwendet wurde (Goetz et al. 2004). Dabei bedeutete das erste Stadium eine einseitige

Symptomatik mit nur wenig oder keiner weiteren Beeinträchtigung. Das Stadium zwei beschrieb eine beidseitige Symptomatik und bei dem Stadium drei kam eine posturale Instabilität hinzu. Die Einteilung in das Stadium vier bedeutete die Beeinträchtigung der Selbstständigkeit bei einem noch erhaltenen Gehvermögen. Das letzte Stadium fünf der Skala beschrieb einen an einen Rollstuhl oder ans Bett gebundenen Betroffenen mit einem vollkommenen Verlust der Selbstständigkeit.

### **2.3.3.7 Auswertung und Eintrag in die Datenbank**

Im Anschluss an die Testungen erfolgte die Auswertung der neuropsychologischen Testung, die Dokumentation der Auswertung und der Eintrag der erhobenen Skalen auf den eigens für die Studie erstellten Auswertungsbogen. Anschließend folgte die Auswertung der CERAD-Plus-Testbatterie mithilfe des Auswertungsprogramms der Memory Clinic der Universität Basel. Das CERAD-Plus 1.0 Programm übermittelte die erhobenen und eingetragenen Werte in eine Excel-Tabelle und transformierte erhobene Rohwerte in die Z-Werte. Damit konnten die Studienteilnehmer anhand einer alters- und bildungsnormten Stichprobe miteinander verglichen werden. Die Ergebnisse wurden auf dem PARKA-Auswertungsbogen ergänzt. Schließlich wurden diese in die PARKA-Datenbank auf einen Rechner ohne Netzzugang übertragen. Diese Datenbank erleichterte die Übersicht und stellte eine Hilfe für weitere statistische Auswertungen dar. Die in Papierform erstellten Erhebungen archivierte der Untersucher in Räumen der Forschungsgruppe. Die patientenbezogenen Angaben wurden durch Vergabe einer PARKA-Nummer anonymisiert. Der Name der Patienten war lediglich auf dem Einverständnis- und Aufklärungsbogen vermerkt. Das Forschungsteam bewahrte die Ordner unter Verschluss auf. In diesen wurden die Ergebnisse, die Einverständnis- und die Aufklärungsbögen abgeheftet und aufbewahrt. Zu allen erhobenen und archivierten Angaben hatten nur die Mitarbeiter der Studie Zugang wodurch eine strenge Einhaltung des Datenschutzes gewährleistet wurde.

### **2.3.4 Blutprobe**

Im Anschluss an die Testung erfolgte eine venöse Blutentnahme nach ausführlicher Aufklärung. Diese diente der Asservierung der gewonnenen Proben für das Studienlabor. Je nach Fragestellung unterschiedlicher Studienteams konnten Messungen aus Blut in einem EDTA-, einem Citrat-, oder einem Serumröhrchen erhoben werden.

Da sich diese Arbeit auf die Messung des  $\alpha$ -Synucleins im Liquor fokussiert, folgen an dieser Stelle keine genauen Beschreibungen.

### 2.3.5 Liquorprobe

Eigens für die Studie wurde kein Liquor entnommen. Wenn die Patienten im Rahmen ihrer Diagnosefindung oder der Abklärung einer dementiellen Entwicklung eine Lumbalpunktion erhielten, entnahm der Untersucher der PARKA-Studie eine Probe aus dem vorhandenen Restliquor. Die Punktion erfolgte durch einen Neurologen. Für die Diagnosestellung einer Krankheit des Patienten wurden während des Klinikaufenthalts zahlreiche Parameter im Liquor bestimmt. Dies diente beispielsweise zur Klärung eines entzündlichen Vorgangs im zentralen Nervensystem oder der Abklärung einer Demenz. Dazu gehörten Standardbestimmungen wie die Zellzahl, die Proteinmenge, die Bestimmung des Laktats, der Glukose und von den oligoklonalen Banden. Auch Destruktionsmarker wie das  $\beta$ -Amyloid 1-40 und 1-42 (Van Everbroeck et al. 1999; Parnetti et al. 2008), das Gesamt-Tau-Protein (Green 2002; Otto et al. 2002; Parnetti et al. 2008) und das hyperphosphorylierte Tau-Protein (Ewers et al. 2007) wurden im Rahmen der Routineabklärung bei entsprechender Klinik untersucht. Das bei dieser Arbeit im Mittelpunkt stehende  $\alpha$ -Synuclein ist ein Bestandteil aktueller Forschung und gehört nicht zu den regulären Parametern, die bei einer stationären Lumbalpunktion erhoben werden. Das Protein wurde in diesem Fall speziell zur Untersuchung der Fragestellung vom Forschungsteam der PARKA-Studie bestimmt. Dafür benötigten die Untersucher eine definierte Menge von 100  $\mu$ l des abgenommenen Liquors. Für die Probenentnahme aus der für die Routinediagnostik nicht mehr benötigten Liquorprobe willigte der Patient schriftlich ein. Der Vorgang der Aufbereitung und die Aufbewahrung des Liquors erfolgten unter standardisierten Bedingungen. Im Studienlabor wurden die gewonnenen Proben aufgearbeitet und anonymisiert. Passend zu der neuropsychologischen Testung erhielt der Patient eine Studiennummer. Dieser Vorgang diente dem Schutz der Patientendaten. Die erhaltenen Liquorproben wurden sofort in einheitliche Reaktionsgefäße gefüllt und asserviert. Anschließend wurde die asservierte Probe im Studienlabor bei  $-80^\circ\text{C}$  aufbewahrt. Bis zur Messung erfolgte kein Auftauen der Probe oder eine sonstige Verwendung. Dies diente der maximalen Minimierung von möglichen präanalytischen Fehlern.

## 2.4 Messung des $\alpha$ -Synucleins

### 2.4.1 Vorbereitung der Proben

Die ausgewählten Proben wurden aufgetaut und eine Menge von 100  $\mu$ l aliquotiert. Um keine Ergebnisverfälschungen zu riskieren, wurden sie weiter auf Eis gehalten.

Vor der Erhebung der  $\alpha$ -Synuclein-Werte wurden die Liquorproben auf eine mögliche Blutkontamination mithilfe von Hemastrix strips (Siemens) getestet. Zur Vermeidung falsch positiver Ergebnisse wurden die Analyte mit mehr als 25 Erythrozyten/ $\text{mm}^3$  oder Hämoglobin von der Messung ausgeschlossen (Llorens et al. 2018).

### 2.4.2 $\alpha$ -Synuclein-Elektrochemilumineszenz-Messung

Das verwendete Verfahren zur Messung des  $\alpha$ -Synucleins ist ein Elektrochemilumineszenz (ECL)-Immunoassay, auch als ein ECL-basierter Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA) bezeichnet (Llorens et al. 2018). Bei dieser Messung entstand ein sogenanntes Sandwich. Die Bestandteile waren ein an einer Mikrotiterplatte befestigter Antikörper, die hinzugefügte Probe als Antigen und ein Detektionsantikörper welcher mit einer Elektrochemilumineszenzmarkierung beschichtet war. Bei der Verbindung entstand Licht, welches gemessen wurde. Das Ergebnis war die Konzentration des zu messenden Analyts.

Die Messung des  $\alpha$ -Synucleins im menschlichen Liquor erfolgte mit einem ECL-ELISA der Firma Meso Scale Discovery (MSD, Katalog Nr. K151TGD). Diese Methode dient Forschungszwecken und ist nicht für Routinediagnostik hergestellt worden. Für die Messung gab es eine im Untersuchungskit enthaltene Mikrotiterplatte mit schon aufgetragenen Erfassungsantikörpern, welche aus Kaninchen angefertigt wurden. Dazu wurde 150  $\mu$ l Verdünnungsmittel (Diluent 35) hinzugefügt. Anschließend wurde die Platte verschlossen und bei Raumtemperatur für eine Stunde auf einem Mikrotiterplatten-Schüttler bei 300 rpm (Umdrehungen pro Minute) inkubiert. Darauf folgte ein dreimaliger Waschvorgang mit 150  $\mu$ l phosphatgepufferter Salzlösung. Um eine Antikörper-Antigen-Antikörper-Verbindung herzustellen und das  $\alpha$ -Synuclein zu messen, wurden 25  $\mu$ l Liquorprobe als Antigen und 25  $\mu$ l elektrochemilumineszent beschichtete Detektionsantikörper (MDS SULFO-TAG<sup>TM</sup>) hinzugefügt. Damit reagierte der schon in der Mikrotiterplatte integrierte Kaninchen-Antikörper mit der Patientenprobe und dem aus einer Maus hergestellten Detektionsantikörper. Anstelle der Liquorprobe konnte auch dasselbe Volumen eines Kalibrators als Kontrollparameter hinzugefügt werden.

Es folgte eine erneute zweistündige Inkubation unter Schütteln (700 rpm) bei Raumtemperatur. Der MDS-Puffer (Read Buffer T) stellte das für die Messung nötige elektrochemische Milieu her. Zu den Proben wurden zweimal 150  $\mu$ l vom Puffer hinzugefügt. Mit dem MDS Sector Imager 6000 wurde der Analyt quantitativ gemessen. Dies war durch den chemilumineszent beschichteten Detektionsantikörper möglich. Dabei war die Intensität des emittierten Lichts entscheidend. Die Kalibratoren wurden in doppelter Messung verwendet, um sie miteinander zu vergleichen. Zur Ergebniserstellung wurden Kalibratorkurven genutzt.

Die Messung des  $\alpha$ -Synucleins wurde vom Forschungsteam schon in mehreren Messungen und Fragestellungen erprobt und beschrieben (Llorens et al. 2016; Llorens et al. 2018).

## 2.5 Statistische Auswertung

### 2.5.1 Erstellung der statistischen Auswertung

Alle statistischen Fragen und eine Hilfestellung beim Erstellen von Gleichungen für die Auswertung wurden mithilfe der Mitarbeiter der zentralen Serviceeinheit Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik der Universitätsmedizin Göttingen erstellt. Da die Gruppe der atypischen Parkinson Syndrome sehr klein war, wurde diese nur im deskriptiven Teil berücksichtigt. Die Analyse bezog sich auf die Gesamtgruppe der Patienten mit einem IPS. Diese wurde aus Patienten mit einem IPS und mit einem IPS-D gebildet.

### 2.5.2 Deskriptive Statistik und graphische Darstellung

Die Erstellung der deskriptiven Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics, Version 25. Mit diesem Programm wurden ebenso die Boxplots und lineare Graphiken zur übersichtlichen Darstellung angefertigt. Die weiteren Graphiken oder Tabellen wurden mit Microsoft® Word und Excel erstellt. Excel wurde auch zum Bearbeiten der Tabellen und Daten aus SPSS® und RStudio© verwendet.

Metrische Daten werden für gewöhnlich durch einen Mittelwert und eine Standardabweichung (SD) angegeben, während ordinal verteilte Daten mit dem Median (Q 2) und den Interquartilsabständen (Q 1 = 25 %, Q 3 = 75 %) verdeutlicht werden. Dabei bedeutet das 25 % - Perzentil, dass 25 % aller Werte unterhalb des angegebenen liegen, während 75 % sich oberhalb des angegebenen Wertes befinden. Der Median ist der Parameter, bei dem sowohl über- als auch unterhalb des angegebenen Wertes 50 % der Werte liegen. Das 75 % - Perzentil ist eine Angabe, bei der sich 75 % der übrigen Werte unterhalb- und 25 % der Werte oberhalb befinden. Genau

genommen sind die Erhebungen einer Skala mit terminalem Endpunkt und dadurch auch die der hier verwendeten Testungen ordinal skaliert und entsprechen nicht den Bedingungen einer metrischen oder anders genannt, stetigen Skala. Wenn aber die Merkmale über viele Ausprägungen verfügen oder viele Abstufungen in den Ergebnissen haben, können sie als quasistetig bezeichnet werden (Duller 2018). Die hier angewandten neuropsychologischen Tests erfüllten diese Voraussetzungen und wurden als quasistetig betrachtet. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit sowohl der Mittelwert als auch der Median angegeben.

### 2.5.3 Korrelationen

Für stetige Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Die Korrelationen wurden mit der Signifikanz ( $p$ ) und dem Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) angegeben. Die Berechnungen erfolgten ebenfalls mit IBM® SPSS® Statistics.

### 2.5.4 Test auf Normalverteilung

Die Normalverteilung des gemessenen  $\alpha$ -Synucleins wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests berechnet und mithilfe einer graphischen Darstellung visualisiert. Die Messungen und Abbildungen erfolgten mit IBM® SPSS® Statistics.

Ein statistischer Test beinhaltet die Nullhypothese  $H_0$  und die Alternativhypothese  $H_1$ , die eine Gesamtaussage des Tests beschreiben, gegensätzlich zueinander stehen und sich dadurch ergänzen (Duller 2018). In dieser Arbeit kann man ganz allgemein formulieren, dass  $H_0$  bedeuten würde, dass kein Zusammenhang zwischen  $\alpha$ -Synuclein und dem betrachteten Aspekt liegt,  $H_1$  würde dem widersprechen. Die Nullhypothese des Tests besagt, dass eine Normalverteilung der Daten vorliegt. Ist der Wert des Tests nicht signifikant ( $p \geq 0,05$ ) wird die Nullhypothese beibehalten und eine Normalverteilung der Daten kann angenommen werden (Duller 2018).

### 2.5.5 Lineare Regression für gemischte Modelle

Zur Analyse der hier vorliegenden longitudinalen Daten wurde eine lineare Regression für gemischte Modelle gewählt. Wie bereits erwähnt, wurden die Ergebnisse der Tests aufgrund vieler Ausprägungen als quasistetig betrachtet. Diese wurden mit dem  $\alpha$ -Synuclein als stetige, nicht normalverteilte Variable und dem Einfluss der Zeit analysiert. Im gemischten Modell für lineare Regression können feststehende und sich verändernde Faktoren untersucht werden, genauso wie verschiedene Zeitpunkte (Verbeke und Molenberghs 2000).



Mit dieser Regression wurde der Einfluss des  $\alpha$ -Synucleins passend zu den neuropsychologischen Testungen und der Zeit analysiert. Diese wiederholten Parameter bei null, sechs, zwölf und 24 Monaten bezogen sich auf das bei Baseline gemessene  $\alpha$ -Synuclein.

$$\mathbf{Test} = \beta_0 + \beta_1\alpha\mathbf{Syn} + \beta_2\mathbf{t} + \beta_3\alpha\mathbf{Syn} \cdot \mathbf{t} + \varepsilon$$

*Test = Ergebnis betrachteten Zusammenhänge zum Test, verändernder Faktor*

*$\beta_0$  = Intercept*

*$\beta_{1-3}$  = Koeffizienten der Gleichung*

*$\alpha\mathbf{Syn}$  =  $\alpha$  – Synuclein, fester Faktor*

*$\mathbf{t}$  = Ergebnisse des Tests zu unterschiedlichen Zeitpunkten, verändernder Faktor*

*$\alpha\mathbf{Syn} \cdot \mathbf{t}$  = Zusammenhang von  $\alpha$  – Synuclein und Zeit*

*$\varepsilon$  = Fehlerterm, Residuen*

Das  $\alpha$ -Synuclein war bezogen auf die Gleichung ein fester Faktor, da es nur eine Messung bei der Ersttestung gab. Die Zeit und die erhobenen Testungsergebnisse der neuropsychologischen Testung und der Skalen waren als verändernde Faktoren einbezogen.

Mittels RStudio© Version 1.1.463 wurde jede Testung mit der Funktion „lmer“ aus dem Paket „lme4“ (Bates et al. 2015) in Verbindung mit  $\alpha$ -Synuclein und den unterschiedlichen Zeitpunkten analysiert. Dabei wurden die Screeningtests wie der PANDA, das BDI-v, der UPDRS, die H+Y Skala, der MWT-B und der Uhrentest als jeweils ein Item verwendet. Die CERAD-Plus-Testbatterie wurde auf ihre einzelnen Tests aufgeteilt. Dabei wurden die errechneten Z-Werte aus den Ergebnissen der zu untersuchenden Kohorte, einzeln in die Gleichung eingesetzt. Die Auswertung beinhaltet die Aussage darüber, ob das  $\alpha$ -Synuclein mit den erhobenen Werten in Verbindung steht ( $\alpha\mathbf{Syn}$ ). Weiter konnte beobachtet werden, ob die Zeit einen Zusammenhang mit den Items hat ( $\mathbf{t}$  = Zeit). Schließlich berechnete die Gleichung den Zusammenhang des  $\alpha$ -Synucleins mit der Zeit in Bezug auf den jeweiligen Test ( $\alpha\mathbf{Syn} \cdot \mathbf{Zeit}$ ).

Zu den unterschiedlichen zeitlichen Verläufen der Tests wurden mit RStudio© anschließend graphische Darstellungen erstellt. Die entstandenen Residuen ( $\varepsilon$ ) der Berechnung wurden durch Q-Q-Plots visuell überprüft. Das Modell wurde mit einem festen "Intercept" ( $\beta_0$ ) erstellt. Da das Hauptaugenmerk aber auf den möglichen Einflussvariablen liegt, wurde er im Ergebnisteil zur besseren Übersicht weggelassen.

## 2.5.6 Darstellung der Ergebnisse

### 2.5.6.1 Angabe der Ergebnisse als Übersicht

Die Ergebnisse der linearen Regression für gemischte Modelle wurden mithilfe einer Tabelle (siehe Tabelle 4) angegeben:

Tabelle 4: Beispiel der Ergebnisdarstellung

Test Zusammenhang	Estimate	Value (t)	Signifikanz (p)
aSyn			
Zeit			
aSyn:Zeit			

In dieser Tabelle sind die Ergebnisse aus der zuvor beschriebenen Gleichung ersichtlich ( $\alpha_{\text{Syn}}$ , Zeit,  $\alpha_{\text{Syn:Zeit}}$ ). Estimate war der berechnete Koeffizient der Gleichung (jeweiliges  $\beta$ ). Dieser zeigt an, wie stark die Verbindung der betrachteten Untersuchung ist. Die Signifikanz (p) wird für den jeweiligen Zusammenhang ebenfalls angegeben. Value (t) ist der Wert aus der Teststatistik, aus dem sich der p-Wert errechnet.

Gemischte lineare Modelle für wiederholte Messungen wurden bereits in Studien verwendet, in denen mehrere Zeitpunkte beobachtet und verglichen wurden (Martinez-Martín et al. 2015; Mollenhauer et al. 2017).

### 2.5.6.2 Vier Zeitpunkte in einer Graphik: Mini Mental Status Test als Beispiel

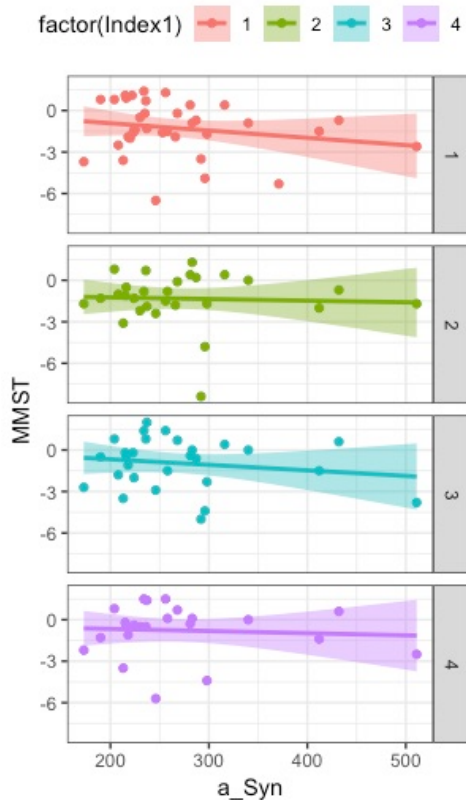


Abbildung 3: MMST als Beispiel für vier Zeitpunkte

Die Auswertung der linearen Regression für gemischte Modelle wurde anhand einer graphischen Darstellung visualisiert (siehe Abbildung 3). Diese Graphiken wurden mit RStudio© hergestellt und dienen der Veranschaulichung der statistischen Zusammenhänge und der Visualisierung der Testungen zu allen erhobenen Zeitpunkten.

An dieser Stelle wird die graphische Darstellung anhand des MMST als Beispiel erläutert. Insgesamt flossen vier Testungen zu den Zeitpunkten null-, sechs-, zwölf- und 24 Monate in die Berechnung ein. Diese sind im Graphen mit den Zahlen 1-4 (factor (Index 1)) dargestellt. Auf der x-Achse ist die Konzentration des gemessenen  $\alpha$ -Synucleins [pg/ml] aufgetragen.

Die y-Achse stellt die errechneten Z-Werte des MMST dar. Im Folgenden variiert die Darstellung der y-Achse passend zu den jeweiligen Items.

Da in die Berechnung der linearen Regression alle Zeitpunkte einfließen und vereint werden, sollen die graphischen Darstellungen die einzelnen Testungen veranschaulichen und den Verlauf visuell darstellen.

### 2.5.7 Explorative Analyse und p-Wert

Aufgrund der Tatsache, dass dies eine explorative Arbeit war, wurde auf eine p-Wert-Adjustierung nach Bonferroni verzichtet. Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  galt als statistisch signifikant.

Der p-Wert ist maßgeblich an der Entscheidung für eine Ablehnung der Nullhypothese beteiligt, indem er  $\leq 0,05$  ist oder die Annahme der Nullhypothese, wenn er über diesem Wert liegt (Duller 2018).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv ( $n = 52$ ) bestand aus den zuvor diagnostizierten Erkrankungen. Es gab Patienten mit DLB ( $n = 5$ ), MSA ( $n = 4$ ) und Patienten mit PSP ( $n = 7$ ). Die Patientengruppe des IPS setzte sich aus 36 Patienten zusammen, wobei 8 dieser Patienten eine dementielle Entwicklung aufwiesen. In dieser Gesamtgruppe konnte eine Unterteilung in die Typen der Erkrankung erfolgen. Es gab Patienten mit Äquivalenztyp ( $n = 15$ ), hypokinetisch-rigiden Typ ( $n = 16$ ) und Patienten mit dem Tremordominanztyp ( $n = 5$ ). Da die Anzahl der Patienten mit atypischen Parkinson Syndromen sehr gering war, wurden diese nur in einigen deskriptiven Aspekten betrachtet und verglichen. Dabei bezogen sich die Beschreibungen und Graphen immer auf die Erstuntersuchung (0 M). Die statistische Analyse beschränkte sich auf die Gesamtgruppe des IPS ( $n = 36$ ), bestehend aus Patienten mit und ohne eine Demenz (IPS + IPS-D).

Zwei Patienten lagen mit einem Alter von 45 und 42 Jahren außerhalb des normierten Altersbereichs der CERAD-Plus-Testbatterie. Die Z-Werte dieser Patienten wurden mit dem Mindestalter der Auswertung von 49 Jahren berechnet. Im Laufe der Zeit nahm die Studienpopulation ab. Die Anzahl der Folgetestungen der beobachteten Gruppe variierte dabei im Verlauf und wird in Abbildung 4 veranschaulicht.

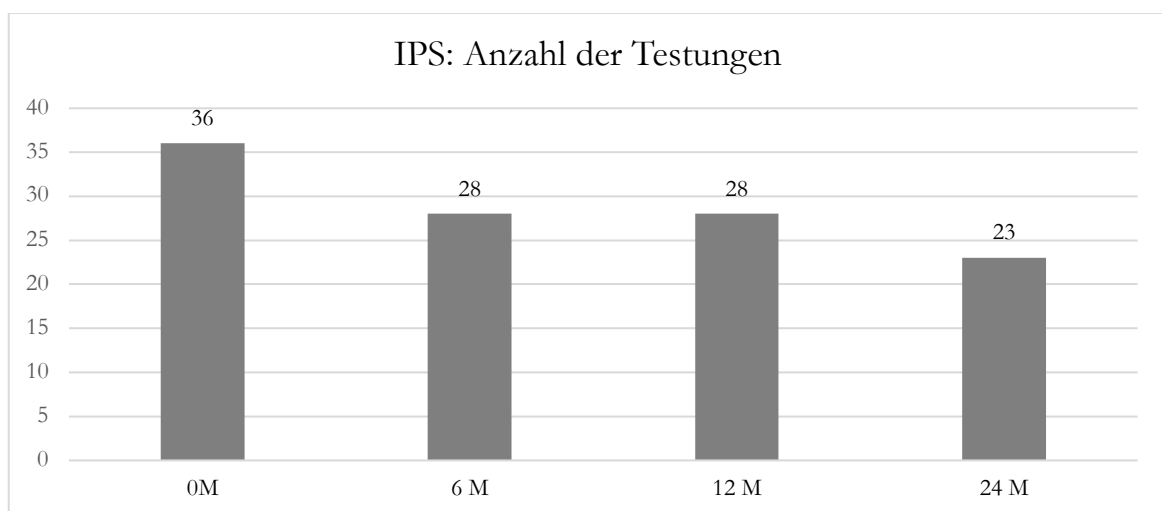


Abbildung 4: Anzahl der durchgeführten Testungen sinkt mit der Zeit

Die Gründe für die abnehmenden Teilnehmer der Studie und damit verbundenen Testungen waren vielseitig: Terminvereinbarungen seitens Studienteam oder Patienten, ein Studienabbruch aus persönlichen- oder Krankheitsgründen oder das Versterben.

Fünf Patienten brachen die Studie nach Erstuntersuchung ab. Ein Patient wollte nach der dritten Untersuchung (12 M) nicht mehr an der Studie teilnehmen. Fünf der Patienten sind im Laufe der Zeit verstorben (n = 1 nach 0 M, n = 1 nach 6 M, n = 3 nach 12 M).

### 3.1.2 Alters-, Bildungs-, Geschlechtsverteilung und Intelligenz

#### 3.1.2.1 Idiopathisches Parkinson Syndrom

Die Patienten ohne eine Demenz setzten sich aus 79 % männlichen und sechs weiblichen Teilnehmern zusammen. Die meisten Patienten mit einer dementiellen Entwicklung waren ebenfalls männlich (n = 7) (Abbildung 5).

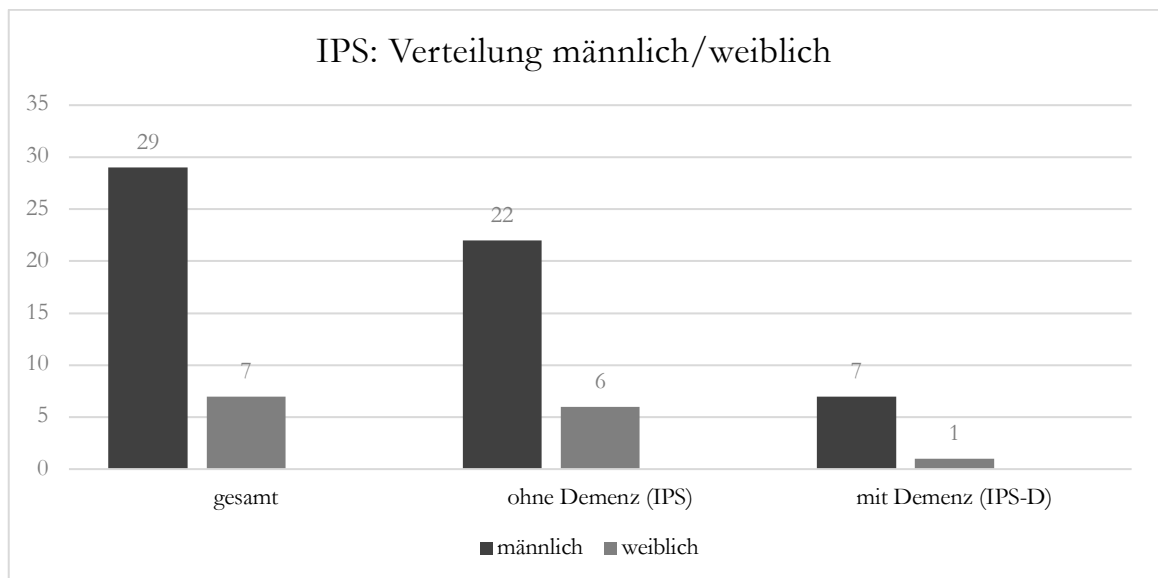


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung der Gesamtgruppe mit IPS

Das Alter betrug nach anamnestischer Erfragung bei Erstmanifestation bei Patienten ohne Demenz  $62 (\pm 12 \text{ SD})$  Jahre und bei denen mit Demenz  $64 (\pm 11 \text{ SD})$  Jahre. Die Gesamtgruppe hatte im Mittel ein Alter von  $62 (\pm 12 \text{ SD})$  Jahren.

Die Bildungsjahre (Jahre in Schul- und Berufsbildung) der Patienten mit IPS betragen  $15 (\pm 3 \text{ SD})$  Jahre und bei denen mit einem IPS-D  $12 (\pm 2 \text{ SD})$  Jahre. Die Gesamtgruppe hatte im Mittelwert  $8,5 (\pm 2,5 \text{ SD})$  Bildungsjahre. Der Mittelwert des Intelligenztests MWT-B lag bei  $31 (\pm 5 \text{ SD})$  Punkten bei einem IPS und bei  $26 (\pm 5 \text{ SD})$  Punkten bei Patienten mit einem IPS-D.

### 3.1.2.2 Atypische Parkinsonsyndrome

Die Patienten mit DLB setzten sich aus fünf männlichen Studienteilnehmern zusammen ( $n = 5$ ). Das Alter bei der Erstmanifestation der Erkrankung lag bei  $67 (\pm 8 \text{ SD})$  Jahren. Die Bildungsjahre betragen  $11 (\pm 3 \text{ SD})$  Jahre. Der MWT-B hatte im Mittel  $21 (\pm 6 \text{ SD})$  Punkte. Bei den Patienten mit MSA waren ein männlicher ( $n = 1$ ) und drei weibliche ( $n = 3$ ) Teilnehmer. Das Alter bei der Erstmanifestation lag bei  $61 (\pm 18 \text{ SD})$  Jahren. Der Mittelwert der Bildungsjahre betrug  $13 (\pm 4 \text{ SD})$  Jahre. Der MWT-B lag bei  $26 (\pm 6 \text{ SD})$  Punkten. Die Studienteilnehmer mit der Diagnose der PSP bestanden aus sechs Männern ( $n = 6$ ) und einer Frau ( $n = 1$ ). Das Erstmanifestationsalter betrug  $68 (\pm 7 \text{ SD})$  Jahre. Sie hatten eine Bildung von  $13 (\pm 3 \text{ SD})$  Jahren und einen MWT-B von  $30 (\pm 4 \text{ SD})$  Punkten.

### 3.1.3 Liquor- $\alpha$ -Synuclein im Vergleich

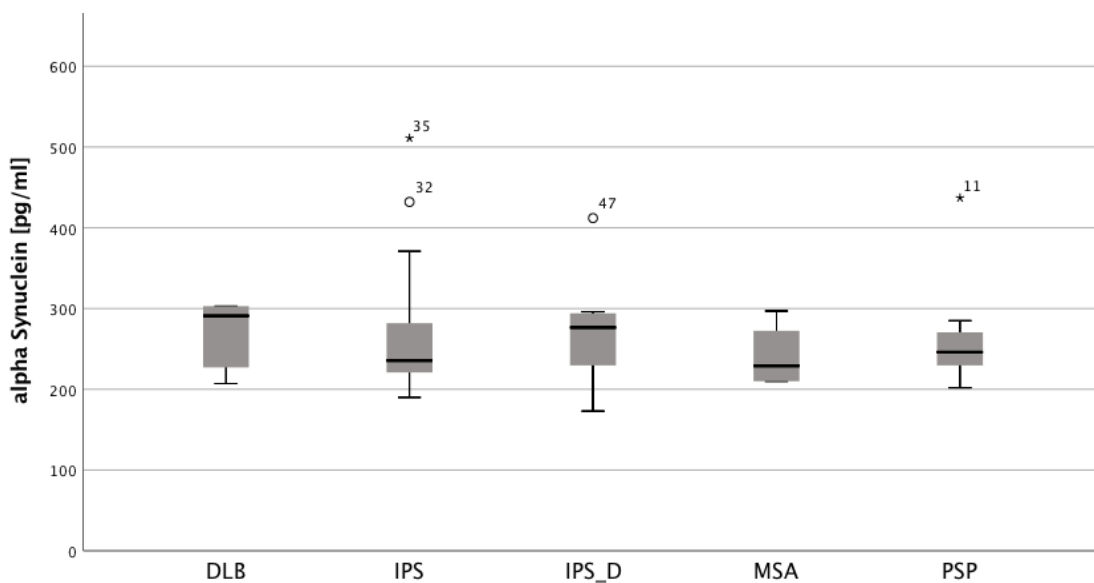


Abbildung 6: Vergleich der  $\alpha$ -Synuclein-Werte im Liquor (Median)

Wie Abbildung 6 und Tabelle 5 verdeutlichen, hatten Patienten mit einem IPS einen mittleren  $\alpha$ -Synuclein-Wert von  $264 \text{ pg/ml} (\pm 73 \text{ SD})$ . Bei den Patienten mit IPS-D war der Wert um  $9 \text{ pg/ml}$  auf  $273 \text{ pg/ml} (\pm 70 \text{ SD})$  erhöht. Dieser Wert war der Höchste der Gesamtkohorte. Gefolgt wurde er von der Gruppe der PSP-Patienten mit  $269 \text{ pg/ml} (\pm 79 \text{ SD})$  und den Patienten mit DLB mit  $266 \text{ pg/ml} (\pm 46 \text{ SD})$ . Die niedrigsten Werte hatte die Gruppe der MSA mit  $241 \text{ pg/ml} (\pm 41 \text{ SD})$ .

Bei Betrachtung des Medians war der Wert der DLB-Patienten am höchsten ( $291 \text{ pg/ml}$ ), gefolgt von dem IPS-D ( $277 \text{ pg/ml}$ ).

Tabelle 5:  $\alpha$ -Synuclein im Liquor: Mittelwert und Median

Diagnose	Anzahl (n)	Mittelwert [pg/ml]	SD	Perzentil 25	Median [pg/ml]	Perzentil 75
<b>DLB</b>	5	266	46	227	291	303
<b>IPS</b>	28	264	73	221	236	282
<b>IPS-D</b>	8	273	70	230	277	294
<b>MSA</b>	4	241	41	210	229	273
<b>PSP</b>	7	269	79	215	246	285

### 3.1.4 Erkrankungsdauer

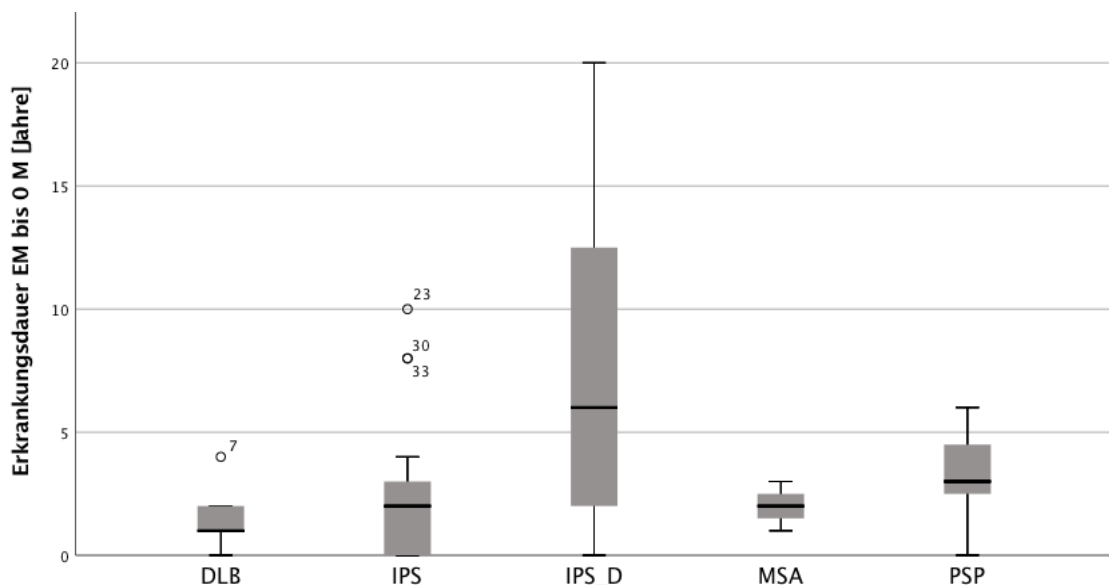


Abbildung 7: Erkrankungsdauer von Erstmanifestation bis Erstuntersuchung

Wie die Abbildung 7 veranschaulicht, waren von der Erstmanifestation bis zur ersten Testung die DLB-Patienten durchschnittlich zwei Jahre ( $\pm 2$  SD) und die Patienten mit IPS im Durchschnitt ebenso zwei Jahre ( $\pm 3$  SD) erkrankt. Bei der Gruppe des IPS-D lag die Erkrankungsdauer bei acht ( $\pm 7$  SD) Jahren und hatte somit die größte Spanne. Diese Patienten hatten einen schwereren Krankheitsverlauf anhand der H+Y Skala und des UPDRS (H+Y:  $2,4 \pm 1$  SD, UPDRS:  $26 \pm 10$  SD) verglichen mit der Gruppe des IPS ohne Demenz (H+Y:  $1,6 \pm 0,6$  SD, UPDRS:  $19 \pm 8$  SD). Die Gesamtgruppe der Patienten mit einem IPS hatte eine Erkrankungsdauer von drei ( $\pm 5$  SD) Jahren.

Die Patienten mit MSA waren bis zur ersten Testung bereits zwei ( $\pm 1$  SD) Jahre betroffen und die Patienten mit der PSP waren im Mittelwert drei ( $\pm 2$  SD) Jahre erkrankt.

### 3.2 Überblick der kognitiven Leistung

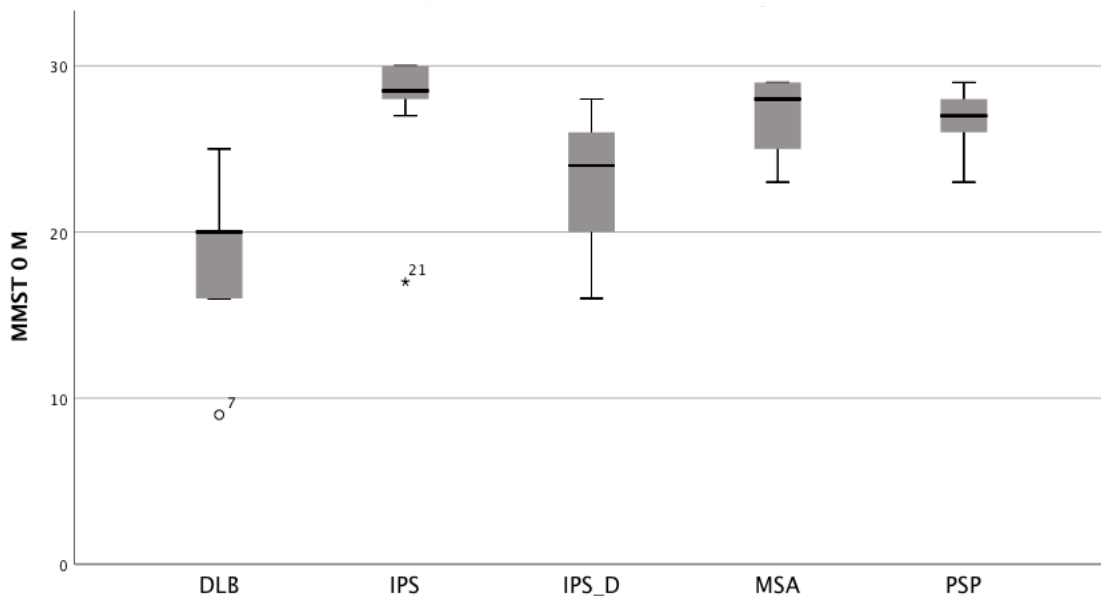


Abbildung 8: MMST im Vergleich

Da der MMST ein gängiger Test der kognitiven Leistung im klinischen Alltag ist, wird er hier zum anschaulichen Vergleich dargestellt. Patienten mit einem IPS-D ( $M = 23, \pm 4$  SD) und Patienten mit der DLB ( $M = 18, \pm 6$  SD) hatten die niedrigsten Werte im MMST und waren kognitiv auffällig. Die übrigen Patienten mit MSA ( $M = 27, \pm 3$  SD) oder einer PSP ( $M = 27, \pm 2$  SD) waren im unauffälligen Testbereich. Die besten Werte zeigte die Gruppe des IPS ohne Demenz ( $M = 28, \pm 2$  SD) (siehe Abbildung 8 und Tabelle 6).

Tabelle 6: MMST im Vergleich: Median und Mittelwert

Diagnose	Anzahl (n)	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Mittelwert	SD
<b>DLB</b>	5	16	20	20	18	6
<b>IPS</b>	28	28	29	30	28	2
<b>IPS-D</b>	8	20	24	26	23	4
<b>MSA</b>	4	25	28	29	27	3
<b>PSP</b>	7	25	27	28	27	2



### 3.3 Demenzen und das Idiopathische Parkinson Syndrom

Im folgenden Abschnitt werden die Demenzerkrankungen deskriptiv der Gruppe der Patienten mit einem IPS gegenübergestellt.

Da die Patientengruppen der DLB und die Gruppe des IPS-D zu klein waren, um statistische Tests vergleichend anzuwenden, wird dies im Folgenden lediglich deskriptiv vollzogen.

Zur besseren Übersicht wird eine Auswahl der neuropsychologischen Testung mit Angabe des Mittelwertes gezeigt und dabei auf die Nennung des Medians mit den Perzentilen verzichtet.

Bei Tests mit Ergebnissen aus Punkten wurde auf- oder abgerundet.

Tabelle 7 zeigt den Verlauf innerhalb von zwei Jahren bei der DLB und dem IPS-D gegenüber dem IPS ohne eine Demenz. In allen Gruppen wird die Verschlechterung des Krankheitsverlaufs innerhalb von zwei Jahren veranschaulicht, erhoben mit der H+Y Skala und dem UPDRS. Im Vergleich zu den Patienten ohne eine Demenz hatten die Patienten mit einer Demenz höhere Werte auf der H+Y Skala ebenso wie im UPDRS. Dies war besonders im Zweijahres-Follow-up feststellbar.

Zu der Depressionsskala bei Patienten mit der Diagnose einer DLB konnte keine Aussage getroffen werden, da kein Wert zum Zweijahres-Follow-up vorhanden war.

Bei Patienten mit IPS-D zeigten die Werte des BDI-v eine leichte Verbesserung von 26 auf 24 Punkte. Bei einem IPS ohne Demenz verschlechterten sie sich von 26 auf 27 Punkte.

Insgesamt wurde der  $\alpha$ -Synuclein-Wert bei den Patienten mit einer Demenz ebenfalls höher gemessen als bei denen ohne Demenz.

Bei einem IPS-D war der höchste  $\alpha$ -Synuclein-Wert feststellbar (273 pg/ml).

Tabelle 7: Depression und Krankheitsverlauf bei DLB, IPS-D und IPS im Vergleich: Erstuntersuchung (0 M), Zweijahres-Follow-up (24 M), kursiv = Verbesserung, **fett** = Verschlechterung

Depression und Krankheitsverlauf	DLB		IPS-D		IPS	
	Mittelwert 0 M	Mittelwert 24 M	Mittelwert 0 M	Mittelwert 24 M	Mittelwert 0 M	Mittelwert 24 M
<b>BDI-v</b> (Punkte)	24	Kein Wert	<i>26</i>	<i>24</i>	<b>26</b>	<b>27</b>
<b>H+Y</b> (Skala)	<b>2</b>	<b>3,5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1,5</b>	<b>2</b>
<b>UPDRS</b> (Punkte)	<b>22</b>	<b>68</b> (ein Wert)	<b>24</b>	<b>35</b>	<b>18</b>	<b>20</b>
<b><math>\alpha</math>-Synuclein-Mittelwert-Baseline (Liquor) [pg/ml]</b>	<b>266</b>		<b>273</b>		<b>264</b>	

In Tabelle 8 werden die Ergebnisse der CERAD-Plus-Testbatterie bei Erkrankungen mit einer Demenz im Vergleich zum IPS ohne Demenz veranschaulicht. Insbesondere im Zweijahres-Follow-up konnte zu der DLB, bei lediglich einem Testwert, nur eine eingeschränkte Aussage getroffen werden. Eine Verschlechterung der Tests zeigte sich hier anhand der Visuokonstruktion, des Boston Naming Tests und der phonematischen Flüssigkeit. Beim IPS-D war eine Abwärtsentwicklung in der semantischen Flüssigkeit, Wortliste lernen, der Visuokonstruktion, dem Figurenabruf, TMT A und der phonematischen Flüssigkeit feststellbar.

Beim IPS hatten lediglich der TMT A und TMT B niedrigere Werte im Zweijahres-Follow-up. Die übrigen Tests dieser Gruppe zeigten gleichbleibende oder sich leicht verbessernde Werte.

Tabelle 8: CERAD: DLB, IPS-D und IPS im Vergleich: Erstuntersuchung (0 M), Zweijahres-Follow-up (24 M), kursiv = Verbesserung, **fett** = Verschlechterung

CERAD	LBD		IPS-D		IPS	
	Mittelwert: Z-Wert 0 M	Mittelwert: Z-Wert 24 M	Mittelwert: Z-Wert 0 M	Mittelwert: Z-Wert 24 M	Mittelwert: Z-Wert 0 M	Mittelwert: Z-Wert 24 M
Semantische Flüssigkeit	-2,1	-1,6 (ein Wert)	<b>-1,1</b>	<b>-1,6</b>	-0,2	-0,1
BostonNamingTest	<b>-2,4</b>	<b>-3</b> (ein Wert)	-1,2	-0,9	0,2	0,2
MMST	-5,3	Kein Wert	-3,3	-3,2	-0,7	-0,3
Wortliste	-3,6	-3 (ein Wert)	<b>-1,4</b>	<b>-3</b>	0,2	0,7
WortlisteAbruf	-2,8	-2,3 (ein Wert)	-1,6	-1,6	-0,2	0,1
Visuokonstruktion	<b>-1,9</b>	<b>-2,2</b> (ein Wert)	<b>-0,9</b>	<b>-1,6</b>	-0,2	0,4
FigurenAbruf	-3,2	-2,6 (ein Wert)	<b>-2</b>	<b>-2,5</b>	-0,7	-0,3
TMT A	-3	Kein Wert	<b>-2,4</b>	<b>-2,5</b>	<b>-0,1</b>	<b>-0,5</b>
TMT B	-1,7	Kein Wert	-1,7 (zwei Werte)	Kein Wert	<b>0,1</b>	<b>-0,4</b>
Phonematische Flüssigkeit	<b>1,64</b>	<b>0</b>	<b>-1,1</b>	<b>-2,2</b>	0,2	0,2
<b>α-Synuclein-Mittelwert-Baseline (Liquor) [pg/ml]</b>	<b>266</b>		<b>273</b>		<b>264</b>	

Deskriptiv lässt sich zusammenfassen, dass eine auffälligere kognitive Testung in dieser Arbeit bei IPS-D Patienten zu erkennen war. Im Vergleich mit den Patienten ohne eine Demenz und denen mit der Diagnose einer DLB. Dabei ließ sich bei dieser Gruppe zusätzlich die höchste Konzentration des  $\alpha$ -Synucleins im Liquor messen.

Die Darstellung des Uhrentests nach Shulman und dem PANDA verdeutlicht Tabelle 9.

Im Uhrentest war eine Verschlechterung bei beiden Demenzerkrankungen im Zweijahres-Follow-up feststellbar. Beim IPS war im Mittelwert eine leichte Verbesserung des Tests zu erkennen (von 1,7 auf 1,5 Punkte). Im PANDA wurden bei Parkinson-Patienten sowohl mit als auch ohne eine Demenz höhere Testwerte im Vergleich zu der DLB erhoben. Dabei zeigten sich aber insgesamt auffälligere Werte bei Demenzerkrankungen, als beim IPS ohne Demenz. Der  $\alpha$ -Synuclein-Wert lag ebenfalls höher als beim IPS.

Tabelle 9: Uhrentest und PANDA bei DLB, IPS-D und IPS im Vergleich: Erstuntersuchung (0 M), Zweijahres-Follow-up (24 M)

Weitere Tests	LBD		IPS-D		IPS	
	Mittelwert 0 M	Mittelwert 24 M	Mittelwert 0 M	Mittelwert 24 M	Mittelwert 0 M	Mittelwert 24 M
<b>Uhrentest nach Shulman</b> (Punkte)	3	4 (ein Wert)	2,4	3,3	1,7	1,5
<b>PANDA</b> (Punkte)	8	Kein Wert	11	12	23	24
<b><math>\alpha</math>-Synuclein-Mittelwert-Baseline</b> [pg/ml]	266		273		264	

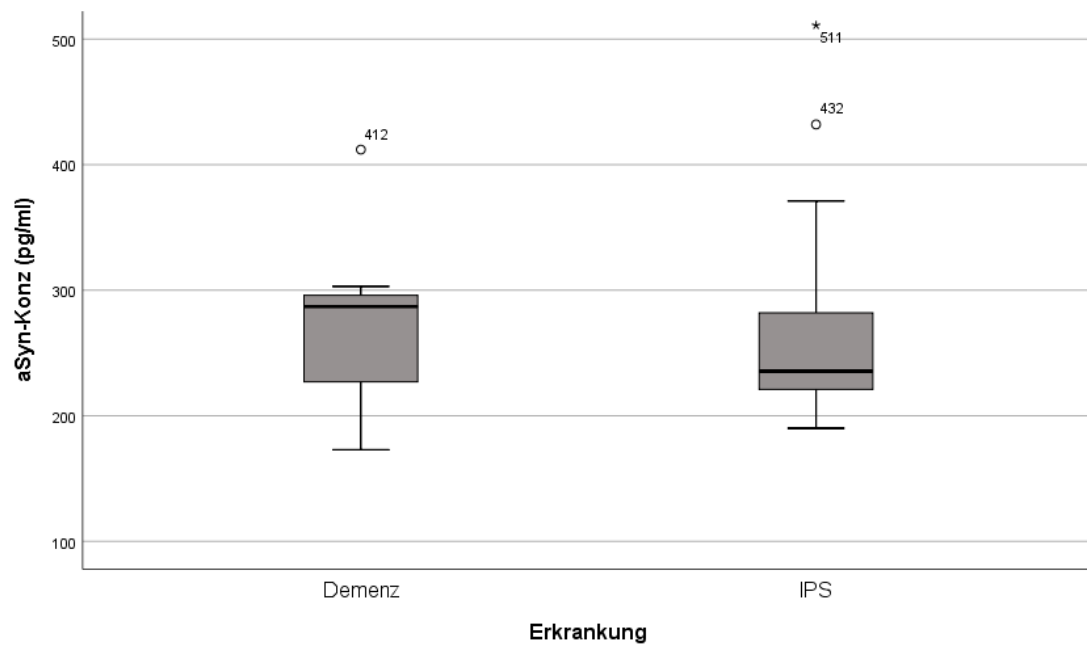


Abbildung 9: Demenzen (LBD+IPS-D) gegenüber dem IPS ohne Demenz

Die DLB mit IPS-D werden hier als Demenzen zusammengefasst und dem IPS ohne Demenz gegenübergestellt. Anhand eines Boxplots in Abbildung 9 ist eine Tendenz zu erhöhten  $\alpha$ -Synuclein-Werten bei einer Demenz zu erkennen. Dies verdeutlichen ebenso die Zahlen von Median und Mittelwert in Tabelle 10.

Tabelle 10: Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Konzentration von Demenzen im Vergleich zum IPS

Erkrankung	Anzahl (n)	Konzentration $\alpha$ -Synuclein im Liquor [pg/ml]				
		Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Mittelwert	Standardabweichung (SD)
<b>Demenz (LBD + IPS-D)</b>	13	227	287	296	270	60
<b>IPS ohne Demenz</b>	28	221	236	282	264	73

### 3.4 Kohorte des Idiopathischen Parkinson Syndroms

#### 3.4.1 Zeitlicher Verlauf der Hoehn und Yahr Skala und des UPDRS

Im Laufe von zwei Jahren haben sich die Werte der H+Y Skala und die des UPDRS leicht verschlechtert. Bei der H+Y Skala um ca. 0,5 Punkte und beim UPDRS um zwei Punkte. Allerdings unterlag der UPDRS größeren Schwankungen als die H+Y Skala und hatte vor allem bei der letzten Testung im Zweijahres-Follow-up eine Standardabweichung von  $\pm 11$  Punkten um den Mittelwert von 22 Punkten (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Zeitlicher Verlauf H+Y Skala und UPDRS

Test	Zeitpunkt	Anzahl (n)	Mittelwert	SD	Perzentil 25	Median	Perzentil 75
<b>H+Y</b>	0 M	36	1,6	0,7	1	1,5	2
	6 M	14	1,9	0,9	1	1,8	2
	12 M	21	1,9	0,7	1,5	2	2
	24 M	13	2	0,7	1,5	2	2
<b>UPDRS</b>	0 M	36	20	8	14	18	24
	6 M	4	17	9	10	17	24
	12 M	17	19	5	17	19	22
	24 M	19	22	11	15	20	24

### 3.4.2 CERAD-Plus-Testbatterie: Zeitlicher Verlauf

Der Verlauf der Testungen von der Ersttestung und der Testung nach zwei Jahren zeigte in den meisten Teiltests der CERAD-Plus-Testbatterie eine geringe Verbesserung.

Der Boston Naming Test verbesserte sich um 0,1 Punkt von -0,1 auf 0. Ähnlich sah es bei der Wortliste, Intrusionshäufigkeit und der Savings Wortliste aus. Bei der Visuokonstruktion verbesserte sich die Testung in den positiven Bereich von -0,3 auf 0,1. Die Wortliste Abruf und der Figuren Abruf verbesserten sich beide leicht, blieben aber im negativen Bereich. Die größte Verbesserung zeigte der MMST um 0,5 Punkte von -1,3 auf -0,8. Der MMST und der Figuren Abruf lagen beide im kognitiv leicht auffälligen Bereich von weniger als einer Standardabweichung von null in den negativen Bereich abweichend (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: CERAD Z-Wert-Verbesserung im Vergleich: Erstuntersuchung (0 M), Zweijahres-Follow-up (24 M)

<b>Verbesserung Z-Wert im Verlauf</b>	<b>Mittelwert: Z-Wert 0 M</b>	<b>Mittelwert: Z-Wert 24 M</b>
<b>BostonNamingTest</b>	-0,1	0
<b>MMST</b>	-1,3	-0,8
<b>Wortliste</b>	-0,2	0
<b>WortlisteAbruf</b>	-0,5	-0,2
<b>Intrusionen</b>	-0,3	0
<b>SavingsWortliste</b>	-0,6	0
<b>Visuokonstruktion</b>	-0,3	0,1
<b>FigurenAbruf</b>	-1	-0,7

Eine Verschlechterung der Teiltestungen der CERAD-Plus-Testbatterie erfolgte in den Bereichen der phonematischen Flüssigkeit (PhonFlüss) um 0,1 Punkt, dem TMT A um 0,2 Punkte und dem TMT B um 0,4 Punkte (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: CERAD Z-Wert-Verschlechterung im Vergleich: Erstuntersuchung (0 M), Zweijahres-Follow-up (24 M)

Verschlechterung Z-Wert im Verlauf	Mittelwert: Z-Wert 0 M	Mittelwert: Z-Wert 24 M
PhonFlüss	-0,1	-0,2
TMT A	-0,6	-0,8
TMT B	0	-0,4

Gleichbleibende Werte zwischen Ersttestung und der Testung nach 24 Monaten gab es bei der semantischen Flüssigkeit (-0,4), Diskriminabilität (-0,3), Savings Wortliste (-0,7) und dem TMT B/A (0,1).

### 3.4.3 Korrelationen: Alter, Bildung und Erkrankungsdauer

Ein jüngeres Patientenalter korrelierte mit höheren  $\alpha$ -Synuclein-Werten im Liquor ( $r = -0,037$ ). Dieses Ergebnis war aber nicht signifikant ( $p = 0,829$ ). Bei den erhobenen Bildungsjahren der Patienten war die Korrelation ebenfalls negativ ( $r = -0,059$ ).

Dies bedeutet, dass ein hoher Wert des  $\alpha$ -Synucleins mit einer niedrigen Bildung einhergehen könnte. Das Ergebnis war aber ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,733$ ). Die Erkrankungsdauer korrelierte positiv mit dem  $\alpha$ -Synuclein ( $r = 0,059$ ). Eine lange Dauer wies einen hohen Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Wert auf. Dieses Ergebnis war ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,731$ ). Zusammenfassend zeigten das Alter, die Bildung und die Erkrankungsdauer keine signifikanten Korrelationen.

### 3.4.4 Korrelationen: Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest

Der MWT-B hatte eine positive Korrelation mit dem  $\alpha$ -Synuclein im Liquor ( $r = 0,143$ ), diese war aber nicht signifikant ( $p = 0,419$ ). Die Bildung korrelierte ebenfalls positiv mit dem MWT-B ( $r = 0,492$ ). Viele Bildungsjahre zeigten einen Zusammenhang mit hohen Werten in dem MWT-B. Der Zusammenhang zwischen der Bildung und der Messung der Intelligenz durch den MWT-B war signifikant ( $p = 0,003$ ).



### 3.4.5 Test auf Normalverteilung des $\alpha$ -Synucleins im Liquor

Die Signifikanz des Kolmogorov-Smirnov-Tests und des Shapiro-Wilk-Tests lag unter 0,05 ( $p = 0,018$  und  $p = 0$ ). Damit wurde die Nullhypothese, die besagt, dass die vorliegenden Daten normalverteilt vorliegen, verworfen.  $\alpha$ -Synuclein lag nicht normalverteilt vor. Dies bestätigte ein Q-Q-Plot, dargestellt in Abbildung 10.

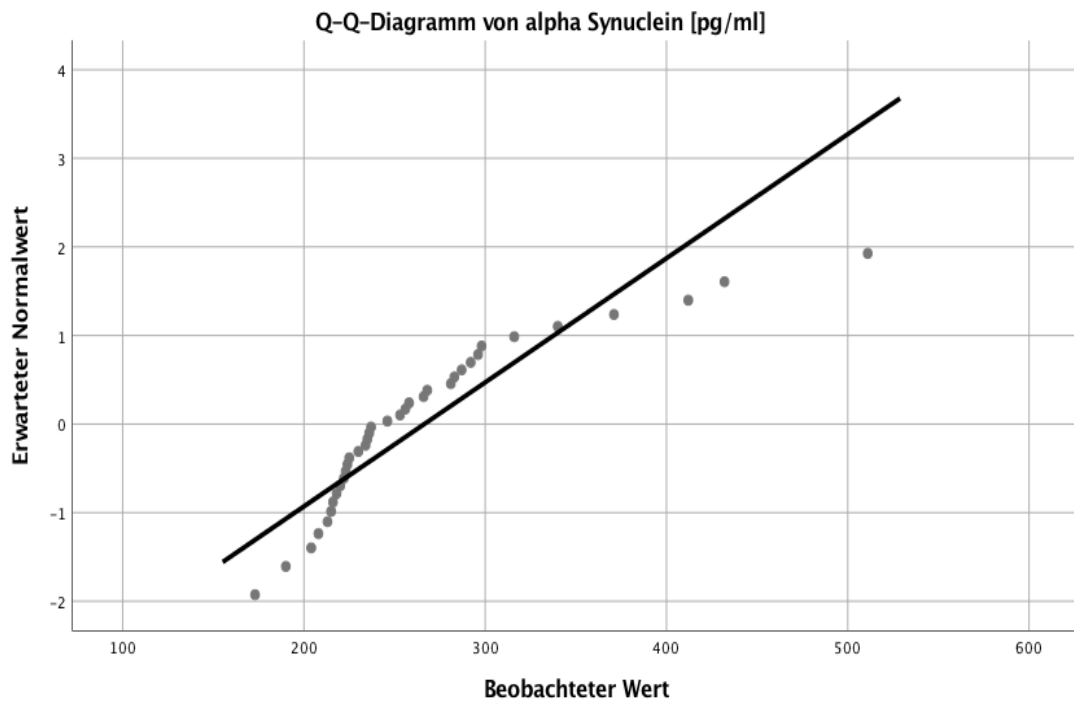


Abbildung 10: Test auf Normalverteilung:  $\alpha$ -Synuclein im Liquor

## 3.5 Gemischtes Modell für lineare Regression

Das statistische Modell diente der Berechnung einer Regression von mehreren gemessenen Zeitpunkten. Dabei gab es die Beobachtung des Zusammenhangs von  $\alpha$ -Synuclein, der Zeit und der Wechselwirkung zwischen dem  $\alpha$ -Synuclein und der Zeit. Zu der genauen Beschreibung des Modells, dem Lesen der Tabellen und der Graphen siehe vorangegangenes Kapitel 2.5.6.

### 3.5.1 Signifikante Ergebnisse

#### 3.5.1.1 Hoehn und Yahr Skala, $\alpha$ -Synuclein und Zeit

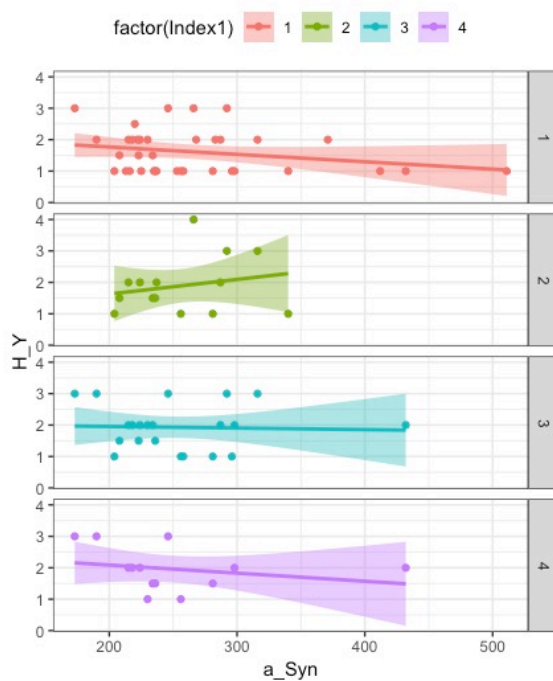


Abbildung 11: H+Y und  $\alpha$ -Synuclein im Liquor: 0 M (1), 6 M (2), 12 M (3), 24 M (4)

Tabelle 14: Teststatistik H+Y Skala

H+Y Zusammenhang	Estimate	Value (t)	Signifikanz (p)
aSyn	-0,0036664	-1,916	0,0609
Zeit	-0,2286284	-1,662	0,1026
aSyn:Zeit	0,0012928	2,429	0,0187

Die H+Y Skala diente der Einteilung des Schweregrades der Erkrankung bei Parkinson-Patienten. Im gemischten Modell für lineare Regression gab es, bezogen auf die H+Y Skala, einen signifikanten ( $p = 0,02$ ) Zusammenhang zwischen dem  $\alpha$ -Synuclein in einer Wechselwirkung mit der Zeit. Bei einem höheren Wert des Liquor- $\alpha$ -Synucleins bei Baseline wurde eine leichte Steigerung der H+Y Skala über die voranschreitende Zeit gesehen. Das bedeutet, dass höhere  $\alpha$ -Synuclein-Werte bei Baseline mit schlechteren Testwerten der Skala im Laufe der Zeit assoziiert sind (Tabelle 14). Abbildung 11 visualisiert, wie der Verlauf des Tests in Verbindung mit dem gemessenen Protein im Liquor zu den vier Zeitpunkten war.

### 3.5.1.2 Vereinfachtes Beck-Depressions-Inventar, $\alpha$ -Synuclein und Zeit

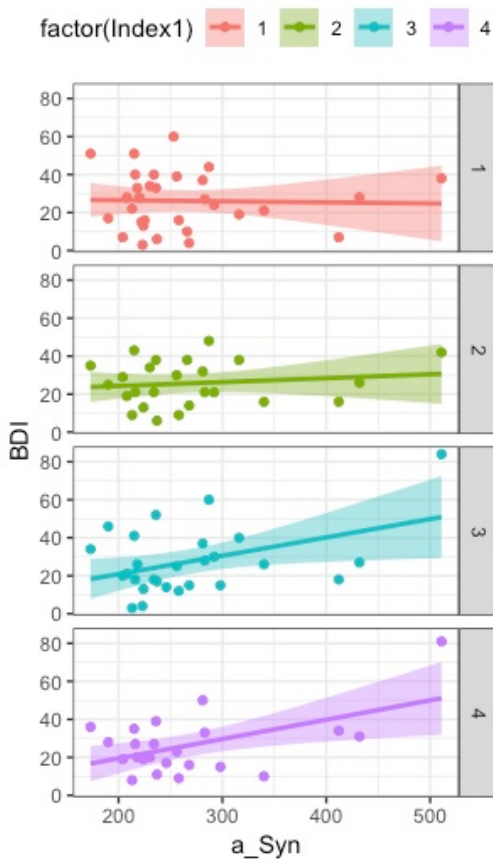


Abbildung 12: BDI-v und  $\alpha$ -Synuclein im Liquor: 0 M (1), 6 M (2),

Tabelle 15: Teststatistik BDI-v

BDI-v Zusammenhang	Estimate	Value (t)	Signifikanz (p)
aSyn	-0,05191	-1,324	0,190714
Zeit	-10,81030	-4,25	< 0,0001
aSyn:Zeit	0,04338	4,762	< 0,0001

Das BDI-v diente zum Screening einer eventuell vorhandenen depressiven Stimmung bei den getesteten Patienten. In der Analyse zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang vom Test und dem Zeitverlauf ( $p \leq 0,0001$ ). Ebenso war ein signifikanter positiver Zusammenhang vom  $\alpha$ -Synuclein im Liquor bei Baseline in Verbindung mit dem BDI-v und dem Fortschreiten der Zeit feststellbar ( $p \leq 0,0001$ ). Das bedeutet, dass mit dem Vergehen der Zeit, sich die erfasste Stimmungslage besserte. Wurde aber das  $\alpha$ -Synuclein als Biomarker hinzugezogen, gab es einen signifikanten Zusammenhang eines hohen Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Werts und eine tendenzielle Erhöhung der Testpunktzahl mit voranschreitender Zeit. Je höher das  $\alpha$ -Synuclein bei Baseline war, desto schlechter wurde das Ergebnis des BDI-v und damit die Stimmungslage mit der Zeit. Dabei ist aber zu betonen, dass sich das BDI-v insgesamt mit der voranschreitenden Zeit verbesserte (Tabelle 15). Ein hoher  $\alpha$ -Synuclein-Wert im Liquor stand mit einer geringeren Steigerung des BDI-v mit der Zeit in Verbindung. Abbildung 12 zeigt visuell den Verlauf des Tests zu den unterschiedlichen vier Zeitpunkten in Bezug zum Liquor- $\alpha$ -Synuclein.

### 3.5.1.3 CERAD: Semantische Flüssigkeit, $\alpha$ -Synuclein und Zeit

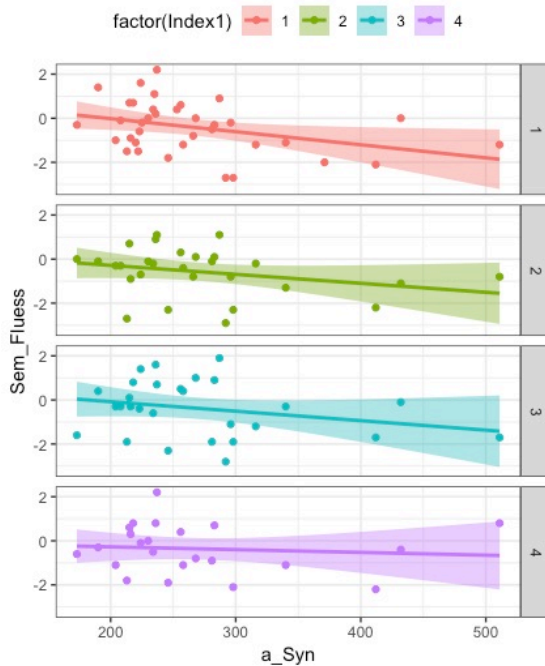


Abbildung 13: SemFlüss und  $\alpha$ -Synuclein im Liquor: 0 M (1), 6 M (2), 12 M

Tabelle 16: Teststatistik semantische Flüssigkeit

SemFlüss Zusammenhang	Estimate	Value (t)	Signifi- kanz (p)
aSyn	-0,0074228	-2,612	0,0113
Zeit	-0,3449283	-1,918	0,0587
aSyn:Zeit	0,0013061	2,03	0,0457

Die semantische Flüssigkeit (SemFlüss) wurde in der CERAD-Plus-Testbatterie durch die Nennung von Wörtern mit dem Anfangsbuchstaben S bestimmt.

Die Tabelle 16 veranschaulicht die signifikanten Ergebnisse. Zwischen dem  $\alpha$ -Synuclein im Liquor und dem Test der semantischen Flüssigkeit bestand ein negativer, signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,011$ ). Das bedeutet, dass ein hoher  $\alpha$ -Synuclein-Wert bei Baseline einem schlechten Z-Wert der semantischen Flüssigkeit zugeordnet war. In Bezug auf den Test und die voranschreitende Zeit gab es einen signifikant nahen Zusammenhang ( $p = 0,058$ ). Da der Zusammenhang negativ war, errechneten sich schlechtere Z-Werte des Tests mit der Erhöhung der Zeit.

Betrachtet man den signifikanten Zusammenhang vom Liquor- $\alpha$ -Synuclein in Verbindung mit der Zeit ( $p = 0,045$ ), war eine Verschlechterung der semantischen Flüssigkeit nicht mehr so rapide (positiver Zusammenhang). An der Abbildung 13 ist zu erkennen, dass die Gerade zu den verschiedenen Zeitpunkten weniger steil verläuft, was den eben beschriebenen Zusammenhang vom  $\alpha$ -Synuclein im Liquor in Verbindung mit der Zeit deutlicher macht.

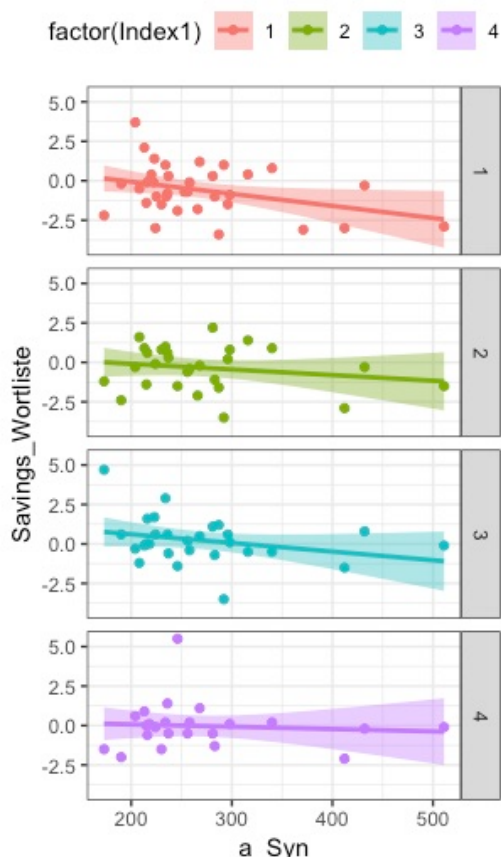
3.5.1.4 CERAD: Savings Wortliste,  $\alpha$ -Synuclein und Zeit

Abbildung 14: Savings Wortliste und  $\alpha$ -Synuclein im Liquor: 0 M (1), 6 M (2), 12 M

Tabelle 17: Teststatistik Savings Wortliste

Savings Wortliste Zusammenhang	Estimate	Value (t)	Signifikanz (p)
aSyn	-0,008757	-2,047	0,043
Zeit	-0,210819	-0,485	0,629
aSyn:Zeit	0,001653	1,059	0,293

Die Savings Wortliste war ein errechneter Wert aus der dritten Wortliste und Wortliste Abruf der CERAD-Plus-Testbatterie. Dieser Teilttest zeigte einen negativ signifikanten Zusammenhang mit dem  $\alpha$ -Synuclein im Liquor ( $p = 0,04$ ). Je höher der  $\alpha$ -Synuclein-Wert bei Baseline war, desto niedriger, also schlechter, war der Wert der Savings Wortliste.

Die Zeit allein und das Liquor- $\alpha$ -Synuclein in Verbindung mit der Zeit, zeigten keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabelle 17).

Abbildung 14 zeigt visuell, wie der Verlauf des Tests in Verbindung mit dem gemessenen Protein im Liquor zu den vier Zeitpunkten war.

### 3.5.1.5 CERAD: Boston Naming Test, $\alpha$ -Synuclein und Zeit

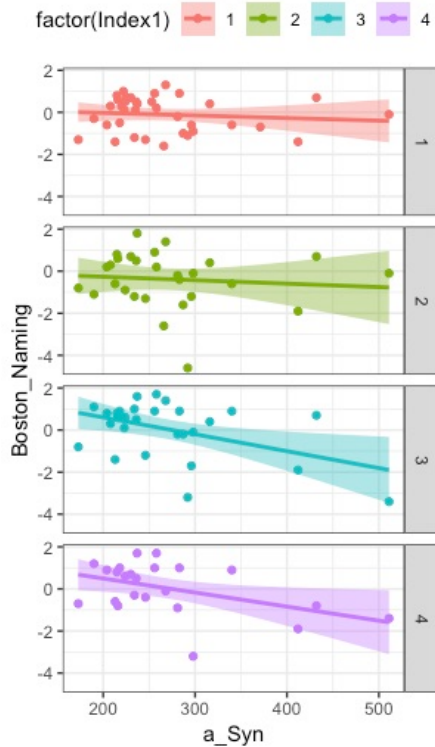


Abbildung 15: Boston Naming Test und  $\alpha$ -Synuclein im Liquor: 0 M (1), 6 M (2), 12 M (3), 24 M (4)

Tabelle 18: Teststatistik Boston Naming Test

BostonNaming Zusammenhang	Estimate	Value (t)	Signifikanz (p)
aSyn	0,0013821	0,465	0,64285
Zeit	0,7400148	3,225	0,00181
aSyn:Zeit	-0,0025854	-3,147	0,00231

Beim Boston Naming Test war die Aufgabe, anhand von Bildern die jeweiligen Objekte zu benennen. Der Z-Wert des Boston Naming Tests zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der Zeit ( $p = 0,002$ ) und dem Liquor- $\alpha$ -Synuclein in Wechselwirkung mit der Zeit ( $p = 0,002$ ) (Tabelle 18).

Je mehr Zeit verging, desto besser wurde das Ergebnis des Tests. Dabei war allerdings bei einem hohem  $\alpha$ -Synuclein-Wert bei Baseline eine signifikante Verschlechterung des Tests über die Zeit zu beobachten.

Der Test verbesserte sich bei einem initial hohen  $\alpha$ -Synuclein-Wert im Liquor nicht so stark wie bei einem niedrigen Messwert. Abbildung 15 zeigt visuell wie der Verlauf des Tests und des Liquor- $\alpha$ -Synucleins zu den vier Zeitpunkten war.

### 3.5.1.6 CERAD: Trail Making Test A und -B, $\alpha$ -Synuclein und Zeit

Tabelle 19: Teststatistik TMT A

<b>TMT A</b>	<b>Estimate</b>	<b>Value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
<b>Zusammenhang</b>			
<b>aSyn</b>	0,0021181	0,551	0,5836
<b>Zeit</b>	0,4659749	1,948	0,0552
<b>aSyn:Zeit</b>	-0,0020613	-2,435	0,0173

Tabelle 20: Teststatistik TMT B

<b>TMT B</b>	<b>Estimate</b>	<b>Value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
<b>Zusammenhang</b>			
<b>aSyn</b>	0,0036469	0,982	0,3305
<b>Zeit</b>	0,3604504	1,484	0,1427
<b>aSyn:Zeit</b>	-0,0018183	-2,071	0,0425

Beim TMT A war die Aufgabe, Zahlen in gestoppter Zeit zu verbinden. TMT B beinhaltete zusätzlich Buchstaben.

Der TMT A zeigte einen signifikanten Zusammenhang in der Wechselwirkung des  $\alpha$ -Synuclein-Wertes und der Zeit ( $p = 0,02$ ) (siehe Tabelle 19). Je höher das gemessene Liquor- $\alpha$ -Synuclein war, desto schlechter wurde das Testergebnis mit voranschreitender Zeit.

Zum gleichen Ergebnis kommt die Analyse des TMT B mit einem signifikanten Zusammenhang von  $p = 0,04$  (siehe Tabelle 20).

Der Quotient aus TMT A und B der CERAD-Plus-Testbatterie zeigte keine signifikanten Zusammenhänge von  $\alpha$ -Synuclein und der zeitlichen Entwicklung (siehe Tabelle 23).

Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigen visuell, wie der Verlauf des TMT A und des TMT B zu den vier Zeitpunkten in Verbindung mit dem gemessenen Liquorparameter war.

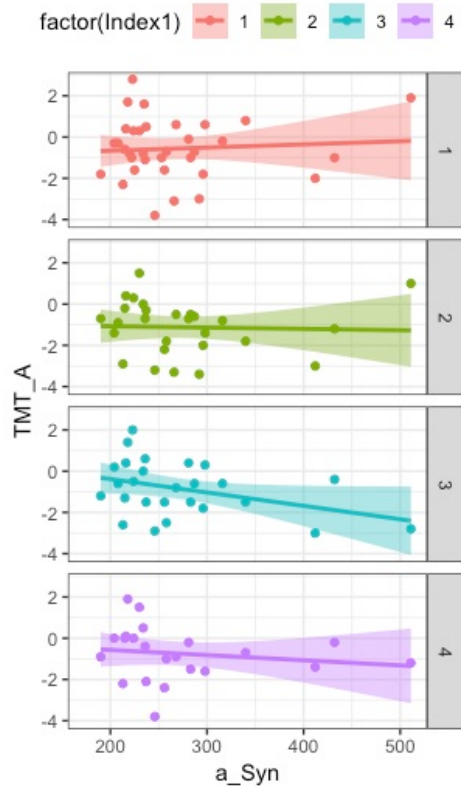


Abbildung 16: TMT A und  $\alpha$ -Synuclein im Liquor: 0 M (1), 6 M (2), 12 M (3), 24 M (4)

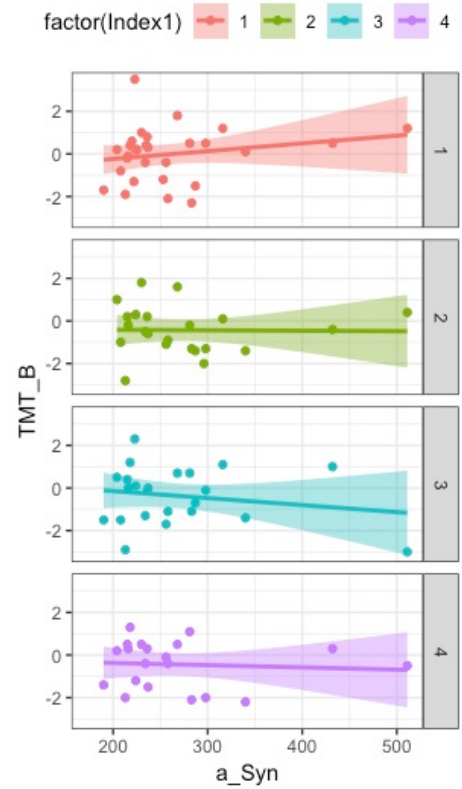


Abbildung 17: TMT B und  $\alpha$ -Synuclein im Liquor: 0 M (1), 6 M (2), 12 M (3), 24 M (4)



### 3.5.2 Nicht Signifikante Ergebnisse

#### 3.5.2.1 UPDRS, $\alpha$ -Synuclein und Zeit

Tabelle 21: Teststatistik UPDRS

UPDRS Zusammenhang	Estimate	Value (t)	Signifikanz (p)
aSyn	0,014533	0,551	0,5835
Zeit	4,040016	1,263	0,1134
aSyn:Zeit	-0,01	-1,372	0,1786

Der dritte Teil des UPDRS wurde als Test zur Einschätzung der motorischen Fähigkeiten der Parkinson-Patienten eingesetzt. In dieser Arbeit waren keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem UPDRS und dem Liquor- $\alpha$ -Synuclein oder dem zeitlichen Verlauf feststellbar (siehe Tabelle 21).

#### 3.5.2.2 Nicht signifikante CERAD Teilttests, Uhrentest nach Shulman und PANDA

Tabelle 22 und Tabelle 23 zeigen die Ergebnisse der Tests ohne signifikante Zusammenhänge im gemischten Modell für lineare Regression. Dabei ist anzumerken, dass der Wert von Wortabruf in Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein im Liquor in einem Bereich lag, der sich in der Nähe der Signifikanz befindet ( $p = 0,079$ ). Dieser hat, ebenso wie die Savings Wortliste, einen inversen Zusammenhang, was einen hohen Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Wert bei einem niedrigen Z-Wert des Tests bedeutet.

Tabelle 22: nicht signifikante Ergebnisse von Uhrentest, PANDA, MMST

<b>Uhr Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	-0,0029034	-0,939	0,351
Zeit	-0,209292	-0,949	0,346
aSyn:Zeit	0,0006601	0,826	0,412
<b>PANDA Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	-0,0124976	-0,684	0,498
Zeit	0,1640611	0,173	0,863
aSyn:Zeit	-0,0001775	-0,052	0,958
<b>MMST Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	-0,005005	-1,033	0,305
Zeit	0,050151	0,158	0,874
aSyn:Zeit	0,000173	0,153	0,879

Tabelle 23: nicht signifikante Ergebnisse der CERAD-Plus-Testbatterie

<b>Wortliste Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	-0,002365	-0,608	0,545
Zeit	0,3653228	1,617	0,110
aSyn:Zeit	-0,0010382	-1,285	0,202
<b>Wortabruf Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	-0,0057309	-1,779	0,0792
Zeit	0,0352328	0,149	0,8818
aSyn:Zeit	0,000225	0,266	0,7909
<b>Intrusionen Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	0,0023	0,695	0,489
Zeit	0,0021	0,723	0,472
aSyn:Zeit	-0,0005	-0,474	0,637

<b>Diskriminabilität Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	-0,002249	-0,643	0,522
Zeit	0,330092	1,129	0,262
aSyn:Zeit	-0,001236	-1,180	0,241
<b>Visuokonstruktion Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	0,0007499	0,239	0,812
Zeit	0,0610762	0,345	0,731
aSyn:Zeit	-0,0001108	-0,175	0,862
<b>FigurAbruf Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	0,001423	0,351	0,726
Zeit	0,510546	1,548	0,126
aSyn:Zeit	-0,001629	-1,379	0,172
<b>SavingsFiguren Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	-0,0012164	-0,386	0,700
Zeit	0,1566407	0,598	0,552
aSyn:Zeit	-0,0004976	-0,530	0,598
<b>PhonFlüss Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	-0,0018	-0,569	0,572
Zeit	-0,583	-0,291	0,772
aSyn:Zeit	0,0004	0,061	0,951
<b>TMT B/A Zusammenhang</b>	<b>Estimate</b>	<b>value (t)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
aSyn	-0,001895	-0,586	0,560
Zeit	-0,2096281	-0,747	0,457
aSyn:Zeit	0,0008121	0,797	0,428

### 3.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass vor allem die Exekutivfunktionen des Gedächtnisses einen signifikanten Zusammenhang mit dem  $\alpha$ -Synuclein im Liquor aufwiesen (TMT A, TMT B, semantische Flüssigkeit). Hier spielte insbesondere der Zeiteinfluss eine Rolle, sodass sowohl der TMT A als auch TMT B eine Verschlechterung der Testergebnisse im Progress der Zeit bei hohen Baseline- $\alpha$ -Synuclein-Werten im Liquor zeigten.

Eine Verbesserung mit Voranschreiten der Zeit bei hohen Baseline- $\alpha$ -Synuclein-Werten ließ sich bei der semantischen Flüssigkeit beobachten. Ohne zeitlichen Aspekt hingegen gingen signifikant hohe Baseline-Werte des  $\alpha$ -Synucleins im Liquor mit niedrigeren, also schlechteren, Testergebnissen der semantischen Flüssigkeit einher.

Die sprachlichen Fähigkeiten (Boston Naming Test) und die Gedächtnisfunktionen (Savings Wortliste) konnten ebenfalls signifikant mit dem gemessenen Protein in Verbindung gebracht werden.

Ein hoher Wert des Liquor- $\alpha$ -Synucleins bei Baseline zeigte eine Erhöhung der H+Y Skala mit vergehender Zeit.

In Bezug zum BDI-v wurden bei höheren Baseline- $\alpha$ -Synuclein-Werten im Liquor, schlechtere BDI-v-Ergebnisse mit voranschreitender Zeit erhoben, obwohl sich das Ergebnis des Tests mit verstreichen der Zeit insgesamt verbesserte.

In Tabelle 24 werden alle Ergebnisse visuell zusammengefasst und ermöglichen damit einen schnellen Überblick. Dabei sind sowohl die Teiltestungen der CERAD-Plus-Testbatterie, alle übrigen kognitiven Tests als auch die Testungen zum Krankheitsverlauf aufgeführt.

Der Bereich der signifikanten Ergebnisse gibt erste Hinweise auf die Interpretation der Ergebnisse zur Eignung des  $\alpha$ -Synucleins im Liquor als einen Biomarker (aSyn) und/oder als einen Prognosemarker (aSyn.Zeit). Diese werden in folgenden Kapiteln näher betrachtet und erläutert.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse

<b>Signifikanter Test</b>	<b>Bereich der Signifikanten Ergebnisse</b> + : Zusammenhang positiv - : Zusammenhang negativ	<b>Keine signifikanten Ergebnisse</b>
H+Y	aSyn.Zeit (+)	UPDRS
BDI-v	Zeit (-), aSyn.Zeit (+)	Uhr
Boston Naming Test	Zeit (+) aSyn.Zeit (-)	MMST
Savings Wortliste	aSyn (-)	Wortliste
Semantische Flüssigkeit	aSyn (-) aSyn.Zeit (+)	Wortliste Abruf
TMT A	aSyn.Zeit (-)	Intrusionen
TMT B	aSyn.Zeit (-)	Diskriminabilität
		Visuokonstruktion
		Figuren Abruf
		Savings Figuren
		Phonematische Flüssigkeit
		TMT B/A
		PANDA

## 4 Diskussion

### 4.1 Aussagekraft gewählter Testungen und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine prospektive longitudinale Studie. Sie hat den Anspruch herauszufinden, ob das  $\alpha$ -Synuclein als ein Marker für kognitive Defizite und den körperlichen Erkrankungsverlauf bei einem IPS dienen könnte. Die Wahl dieses Studiendesigns erlaubte es, die rekrutierten Studienteilnehmer über einen längeren Zeitraum zu beobachten und die Entwicklung ihrer Erkrankung festzuhalten. Anhand der neuropsychologischen Testung war der Verlauf ihrer kognitiven Fähigkeiten feststellbar. Diese gewonnenen Informationen wurden mit dem im Liquor gemessenen  $\alpha$ -Synuclein in Verbindung gebracht, um dessen Stellenwert als einen möglichen Biomarker zu bestimmen.

Mit der Messung des  $\alpha$ -Synucleins bei Baseline wird eine Situation geschaffen, wie sie im klinischen Alltag sein könnte: Ein Patient stellt sich mit einer bestimmten Symptomatik, die eine unbestimmte Zeit persistiert, in der Klinik vor. Es wird ein Parameter im Liquor bestimmt. Der nun gemessene Wert unterstützt oder bestätigt die klinisch beobachtete Verdachtsdiagnose.

Diese Gegebenheit des hier gewählten Studienkollektivs ist von Vorteil, weil sie eine authentische Situation repräsentiert, die im klinischen Alltag in ähnlicher Form ablaufen würde, wenn das  $\alpha$ -Synuclein als Biomarker etabliert wäre. Ein Nachteil allerdings ist, dass eine heterogene Untersuchungsgruppe bei geringer Patientenzahl entsteht, die zwar vielfältige und aufschlussreiche Untersuchungsaspekte liefert, in ihrer Gesamtaussagekraft aber limitiert ist.

Die Beobachtungszeit von zwei Jahren ermöglichte es, vier Testungen miteinander zu vergleichen. Da es ausführliche Testungen waren, kamen umfangreiche Daten zusammen, die eine gute Aussage über den Verlauf lieferten.

Die Einschlusskriterien wurden nach den derzeitigen Richtlinien der Diagnosestellungen für ein IPS (Postuma et al. 2015), PSP (Höglinger et al. 2017), DLB (McKeith et al. 2005) und eine MSA (Gilman und Wenning 2008) festgelegt. Die Diagnose der Demenz beim IPS orientierte sich ebenso an den aktuellen Diagnosekriterien der International Movement Disorder Society (Emre et al. 2007). Durch diese Kriterien wurde eine Diagnosestellung anhand aktueller klinischer Standards gewährleistet. Durch den länger andauernden Beobachtungszeitraum war es möglich, die gestellten Diagnosen zu jedem Zeitpunkt erneut zu hinterfragen und die gegebenenfalls auftretenden Veränderungen in den Prozess einfließen zu lassen. Dabei bestand die Möglichkeit, ein atypisches Parkinsonsyndrom zu diagnostizieren, welches am Anfang der Erkrankung schwer erkennbar war und sich erst im Verlauf prominenter von einem IPS unterschied.

Als Zusammenstellung der neuropsychologischen Testung wurde die CERAD-Testbatterie (Morris et al. 1989) gewählt. Diese bietet als neuropsychologische Testung ein solides Grundgerüst und schafft einen kognitiven Überblick über das semantische-, das nonverbale-, das verbale Gedächtnis, die Wortfindung und die Visuokonstruktion. Die Movement Disorder Society empfiehlt zur Erkennung einer Demenz beim IPS eine Testung vom globalen kognitiven Niveau, der Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, der Visuokonstruktion und dem Gedächtnis (Dubois et al. 2007). Alle Empfehlungen wurden mit der Anwendung der CERAD-Plus-Testbatterie abgedeckt. Bei Parkinson-Patienten wurde die CERAD-Testbatterie bereits in anderen Studien verwendet und erfolgreich geprüft, ein geeignetes Testinstrument zu sein, um eine Demenz zu erkennen (Karrasch et al. 2013; Karrasch et al. 2015; Camargo et al. 2018). Eine Dissertation zeigte ebenfalls den erfolgreichen Einsatz der CERAD-Testbatterie für die Unterscheidung der Parkinson-Patienten, von denen mit einer dementiellen Entwicklung (Lemke 2015). Der PANDA ist ein Screeningtest um Hinweise für eine Demenz speziell bei Parkinson-Patienten zu erhalten (Kalbe et al. 2008). Leider gibt ein solcher Test nur einen groben Überblick über die kognitiven Leistungen. Als ergänzendes Screeningverfahren, das speziell für Parkinson-Patienten erarbeitet wurde, rundet es die Gesamttestung ab. Die Spezifität dieses schnell und einfach durchzuführenden Screeningtests liegt bei einem Vergleich von Parkinson-Patienten mit einer Kontrollgruppe bei 91 %, die Sensitivität bei 86 % (Kalbe et al. 2007). Die Aussagekraft ist jedoch im klinischen Alltag bisher nicht ausreichend validiert und müsste noch tiefer gehend untersucht werden (Jost 2017). Als Zusatztest zu einer ausführlichen Testung wie der CERAD-Plus-Testbatterie schien es sinnvoll, sie um einen speziell für ein IPS entwickelten Screeningtest zu ergänzen.

Ebenfalls ergänzt wurde das kognitive Gesamtbild durch eine Evaluierung der Stimmungslage des Patienten durch das BDI-v (Schmitt und Maes 2000) und das prämorbid Leistungsniveau durch den MWT (Lehrl et al. 1995). Trotz der Vereinfachung der Original Depressionsskala (Beck et al. 1961) gingen keine Messeigenschaften verloren und die vereinfachte Skala konnte genauso effektiv eine Kohorte mit depressiven Patienten von einer Kontrollgruppe unterscheiden (Schmitt et al. 2003). Dadurch war sie ein sinnvolles und zeitökonomisches Instrument zur Ergänzung der vorliegenden ausführlichen und zeitaufwendigen neuropsychologischen Testung.

Die H+Y Skala (Goetz et al. 2004) und der UPDRS (Fahn et al. 1987) sind weitverbreitete und im klinischen Alltag oft genutzte Mittel zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs (Mitchell et al. 2000; Goetz et al. 2003). Der UPDRS ist der am meisten untersuchte Test mit einer hohen Reliabilität und Validität (Ramaker et al. 2002). Es bestehen allerdings Schwächen in der Interrater-Reliabilität (Richards et al. 1994). Bei der H+Y Skala wurde beobachtet, dass das

Erkrankungsstadium und damit die motorische Verschlechterung und der Verlust der Autonomie mit dem Verlust an Lebensqualität korrelieren (Goetz et al. 2004). Der körperliche Krankheitsverlauf sollte in einer prospektiven Studie nicht unbeachtet gelassen werden und ist Teil der Fragestellung dieser Arbeit. Deshalb ist es sinnvoll, Testungen hinzuzufügen, die im alltäglichen klinischen Gebrauch verwendet werden und eine Aussage zum Verlauf aufzeigen können. Die Messung des  $\alpha$ -Synucleins wurde unter standardisierten Bedingungen vollzogen. Das industriell hergestellte Untersuchungskit besaß höchste Qualitätsmerkmale. Dies minimierte mögliche Fehlerquellen, wie beispielsweise das manuelle Ansetzen und das Verdünnen von Lösungen. Da die Forschungsgruppe bereits Erfahrungen mit dem Verfahren gesammelt hatte (Llorens et al. 2016; Llorens et al. 2018) wurden weitere potenzielle Fehlerquellen verringert. Es ist allerdings zu betonen, dass das  $\alpha$ -Synuclein ein Parameter ist, der noch erforscht wird und es aktuell kein einheitliches Messverfahren gibt. Dieses würde jedoch einen besseren Vergleich unter den verschiedenen Studien bieten. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass durch das Fehlen von einer standardisierten Methode keine dazu passenden Vergleichsnormwerte vorhanden sind. Diese könnten eine sofortige Einschätzung in pathologische und physiologische Werte ermöglichen. Des Weiteren fehlt in der vorliegenden Arbeit eine Vergleichskontrollgruppe, welche die Normwerte für das  $\alpha$ -Synuclein repräsentiert hätte.

Insgesamt ermöglicht die Auswahl der Testungen ein rundes und detailliertes Bild zu der Kognition, der depressiven Stimmungslage und dem körperlichen Zustand der Studienteilnehmer. Die Schwächen der geringen Patientenzahlen und dem Fehlen einer Vergleichsgruppe oder von Normwerten des  $\alpha$ -Synucleins im Patientenkollektiv werden durch die Konzentrierung auf die größte Gruppe des IPS und den Vergleich mehrerer Testungen in einem langen Beobachtungszeitraum relativiert. Durch die begrenzte Anzahl der Untersucher, eine reizarme Umgebung, ruhige Testungsräume und ein standardisiertes Messverfahren im Labor wurden mögliche Fehler auf ein Minimum reduziert.



## 4.2 Aussagekraft der Ergebnisse

Diese Arbeit hatte zum Ziel, einen potenziellen Zusammenhang vom  $\alpha$ -Synuclein bei einem IPS in Verbindung mit der Kognition und dem Krankheitsverlauf zu ergründen. Durch die erhobenen Daten zu mehreren Zeitpunkten stand außerdem die Fragestellung im Mittelpunkt, ob das gemessene Protein als ein möglicher Prognosemarker für den Erkrankungsfortschritt und die kognitiven Defizite genutzt werden kann. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse kritisch beleuchtet und mit der aktuellen Literatur in Verbindung gestellt.

### 4.2.1 Auswahl des Patientenkollektivs: Ergebnisse und Literatur

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit beinhaltet insgesamt  $n = 52$  Patienten, bei dem insbesondere das IPS ( $n = 36$ ) betrachtet wurde. Einerseits ist es besonders für eine repräsentative Aussage bezogen auf die Allgemeinbevölkerung wünschenswert, ein großes Patientenkollektiv zu beobachten, welches dadurch eine stärkere Aussagekraft haben könnte als das der vorliegenden Arbeit. Andererseits liegt hier eine longitudinale Studie vor, die einen kompletten Datensatz einer sehr ausführlichen kognitiven Testung beinhaltet. Weiterhin wird ein nicht routinemäßig gemessener Parameter im Liquor erfasst. So wird die Patientenkollektivgröße mit gewinnenden Aspekten relativiert. Die atypischen Parkinson Syndrome konnten aufgrund von geringen Patientendaten in ihren Werten nicht aussagekräftig mit dem IPS verglichen werden. Um den Vergleich dennoch darzustellen, wurde dieser deskriptiv vollzogen. Dies könnte einen Anreiz für Fragestellungen anderer Forschungsgruppen bieten.

Die beobachtete Gruppe mit einem IPS war mit einem überwiegenden Männeranteil von 81 % und wenigen Demenzerkrankten ( $n = 8$ ) heterogen. Dies spiegelt allerdings den klinischen Alltag gut wieder, bei dem ein buntes Patientenkollektiv mit einem unterschiedlichen Ausgangspunkt herrscht. Im Vergleich zu epidemiologischen Publikationen lag das Alter der untersuchten Gruppe mit 62 Jahren etwas unterhalb des Altersdurchschnitts von 65 bis 70 Jahren (Tysnes und Storstein 2017).

Die Erkrankungsdauer der untersuchten Gruppe lag ohne eine Demenz bei zwei Jahren und bei denen mit Demenz bei acht Jahren. Die Patienten aus der größeren, nicht an Demenz erkrankten Gruppe könnten noch im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Demenz entwickeln. Damit würden die Daten erweitert werden und möglicherweise an Aussagekraft gewinnen. Bei Studien zur Demenz bei Parkinson-Patienten liegt eine variierende Datenlage vor. So entwickelt sich den Forschungsgruppen zufolge eine Demenz drei bis vier Jahre nach dem Erkrankungsbeginn (Aarsland und Kurz 2010; Irwin et al. 2013). Die durchschnittlichen Studien sprechen von zehn

Jahren nach dem Krankheitsbeginn (Aarsland und Kurz 2010). Dem zufolge könnte der beobachtete Zeitraum von zwei Jahren, wie er hier vorliegt, zu kurz sein, um eine maximale Aussage aus den vorliegenden Daten zu ziehen. Die herausgefundenen signifikanten Zusammenhänge könnten im Verlauf noch stärker werden. Ebenso würden möglicherweise weitere Signifikanzen erfasst werden. Allerdings ist die vorliegende neuropsychologische Testung sehr detailliert und könnte diskrete Auffälligkeiten aufdecken. In dem kleinen Patientenkollektiv könnten erste kognitive Einschränkungen entdeckt werden, die in einer größer angelegten Studie mit einer weniger ausführlichen Testung unentdeckt bleiben würden. So könnten die diskreten Defizite einen wichtigen Hinweis zur kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patienten geben, welche in größeren Studien untersucht werden sollten und gegebenenfalls neue Erkenntnisse ermöglichen können. Auf die in den Studien verwendeten Tests wird in den folgenden Kapiteln zu den einzelnen kognitiven Domänen detaillierter eingegangen.

#### **4.2.2 $\alpha$ -Synuclein im Liquor: erhöht oder erniedrigt?**

Der folgende Abschnitt soll die Ergebnisse dieser Arbeit mit der bestehenden Literatur zum  $\alpha$ -Synuclein im Liquor vergleichend darstellen. Der Schwerpunkt liegt auf der Kognition und dem longitudinalen Verlauf der Erkrankung.

Eine unumstrittene Rolle in der Pathogenese der Erkrankung eines IPS nimmt das  $\alpha$ -Synuclein ein, denn die Lewy-Körperchen, die bei dieser Erkrankung zu finden sind, beinhalten es als den Hauptbestandteil (Lashuel et al. 2013). Die Verbindung des  $\alpha$ -Synucleins mit der genannten Erkrankung war in den letzten Jahren ein häufig untersuchtes Themengebiet. Das  $\alpha$ -Synuclein wurde sowohl im Serum, in Gewebeproben, im Speichel als auch im Liquor untersucht (Fayyad et al. 2019). Jedoch gibt es noch keine eindeutige Interpretation des Zusammenhangs aufgrund unterschiedlicher Beobachtungen.

Eine Aussage zum  $\alpha$ -Synuclein im Liquor bei Baseline bei den unterschiedlichen Synucleinopathien kann nur eingeschränkt getroffen werden, da die Kohorte zu klein für einen statistischen Gruppenvergleich ist. Deskriptiv lässt sich aber beobachten, dass in den vorliegenden Daten der Median von Krankheiten wie der DLB (291 pg/ml) und dem IPS-D (277 pg/ml) einen höheren  $\alpha$ -Synuclein-Wert zeigt als der Median der MSA (229 pg/ml) und des IPS ohne eine Demenz (236 pg/ml). Verglichen dazu ist der gemessene  $\alpha$ -Synuclein-Wert des IPS und der MSA niedriger als der Wert der Patienten mit einer PSP (246 pg/ml). Bei einer vorhandenen Demenz ist der Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Wert erhöht, wenn er deskriptiv mit der PSP verglichen wird, die nicht zu den Synucleinopathien gehört. Diese Beobachtung lässt die Vermutung zu,

dass die Synucleinopathien einen niedrigeren  $\alpha$ -Synuclein-Wert aufweisen als andere Erkrankungen. Eine Studie unseres Forschungsteams zur Untersuchung von Biomarkern für die DLB, die ebenfalls die Messmethode der vorliegenden Studie angewandt hatte, verglich die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe, bestehend aus 55 Patienten mit psychiatrischen Diagnosen, Schwindel, Kopfschmerzen und unterschiedlichen Erkrankungen, die einen mittleren Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Wert von 297 pg/ml erhoben hatte (Llorens et al. 2016). Dieser Wert ist insgesamt höher als alle Werte des  $\alpha$ -Synucleins der aktuellen Arbeit. Dadurch unterscheidet sich die erhobene Messung von der deskriptiven Beobachtung dieser Arbeit, dass der  $\alpha$ -Synuclein-Wert bei Synucleinopathien höher ist als der Wert anderer Erkrankungen wie beispielsweise der PSP. In einer größeren Kohorte könnte dieser Unterschied besser untersucht werden. Dabei sollte die Kontrollgruppe optimalerweise aus gesunden Personen ohne Vorerkrankungen bestehen, damit die Veränderungen des gemessenen  $\alpha$ -Synucleins optimaler beurteilt werden können, da es keinen einheitlichen Normwert für diesen Liquorparameter gibt. In der vorliegenden Arbeit sind alle erhobenen  $\alpha$ -Synuclein-Werte der Synucleinopathien zwar niedriger als der Wert der Vergleichsgruppe von Llorens et al. (2016), es sind jedoch auch hier höhere Konzentrationen des  $\alpha$ -Synucleins bei Parkinson-Patienten mit Demenz verglichen zu denen ohne eine Demenz zu erkennen. Zusammenfassend haben die höchsten Konzentrationen des gemessenen Liquorparameters in absteigender Reihenfolge: Kontrollen (297 pg/ml), MSA (233 pg/ml), IPS-D (221 pg/ml), DLB (217 pg/ml) und als niedrigste Konzentration das IPS ohne eine Demenz (204 pg/ml) (Llorens et al. 2016).

In der vorliegenden Arbeit liegt in absteigender Reihenfolge die höchste Konzentration bei der DLB (291 pg/ml), dem IPS-D (277 pg/ml), der PSP (246 pg/ml), dem IPS ohne eine Demenz (236 pg/ml) und der niedrigste Wert bei der MSA (229 pg/ml). So betrachtet, besteht kein gemeinsamer Zusammenhang zwischen Synucleinopathien gegenüber Tauopathien in der kleinen Kohorte der vorliegenden Arbeit. Zusammenfassend ist allerdings deskriptiv bei den Synucleinopathien mit einer Demenz (DLB, IPS-D) ein höherer  $\alpha$ -Synuclein-Wert zu erkennen, als bei den Erkrankungen ohne eine Demenz (MSA). Für den klinischen Alltag könnte vermutet werden, dass das gemessene Protein im Vergleich zu Kontrollen insgesamt erniedrigt ist, sich aber die Verlaufsbeobachtung lohnt. Bei einem Patienten, der beim Erkrankungsfortschritt eine Demenz entwickelt, könnte der  $\alpha$ -Synuclein-Wert steigen und gegebenenfalls als ein Marker genutzt werden. Es ist aber nochmals zu betonen, dass diese Aussage rein deskriptiv getroffen ist und kein statistischer Vergleich aufgrund der Gruppengröße möglich ist.

Gao et al. (2015) haben insgesamt 17 Studien bis Dezember 2013 mit einer repräsentativen Stichprobengröße, einer reproduzierbaren Messmethode und zum Zeitpunkt des Reviews

aktuellen Diagnosekriterien untersucht. Ziel der Arbeit war es, eine Metaanalyse zum möglichen Biomarker  $\alpha$ -Synuclein zu erstellen, bei der ein signifikant niedrigerer  $\alpha$ -Synuclein-Wert beim IPS im Vergleich zu Kontrollen beobachtet wurde (Gao et al. 2015). In dem Review wurden die gemessenen Werte in  $\text{pg}/\mu\text{l}$  angegeben und waren unter den verschiedenen Studien zwischen 0,1 und 55  $\text{pg}/\mu\text{l}$  in den Konzentrationen sehr heterogen (Gao et al. 2015).

Der ELISA war der meistgenutzte Test zur Bestimmung des Gesamt- $\alpha$ -Synucleins im Liquor, jedoch wurden verschiedene Antikörper zur Messung genutzt und damit verbundene unterschiedliche Testkits. Zwei der Studien hatten Messwerte im annähernd vergleichbaren Bereich wie die vorliegende Arbeit zwischen 0,09 und 0,51  $\text{pg}/\mu\text{l}$  und zeigten ebenso niedrigere Messwerte im Vergleich zu Kontrollen (Gao et al. 2015). In der Arbeit hatten ebenfalls zwei der Studien in ihrer Untersuchungsgruppe Patienten mit einem IPS-D, die einen höheren  $\alpha$ -Synuclein-Wert im Vergleich zum IPS aufwiesen (Gao et al. 2015). Dies entspricht den Ergebnissen dieser Arbeit. Zusammenfassend hatte die Studie von Gao und Kollegen nicht zum Ziel die Kognition zu erfassen, sondern das  $\alpha$ -Synuclein als einen möglichen Biomarker für Parkinson und als möglichen Marker zur Unterscheidung des IPS von anderen Erkrankungen zu untersuchen. Dabei stellte das Forschungsteam fest, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen und im Vergleich zu Alzheimer Patienten der  $\alpha$ -Synuclein-Wert bei dem IPS erniedrigt war und keine signifikanten Unterschiede zu anderen Synucleinopathien gefunden werden konnten (Gao et al. 2015). Außerdem wird vermutet, dass das  $\alpha$ -Synuclein als alleiniger Parameter nicht zur Diagnosestellung dienen kann, sondern mit anderen Biomarkern kombiniert werden sollte (Gao et al. 2015).

Simonsen et al. (2016) haben 53 Studien bis Dezember 2014 untersucht. Das Ergebnis zu den zuvor beschriebenen Reviews fiel ähnlich aus, denn viele Arbeiten zeigten niedrigere  $\alpha$ -Synuclein-Werte im Liquor bei den Synucleinopathien im Vergleich zu Kontrollgruppen, obwohl die Beobachtungen insgesamt sehr heterogen blieben (Simonsen et al. 2016). Ebenso war eine interessante Feststellung, dass Patienten mit einer frühen Parkinson-Diagnose oder einem noch unbehandelten IPS niedrigere  $\alpha$ -Synuclein-Werte im Liquor aufwiesen als Patienten im späteren Krankheitsverlauf (Simonsen et al. 2016). Die vorliegende Arbeit könnte die Beobachtung des Reviews unterstützen. Die Parkinson-Patienten mit einer Demenz hatten hier im Mittel eine Erkrankungsdauer von acht Jahren. Im Vergleich dazu waren Patienten ohne eine Demenz im Mittel zwei Jahre erkrankt. Beide Gruppen hatten bereits eine medikamentöse Therapie begonnen. Die Patienten mit Demenz könnten damit als Patienten des späteren Krankheitsverlaufs betrachtet werden, weil sie eine längere Erkrankungsdauer aufweisen. Diese Patienten zeigten erhöhte  $\alpha$ -Synuclein-Werte im Vergleich zu den Parkinson-Patienten ohne eine Demenz.

Dieses zuletzt erwähnte Review hebt außerdem hervor, dass eine Messung des Gesamt-Liquor- $\alpha$ -Synucleins nicht einfach zusammenzufassen ist und nicht alle Messmethoden das gesamte Protein messen, denn es gibt neben dem häufigsten und größten  $\alpha$ -Synuclein 140 drei weitere Isoformen:  $\alpha$ -Synuclein 126,  $\alpha$ -Synuclein 112 und  $\alpha$ -Synuclein 98 (Simonsen et al. 2016). Einige ELISA-Messungen geben an, welche Antikörper sie benutzten, aus denen die Messung des Moleküls erschlossen werden kann, Vertreiber von fertigen Testkits behalten diese Informationen jedoch für sich (Simonsen et al. 2016). Diese unterschiedlichen Testungsweisen und eine fehlende Transparenz, erschweren den Vergleich von Studien untereinander. So liegt der Vorteil von gekauften und von der verwendeten Firma geprüften Testkits darin, mögliche präanalytische Fehler zu reduzieren, die Messung zu standardisieren und damit die gemessenen Werte besser zu vergleichen. Der Nachteil liegt allerdings in der reduzierten Vergleichbarkeit zwischen Forschungsgruppen durch unterschiedliche, nicht immer transparente Verfahren. Dies ist auch der Fall bei dem in dieser Arbeit verwendeten Testkit der Firma Meso Scale Discovery (k151TGD). Zwar ist angegeben, dass der Antikörper in der Mikrotiterplatte von einem Kaninchen stammt und zusammen mit der Liquorprobe eines Patienten und den beschichteten Antikörpern aus Mäusen die Messung des  $\alpha$ -Synucleins im Liquor ermöglicht. Allerdings ist die Messung nicht so transparent, dass zu erkennen ist, welche Isoform gemessen wird. Eine Publikation jedoch untersuchte den Nachfolger des hier verwendeten Testkits (K151WKK) mit anderen kommerziellen Testungen und zeigte, dass dieser Test trotz verschiedener Konzentrationen zur Messung des Gesamt- $\alpha$ -Synucleins verwendbar war. Er wies eine gute Reproduzierbarkeit zwischen unterschiedlichen Laboratorien auf, obwohl er, ebenso wie die übrigen Tests die das Gesamt- $\alpha$ -Synuclein messen, keine genauen Isoformen bestimmt (Mollenhauer et al. 2019a). Insgesamt ist es erstrebenswert einen möglichst einheitlichen  $\alpha$ -Synuclein-Test zu nutzen, um vorhandene Studien besser miteinander vergleichen zu können.

Ein weiteres Review untersuchte insgesamt 32 Publikationen bis April 2015 und verglich die Ergebnisse des gemessenen  $\alpha$ -Synucleins und soweit vorhanden auch von der getesteten Kognition (Parnetti et al. 2016). Die meisten untersuchten Studien zeigten erniedrigte  $\alpha$ -Synuclein-Werte im Vergleich zu gesunden Kontrollen oder den Patienten mit einer Alzheimer-Demenz, wobei die niedrigeren Werte des Liquorparameters mit einer besseren Gedächtnisleistung vereinbar waren, obwohl es zu diesem Zusammenhang nur wenige Arbeiten gab (Parnetti et al. 2016). Aus einem weiteren Review aus dem Jahr 2019 geht hervor, dass die meisten Studien ein erniedrigtes Gesamt- $\alpha$ -Synuclein im Vergleich zu Kontrollen beobachteten, was sich allerdings in Verbindung mit kognitiven Einschränkungen erhöht messen ließ (Fayyad et al. 2019). Dies

ähnelt dem Ergebnis der vorliegenden untersuchten Daten, denn die DLB und das IPS-D hatten die höchsten Konzentrationen des gemessenen Proteins.

Weitere Arbeiten befassen sich mit der Messung spezieller Isoformen, Oligomeren oder phosphoryliertem  $\alpha$ -Synuclein im Liquor, wobei der Quotient aus den  $\alpha$ -Synuclein-Oligomeren und dem Gesamt- $\alpha$ -Synuclein am vielversprechendsten scheint, Parkinson-Patienten von gesunden Kontrollen zu unterscheiden (Fayyad et al. 2019). Insgesamt könnte vermutet werden, dass die niedrigen Werte des  $\alpha$ -Synucleins im Liquor bei einem IPS im Vergleich zu Kontrollen durch Bildung von Oligomeren zustande kommen könnten. Diese entstehen vermutlich durch die Zusammenlagerung von fehlgefaltetem  $\alpha$ -Synuclein (Lashuel et al. 2013). Eine mögliche Hypothese könnte sein, dass die Oligomere möglicherweise nicht in den Liquor ausgeschüttet werden, wodurch die physiologische Funktion von  $\alpha$ -Synuclein eingeschränkt sein könnte und eine verminderte Menge des funktionsfähigen Proteins nachgewiesen wird. Die Bildung von Lewy-Körperchen könnte somit der Grund für die verminderte Menge an gemessenem  $\alpha$ -Synuclein sein (Mollenhauer et al. 2019a). Die Erhöhung des  $\alpha$ -Synucleins bei einer vorhandenen kognitiven Einschränkung müsste dagegen durch einen möglichen zusätzlichen Prozess bedingt sein, zum Beispiel durch einen Untergang von Nervenzellen. Bei diesem könnte es zu einer vermehrten Ausschüttung des  $\alpha$ -Synucleins durch die Degeneration kommen und folglich ein Anstieg dieses Parameters gemessen werden (Mollenhauer et al. 2019a). Um diese Aussagen bestätigen zu können, müsste die physiologische Funktion des  $\alpha$ -Synucleins besser verstanden werden. Einen Hinweis könnte beispielsweise die Relation von Oligomeren zum Gesamt- $\alpha$ -Synuclein geben, die in Verbindung mit einer ausführlichen kognitiven Testung wie der CERAD-Plus-Testbatterie gesetzt werden sollte.

Sowohl durch die Unterschiede in den Messmethoden als auch im Studiendesign ist die Vergleichbarkeit der vorhandenen Veröffentlichungen limitiert. Es wäre wünschenswert, in Zukunft eine einheitliche Messmethode mit übereinstimmender Maßeinheit zu wählen, um Ergebnisse optimal miteinander- und unter einem ähnlich aufgebauten Studiendesign replizieren und vergleichen zu können.

In Bezug auf die Erkrankungsdauer und das  $\alpha$ -Synuclein konnten die Ergebnisse eine leicht positive Korrelation, aber keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,73$ ) zeigen. Allerdings beinhaltet die vorliegende Arbeit nur eine Messung des Parameters bei Baseline. Sich wiederholende Messungen würden möglicherweise ein eindeutigeres Ergebnis bieten. Eine longitudinale Studie mit Messungen des  $\alpha$ -Synucleins nach sechs und zwölf Monaten zeigte stabil bleibende  $\alpha$ -Synuclein-Werte im Liquor (Mollenhauer et al. 2017). Diese Studie legte ihren Schwerpunkt auf früh diagnostizierte Parkinson-Patienten ohne eine medikamentöse Therapie bei der

ersten Testung oder einer festgestellten Demenz (Mollenhauer et al. 2017). Studien, die Patienten unter einer Behandlung einschlossen und sie zwei Jahren beobachteten, stellten im Verlauf eine Erhöhung des  $\alpha$ -Synuclein-Wertes fest (Hall et al. 2016; Majbour et al. 2016). Dies deckt sich ebenso mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit mit einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren und einem deskriptiv dargestellten Anstieg des gemessenen Proteins bei dementieller Entwicklung, also bei Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer. Dies lässt die Vermutung zu, dass Medikamente einen Einfluss auf die Konzentration des  $\alpha$ -Synucleins haben könnten. So wurden beispielsweise erniedrigte Werte des Parameters unter Dopaminagonisten-Therapie erhoben (Mollenhauer et al. 2017). Die vorliegende Arbeit hatte keinen pharmakologischen Schwerpunkt. So befanden sich die Patienten in unterschiedlichen Stadien der medikamentösen Therapie. Bei einer vorliegenden Demenz hatte der überwiegende Anteil der Patienten Antidementiva in der regulär eingenommenen Medikation.

Zusammenfassend lassen die beschriebenen Beobachtungen die Vermutung zu, dass longitudinale Studien der Schlüssel zum umfassenderen Verständnis der Pathogenese des  $\alpha$ -Synucleins sein könnten, wenn sie Veränderungen und eine Dynamik im gemessenen Liquorparameter aufdecken würden. Ebenso ist es wichtig, den möglichen medikamentösen Einfluss auf die Messung des Proteins nicht zu unterschätzen und weiter zu erforschen.

### 4.2.3 $\alpha$ -Synuclein und die Kognition

Zum Zusammenhang zwischen der Kognition und dem  $\alpha$ -Synuclein gibt es nicht viele Studien. Nur einige von ihnen haben ausführliche Kognitionstests und ein longitudinales Design, was eine Beobachtung der Entwicklung über einen längeren Zeitraum erlaubt (Stewart et al. 2014; Hall et al. 2015; Hall et al. 2016; Mollenhauer et al. 2016). Die Zeiträume, Studiendesigns und einzelne Testungen dieser Arbeiten werden in den folgenden Kapiteln beschrieben. Auch das bereits erwähnte Review von Parnetti et al. (2016) analysiert Studien, die die Kognition betreffen und stellt ein heterogenes Ergebnis zum  $\alpha$ -Synuclein, als einen Prognoseparameter für kognitive Defizite fest. Nur fünf Studien im betrachteten Zeitraum bis April 2015 enthalten ausführliche kognitive Testungen mit uneinheitlichen Ergebnissen (Parnetti et al. 2016). Die CERAD-Plus-Testbatterie wurde bis jetzt noch nicht als ein Untersuchungsinstrument im Zusammenhang mit dem  $\alpha$ -Synuclein untersucht. Damit wurde bis zu diesem Moment nicht der Vorteil von aufeinander abgestimmten Tests genutzt. Ebenso wie die Auswertung der Testbatterie anhand einer normierten Vergleichsgruppe.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse dieser Arbeit in einem Zusammenhang mit den Studien aus dem zuvor beschriebenen Review und weiterer aktueller Literatur verbunden und vorgestellt. Sie sind nach den kognitiven Domänen der CERAD-Plus-Testbatterie sortiert.

#### 4.2.3.1 Semantisches Gedächtnis: Ergebnisse und Literatur

Im Folgenden wird diskutiert, ob die semantische Flüssigkeit als ein Marker für eine auffällige Kognition in Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein, als möglichen Bio- oder Prognosemarker, geeignet ist. Dabei werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit Recherchen aus der Literatur verglichen.

Die semantische Flüssigkeit gehört zum expliziten Teil des Langzeitgedächtnisses, also dem Bereich im Temporallappen und dem Diencephalon, in dem gelerntes Wissen abgespeichert wird (Milner et al. 1998). Mit dem Test der Benennung von Tieren in einer Minute wird die verbale Flüssigkeit, zum semantischen Gedächtnis gehörend, geprüft. Die vorliegenden Daten zeigten ein schlechteres Testergebnis bei einem höherem  $\alpha$ -Synuclein-Wert ( $p = 0,01$ ). Im Langzeitverlauf zeigte sich aber eine schwach signifikante Verbesserung des Tests in Bezug zum  $\alpha$ -Synuclein ( $p = 0,046$ ). Dies könnte auf einen Lerneffekt zurückgeführt werden, da nur eine Version der CERAD-Plus-Testbatterie über den gesamten Zeitraum verwendet wurde. Die Testung beginnt mit der Aufgabe zu dem semantischen Gedächtnis. Dadurch wäre es möglich, dass sich die Studienteilnehmer vor der Testung bereits mental auf das Aufzählen von Tieren einstellen und sich an die Anfangsaufgabe am besten erinnern können. Daraufhin könnte eine Verbesserung der Ergebnisse in den Folgetestungen entstehen. Dieser Effekt könnte möglicherweise vermieden werden, indem unterschiedliche CERAD-Versionen in den Testungen verwendet werden oder die Reihenfolge der Tests von der phonematischen und der semantischen Flüssigkeit von Testung zu Testung getauscht werden. In der Literatur haben alternative Testlisten für verbales Lernen eine Reduktion des Lerneffekts gezeigt auch wenn sie bezüglich anderer Domänen keinen Vorteil boten (Mathews et al. 2013). Einige Studien stellten fest, dass Lerneffekte auch nach Jahren zwischen den Testungen vorzufinden waren (Calamia et al. 2012). Allerdings zeigten andere Untersuchungen, dass ein Lerneffekt bei der Nennung von Tieren bei untersuchten Alzheimer Patienten nicht existiert (Cooper et al. 2001).

Die Erinnerung an die Aufgabe in Form eines Lerneffekts kann allerdings den Bezug zum erhöhten  $\alpha$ -Synuclein im Langzeitverlauf nicht erklären. Dies ist besonders hervorzuheben, da die anderen signifikanten Ergebnisse eher einen inversen Zusammenhang des  $\alpha$ -Synucleins als einen Prognoseparameter aufweisen. Die Zeit als ein alleiniger Faktor ist in den Ergebnissen



tendenziell mit einer Verschlechterung des Tests in Verbindung zu bringen, auch wenn nur knapp nicht signifikant ( $p = 0,059$ ). Des Weiteren hat die semantische Flüssigkeit im Vergleich zu den übrigen Teiltests die schwächste Signifikanz und den niedrigsten Zusammenhangswert (Estimate) wenn man sie als Prognoseparameter betrachtet. Aufgrund dieser Beobachtung könnte man annehmen, dass der Zusammenhang zu gering ist. Möglicherweise würde dieser durch eine größere Kohorte ganz relativiert werden. So liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die Eignung des  $\alpha$ -Synucleins als Prognoseparameter bezüglich der semantischen Flüssigkeit nicht abschließend geklärt werden kann und nicht zum Gesamtbild der anderen Ergebnisse passt. Damit müsste der Aspekt in einer größeren Kohorte, in weiteren Studien überprüft werden. Die recherchierte aktuelle Literatur zeigt keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem  $\alpha$ -Synuclein und der semantischen Flüssigkeit, weder als einen Biomarker (Kang 2013; Compta et al. 2015; Hall et al. 2015) noch als Prognoseparameter (Mollenhauer et al. 2016).

#### 4.2.3.2 Wortfindung und Objekterkennung: Ergebnisse und Literatur

Der folgende Abschnitt zeigt einen möglichen Nutzen des Boston Naming Tests in Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein als einen möglichen Prognoseparameter für eine Abnahme der Kognition verglichen mit aktueller Literatur. Der Boston Naming Test dient zur Untersuchung der Sprache der Probanden, insbesondere der Wortfindung und der Objekterkennung (Pflüger et al. 2003). Ohne einen Bezug zum  $\alpha$ -Synuclein zeigt sich statistisch eine Verbesserung des Tests im Zeitverlauf. Grund dafür könnte sein, dass sich die Studienteilnehmer an einige Bilder erinnern konnten und ein Lerneffekt vorhanden war, der sich mit einer relativ geringen Anzahl von 15 gezeigten Bildern erklären ließe. Einige Arbeiten, die den Unterschied des längeren Boston Naming Tests mit 60 Bildern mit der Version der CERAD-Testbatterie verglichen, stellten fest, dass die Validität des längeren Tests besser war, als die des kurzen (Mack et al. 1992; Franzen et al. 1995; Larrain und Cimino 1998). Ohne eine zeitliche Komponente ergab sich keine Verbindung zum  $\alpha$ -Synuclein als einem Biomarker, was sich mit dem Ergebnis einer Querschnittsstudie deckt (Buddhala et al. 2015; Compta et al. 2015).

In Bezug auf das  $\alpha$ -Synuclein als einem möglichen Parameter im zeitlichen Verlauf, zeigte sich ein signifikant inverser Zusammenhang und spricht für eine Verschlechterung der Kognition mit der Zeit. Genauer muss an dieser Stelle betont werden, dass sich die Testergebnisse mit voranschreitender Zeit zwar immer noch verbessern, durch die Betrachtung in Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein aber nicht so stark. Das bedeutet beispielsweise, dass Patienten mit einem hohen Baseline- $\alpha$ -Synuclein-Wert im Verlauf ihrer Erkrankung tendenziell ein schlechteres Ergebnis des Boston Naming Tests haben werden, verglichen mit den Patienten, die einen

niedrigen  $\alpha$ -Synuclein-Wert haben. Beide Tests würden aber grundsätzlich im Verlauf bessere Ergebnisse aufweisen. Dabei wäre die Verbesserung in Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein aber schwächer. Dies verdeutlicht, dass ein Zusammenhang von der Kognition und dem  $\alpha$ -Synuclein im zeitlichen Verlauf möglicherweise existiert. So könnte dies ein Hinweis darauf sein, das gemessene Protein als einen Prognoseparameter der Kognition durch die Testung der Wortfindung und der Objekterkennung nutzen zu können. Leider wurden keine Studien im longitudinalen Design zum Zusammenhang des Proteins mit dem Boston Naming Test gefunden. Es wäre wünschenswert, wenn dies in zukünftigen Studien ergänzt werden würde, um die Eignung des  $\alpha$ -Synucleins als Prognosemarker in diesem Zusammenhang zu untersuchen.

#### 4.2.3.3 globale Kognition: Ergebnisse und Literatur

Im Folgenden wird anhand der aktuellen Daten und der recherchierten Literatur dargelegt, ob das  $\alpha$ -Synuclein als ein Biomarker oder als Prognoseparameter bei einem IPS in Verbindung mit Tests der globalen Kognition genutzt werden kann. Als Tests werden der MMST, der Uhrentest nach Shulman und der PANDA verwendet.

Teil der CERAD-Plus-Testbatterie war der MMST. Dieser ist ein in der Praxis oft angewandter Test zum Screening einer dementiellen Entwicklung (Folstein et al. 1975). Der Uhrentest nach Shulman dient als ein Screening Test für die kognitiven Leistungen und steht ergänzend zum MMST (Shulman 2000). Der PANDA dient als ein globales Screeningverfahren für eine Demenz, das speziell für Parkinson-Patienten entwickelt wurde (Wenzel et al. 2006). Alle globalen Tests ergaben keine signifikanten Zusammenhänge in Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein. Dies scheint ein Zeichen dafür zu sein, dass sich die Übersichtstests zwar für einen groben Überblick einer dementiellen Entwicklung im klinischen Alltag eignen, in der Diagnosefindung im Zusammenhang mit Biomarkern aber ergänzt werden sollten.

Bezüglich des MMST zeigten viele Arbeiten ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem  $\alpha$ -Synuclein im Liquor als möglichen Biomarker (Hong et al. 2010; Hall et al. 2012; Parnetti et al. 2014; Compta et al. 2015; Hall et al. 2016; Mollenhauer et al. 2016) oder als Prognoseparameter (Parnetti et al. 2014; Mollenhauer et al. 2016).

Zum Ergebnis der Nichteignung des  $\alpha$ -Synucleins als einen Prognoseparameter mithilfe des Uhrzeigentests kam ebenfalls eine Studie (Mollenhauer et al. 2016).

Zum PANDA in Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein wurde keine Literatur gefunden. Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen jedoch gegen die Nutzung des PANDA zur Unterstützung einer Diagnosestellung oder einer Vorhersage der Erkrankungsprogression.

Insgesamt erscheint das Ergebnis dieser Arbeit und der gefundenen Literatur plausibel für die Annahme, dass globale Tests zwar für den Überblick des praktischen Arztes einen Hinweis auf eine dementielle Entwicklung geben, aber keine ausführliche neuropsychologische Testung ersetzen können. Weiterhin scheinen sie in einer Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein, als einem Marker für kognitive Auffälligkeiten oder einer Verschlechterung der Kognition, nicht geeignet zu sein.

#### 4.2.3.4 Verbales Lernen und Gedächtnis: Ergebnisse und Literatur

Der kommende Abschnitt konzentriert sich auf die Möglichkeit der Nutzung des  $\alpha$ -Synucleins als einen Biomarker oder als einen Prognoseparameter für eine Verschlechterung der Kognition anhand der Testung von verbalem Lernen und dem Gedächtnis. Dargelegt werden die Ergebnisse der aktuellen Arbeit, im Vergleich zur aktuellen Literatur, die nicht für dessen Eignung sprechen. Da teilweise dieselbe Domäne in den Forschungsarbeiten durch unterschiedliche Tests erfasst wird, werden die sich von den vorliegenden Daten unterscheidende Testverfahren erklärt.

Die Wortliste, der Wortlistenabruf (Wortabruf) und die Intrusionen sind Tests für das verbale Gedächtnis, ebenso wie die Diskriminabilität, die das Wiedererkennen prüft. Der errechnete Wert Savings Wortliste spiegelt die Merkfähigkeit wieder (Pflüger et al. 2003). Insgesamt stehen die Tests für das verbale Lernen und das Gedächtnis und zeigten im Einzelnen keine signifikanten Zusammenhänge mit dem  $\alpha$ -Synuclein. Der Wortabruf lag zwar in einem signifikant nahen Bereich, jedoch zeigte nur der errechnete Wert Savings Wortliste einen inversen, leicht signifikanten Zusammenhang mit dem Liquorprotein als einen Biomarker, der bei einem höheren  $\alpha$ -Synuclein-Wert ein schlechtes Ergebnis im Kontext der gelernten Wortliste und ihrem Abruf zeigte. Die bereits veröffentlichten Studien nutzen zwar andere Tests für das verbale Lernen und Gedächtnis, diese bestehen aber ebenfalls aus Wortlisten und dessen Abruf. Die meisten von ihnen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zum  $\alpha$ -Synuclein als einen Biomarker (Kang 2013; Stewart et al. 2014; Compta et al. 2015; Stav et al. 2015).

Stewart et al. (2014) beobachteten im longitudinalen langjährigen Beobachtungszeitraum von bis zu acht Jahren eine Verschlechterung der Kognition bei einem hohen Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Wert im Wortabruf und im verzögerten Abruf (Stewart et al. 2014). Dieser Zusammenhang konnte von anderen Forschungsgruppen in longitudinalen Studien im Zweijährigen-Follow-up nicht bestätigt werden (Hall et al. 2015; Hall et al. 2016). In einer Arbeit die ebenfalls in einem longitudinalen Studiendesign durchgeführt wurde, gab es ebenso keinen Zusammenhang zum  $\alpha$ -Synuclein als einen Prognoseparameter, in dieser Studie bei neu diagnostizierten Parkinson-

Patienten im zweijährigen Studienverlauf (Mollenhauer et al. 2016). Die betrachteten Studien nutzen für die Testung des Lernens und Gedächtnisses unterschiedliche Messparameter. Die Gemeinsamkeit der Tests ist, dass sie als Aufgabe das Lernen einer Wortliste und das Abrufen dieser haben. Jedoch sind die Listen unterschiedlich lang und die Tests leicht verschieden konzipiert. Nur wenige der recherchierten Studien verwenden denselben Test. So sind sie sowohl mit der vorliegenden Arbeit als auch miteinander nur bedingt vergleichbar. Beispielsweise wird der Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) verwendet, um den Zusammenhang des  $\alpha$ -Synucleins als einen Biomarker für die Kognition eines IPS zu untersuchen (Kang 2013). Bei diesem Test werden zwölf Wörter in drei Durchgängen vorgelesen, die anschließend vom Probanden abgerufen- und zum Ende aus einer Liste mit zwölf zusätzlichen Wörtern wiedererkannt werden sollen (Brandt 1991). Zwei weitere Studien, die den gleichen Zusammenhang untersuchen, nutzen den Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Compta et al. 2015; Stav et al. 2015). In diesem Test sind es fünf Abruf-Durchgänge aus fünfzehn vorgelesenen Wörtern, die anschließend mit 15 weiter hinzugefügten Wörtern wiedererkannt werden sollen (Tierney et al. 1994). Für die Untersuchung des  $\alpha$ -Synucleins als einen möglichen Prognoseparameter, wurde in einer Studie der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) gewählt (Mollenhauer et al. 2016). In diesem Test werden 15 Wörter vorgelesen, die anschließend wiedergegeben- und aus einem Zusammenschluss mit 15 Distraktoren wiedererkannt werden sollen, jedoch mit erschwerten Testbedingungen durch eine nach dem ersten Durchgang hinzugefügten Ablenkliste (Ptok et al. 2005). Weitere longitudinale Studien ohne signifikante Zusammenhänge zwischen dem  $\alpha$ -Synuclein, verbalem Lernen und dem Gedächtnis nutzen Item eins bis drei aus der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS), bei welcher die Wortliste aus zehn vorgelesenen Wörtern besteht, die in drei Durchgängen gelernt und abgerufen wird (Kueper et al. 2018). Die Studie, die einen signifikanten Zusammenhang von der betrachteten Domäne und dem  $\alpha$ -Synuclein im Liquor als einen Prognoseparameter beobachtet hat, nutzte den Selective Reminding Test (SRT), der im Unterschied zum Konzept einer Wortliste und ihrem späteren Abruf nur die Wörter abrufen, die falsch genannt oder erinnert wurden, was ein selektiveres Lernen ermöglicht (Merten 2005).

Wie an der Erläuterung der verschiedenen Tests ersichtlich, sind sie zwar ähnlich zueinander und haben das gemeinsame Ziel das verbale Lernen und Gedächtnis zu prüfen, unterscheiden sich jedoch untereinander. Etwas Variables lässt sich nur eingeschränkt miteinander vergleichen. So liegt der Gedanke nahe, dass es das Ziel weiterer Untersuchungen sein sollte, sich möglichst auf einen Test zu einigen, damit die Aussagen von großen und kleinen Arbeiten vergleichbarer und aussagekräftiger werden können. Insgesamt scheint es plausibel zu sein, dass das  $\alpha$ -

Synuclein in Verbindung mit dem verbalen Lernen und dem Gedächtnis kein geeigneter Bio- oder Prognosemarker ist. Allerdings könnten der errechnete signifikante Wert dieser Arbeit, der im signifikant nahen Bereich liegende Wert des verzögerten Abrufs und die Ergebnisse der sehr langandauernden longitudinalen Studie möglicherweise einen Anreiz für weitere, größere Studien bieten, die insbesondere mehr als zwei Jahre andauern sollten.

#### 4.2.3.5 Visuokonstruktion und das nonverbale Gedächtnis: Ergebnisse und Literatur

Die folgende Darlegung konzentriert sich auf die Visuokonstruktion und das nonverbale Gedächtnis als kognitive Domänen. Es wird anhand der aktuellen Arbeit dargelegt, dass  $\alpha$ -Synuclein als ein Biomarker und als ein Prognoseparameter für diese Domäne nicht geeignet ist. Dies wird anhand aktueller Literatur diskutiert. Die in den verschiedenen Studien eingesetzten Testverfahren werden erklärt.

Die Visuokonstruktion und das nonverbale Gedächtnis wird in der CERAD-Testbatterie durch das Zeichnen und das Wiedergeben von geometrischen Figuren geprüft und mit dem errechneten Wert Savings Figures ergänzt (Pflüger et al. 2003). Nicht viele Studien nutzen die Testung der Visuokonstruktion als einen Kognitionsparameter. Ein ausgeprägter Tremor als Symptom bei Parkinson-Patienten könnte eine Ursache dafür sein, denn das Zeichnen der Figuren wird durch die motorische Einschränkung erschwert und könnte möglicherweise das Ergebnis verfälschen. Die vorliegenden Daten ergaben zu diesem Abschnitt der Testung keine signifikanten Verbindungen mit dem  $\alpha$ -Synuclein als einen Biomarker oder einen Prognoseparameter. Eine Studie kam zu demselben Ergebnis bezüglich der Visuokonstruktion mit Hilfe des Ray Complex Figure Test (Stav et al. 2015). Bei diesem Test wird eine komplexe einzelne Figur abgezeichnet und anschließend aus dem Gedächtnis wiedergegeben (Deckersbach et al. 2000). Nur eine Querschnittsstudie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Liquorparameter als einen Biomarker und der Visuokonstruktion feststellen (Compta et al. 2015). Allerdings unterscheidet sich der verwendete Test von den bereits beschriebenen. Bei der Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) ist es die Aufgabe der Probanden nicht selbst zu zeichnen, sondern aus gezeigten Silhouetten, die gegebenenfalls aus anderen Perspektiven gezeigt werden, die richtigen Gegenstände zu erkennen (Rapport et al. 1998; Weber et al. 2004). Dieser Test umgeht zwar die möglich aufkommende Problematik, die mit einem ausgeprägten Tremor und dem Zeichnen einhergehen kann, testet die kognitiven Domänen aber auf eine andere Art. Dadurch werden die Ergebnisse unterschiedlicher Forschungsgruppen eingeschränkter miteinander vergleichbar.

Zur Nutzung des  $\alpha$ -Synucleins als einen Prognoseparameter hatten Stewart et al. (2014) keine signifikanten Zusammenhänge feststellen können, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt. Dazu nutzten sie den Symbol Digit Modalities Test (SDMT), der nicht nur die visuokonstruktiven Fähigkeiten untersucht, sondern ein Kombinationstest zur Detektion der visuellen Erfassung, der Aufmerksamkeit und der kognitiven Geschwindigkeit ist (Sheridan et al. 2006). So ist auch dieser, aufgrund einer anderen Testungsart, nur bedingt mit den Testungen dieser Arbeit vergleichbar. Dasselbe Forschungsteam stellte signifikante Zusammenhänge zwischen erhöhten Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Werten im Krankheitsverlauf und schlechteren Testergebnissen des New Dot Test fest (Stewart et al. 2014). Dieser Test dient der Überprüfung des figuralen Gedächtnisses, indem gezeigte Punkte aus dem Gedächtnis wiedergegeben werden sollen (Bollini et al. 2000).

Insgesamt kann man zu dieser Domäne wiederholt zusammenfassen, dass die Ergebnisse unterschiedlicher Arbeiten durch Nutzung von unterschiedlichen Tests erschwert werden. Wenn dieser Aspekt außer Acht gelassen wird, so scheint die Visuokonstruktion in Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein im Liquor kein geeigneter Messparameter zu sein.

#### **4.2.3.6 Exekutivfunktionen und psychomotorische Geschwindigkeit: Ergebnisse und Literatur**

Das Liquor- $\alpha$ -Synuclein in Verbindung mit den Exekutivfunktionen als ein Prognoseparameter für die Kognition des IPS zu nutzen, scheint anhand der aktuellen Studie geeignet zu sein. Dies wird im folgenden Abschnitt näher erläutert. Als ein Biomarker scheint der Liquorparameter nicht geeignet zu sein. Die Ergebnisse werden anhand recherchierter Literatur kritisch hinterfragt.

Oft wurde festgestellt, dass Parkinson-Patienten ein Defizit in der Aufmerksamkeit und den Exekutivfunktionen aufweisen (Emre et al. 2007). Zwei Studien stellten fest, dass die Einschränkungen in den Exekutivfunktionen eine Demenz bei einem IPS vorhersagen könnten (Mahieux et al. 1998; Janvin et al. 2005). So erscheint es wichtig, diese zu testen und die Ergebnisse auf das  $\alpha$ -Synuclein zu beziehen. Durch das Verwenden der erweiterten CERAD-Testbatterie ist dieser Aspekt untersucht worden. Die hier verwendete CERAD-Plus-Testbatterie beinhaltet drei Tests zur Überprüfung der Exekutivfunktionen, die zum Einsatz gekommen sind. Diese bestanden aus einem Test der phonematischen Flüssigkeit und den beiden Teilen des Trail Making Tests. Der TMT A und TMT B spiegeln zusammen mit der phonematischen Flüssigkeit der CERAD-Plus-Testbatterie die Exekutivfunktionen des Gedächtnisses und das Arbeitstempo wieder (Schmid et al. 2014). Der Quotient aus Teil B und A und zeigt, ob der Patient

eher im ersten oder zweiten Teil Schwächen aufzeigt ( $< 2$  eher Teil A,  $> 3$  eher Teil B) (Corrigan und Hinkeldey 1987). Diese Arbeit zeigte keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der phonematischen Flüssigkeit oder dem TMT-Quotienten und dem  $\alpha$ -Synuclein als Bio- oder Prognosemarker. Ebenso scheinen der TMT A und der TMT B keine geeigneten Parameter in Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein als einem Biomarker zu sein. Zwei Querschnittstudien, die ebenfalls den TMT verwendeten, stellen keinen Zusammenhang zwischen dem gemessenen Liquorparameter und den Exekutivfunktion fest, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit deckt (Buddhala et al. 2015; Stav et al. 2015). Mollenhauer et al. (2016) finden, mit den vorliegenden Ergebnissen in Übereinkunft, keine signifikanten Zusammenhänge innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zwei Jahren bei dem Quotienten zwischen Trail Making Test B/A. Hall et al. (2016) überprüften die Exekutivfunktionen anhand der phonematischen Flüssigkeit und stellten ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge fest.

Bei der Betrachtung des  $\alpha$ -Synucleins als einen Prognosemarker bezüglich des TMT A und des TMT B ist der mögliche Nutzen allerdings vielversprechend. Die Verschlechterung der kognitiven Geschwindigkeit in Verbindung mit einem erhöhten Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Wert, der in diesem Zusammenhang als ein Prognoseparameter dienen würde, deckt sich mit dem Ergebnis einer longitudinalen Studie (Hall et al. 2015). Hier nutzt das Studienteam allerdings den AQT (A Quick Test For Cognitive Speed), der die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit durch das Vorlesen von Farben, Formen und der Kombination dieser misst (Andersson et al. 2007).

Insgesamt gleicht das Ergebnis dieser Arbeit den Ergebnissen der recherchierten Literatur. Daher scheint es unwahrscheinlich, dass das  $\alpha$ -Synuclein für diese kognitive Domäne als ein Biomarker geeignet ist. Allerdings sprechen die gefundenen Ergebnisse dafür, dass die Exekutivfunktion und die motorische Geschwindigkeit in Verbindung mit dem Liquorparameter als ein Prognosemarker geeignet sein könnten. Die Datenlage mittels longitudinaler Studien ist aber noch nicht ausreichend. Die Nutzung unterschiedlicher Tests erschwert außerdem die Vergleichbarkeit.

#### 4.2.4 $\alpha$ -Synuclein im Liquor und die depressive Symptomatik

Der folgende Abschnitt legt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Diskussion mit der Literatur bezüglich des  $\alpha$ -Synucleins und der depressiven Symptomatik bei einem IPS dar. Anhand der aktuellen Ergebnisse scheint das  $\alpha$ -Synuclein im Liquor in Verbindung mit einer depressiven Symptomatik für eine Verschlechterung dieser zu stehen, obwohl sich die Stimmungslage insgesamt mit der Zeit verbessert.

Eine mögliche depressive Stimmungslage der Patienten wurde mit dem BDI-v (Schmitt und Maes 2000) erfasst. Dabei ergaben sich die signifikantesten Ergebnisse dieser Arbeit. Diese zeigten eine Verbesserung der Stimmung und die damit verbundene geringere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Depression mit der Zeit ( $p \leq 0,0001$ ).

Als ein Prognoseparameter spricht ein hohes  $\alpha$ -Synuclein für eine Verschlechterung der Stimmung und möglicherweise die Entwicklung einer Depression über die Zeit. Als Biomarker ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem  $\alpha$ -Synuclein und der Stimmungslage herstellen.

So könnte der Schluss gezogen werden, dass bei Einbußen der kognitiven Eigenschaften und damit der Zunahme einer dementiellen Entwicklung sich die Stimmungslage der Patienten verbessert und keine depressiven Zustände feststellbar werden. Allerdings zeigten die vorhandenen Ergebnisse, dass  $\alpha$ -Synuclein möglicherweise als ein Indikator für die Entwicklung einer Depression im zeitlichen Verlauf stehen könnte. Dies würde bedeuten, dass das Protein möglicherweise als ein Prognoseparameter der Depression genutzt werden könnte.

Mollenhauer et al. (2016) stellten ebenfalls eine Verbesserung der Depressionsskala über einen Zeitraum von zwei Jahren bei kürzlich diagnostizierten Parkinson-Patienten fest. Dabei fand sich allerdings kein Zusammenhang mit dem  $\alpha$ -Synuclein (Mollenhauer et al. 2016). Möglicherweise tritt dieser erst im längeren Krankheitsverlauf auf und bedarf dahingehend weiterer longitudinaler Untersuchungen.

#### 4.2.5 $\alpha$ -Synuclein im Liquor und der Krankheitsverlauf

Das kommende Unterkapitel stellt die Ergebnisse für den Krankheitsverlauf im Zusammenhang mit aktueller Literatur dar.

Dabei wird insbesondere das Ergebnis der aktuellen Arbeit diskutiert, welches für die Eignung des  $\alpha$ -Synucleins als einen Prognoseparameter für die Verschlechterung des Krankheitsverlaufs spricht.



Der Krankheitsverlauf im Zusammenhang mit dem  $\alpha$ -Synuclein wird anhand gängiger klinischer Tests vollzogen. Der UPDRS (Fahn et al. 1987) und die H+Y Skala (1967) sind besonders geeignete und im klinischen Alltag oft genutzte Parameter.

In Bezug auf den UPDRS konnten im Rahmen dieser Arbeit keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden, was im Einklang mit der aktuellen Literatur steht (Stewart et al. 2014; van Dijk et al. 2014). Das bereits zuvor erwähnte Review von Parnetti et al. (2016) analysierte 23 Publikationen, von denen sieben den UPDRS im Zusammenhang mit dem  $\alpha$ -Synuclein als einen Biomarker untersuchten. Nur eine Publikation veröffentlichte signifikant niedrige Liquor- $\alpha$ -Synuclein-Werte mit einer schweren Krankheitssymptomatik anhand des UPDRS (Kang 2013).

Das Ergebnis dieser Arbeit deckt sich mit zwei weiteren Studien und scheint die Hypothese zu bekräftigen, dass das gemessene Liquorprotein nicht als ein Prognoseparameter in Verbindung mit dem UPDRS geeignet zu sein scheint (Shi et al. 2011; Stewart et al. 2014). Eine Arbeit allerdings fand eine positive Korrelation zwischen dem  $\alpha$ -Synuclein als einen Prognosemarker und dem UPDRS (Hall et al. 2015). Diese Studie hatte, ebenso wie die vorliegende, einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren, aber mit 42 Patienten fast doppelt so viele Teilnehmer. Ein Jahr später fand dasselbe Forschungsteam in einer Kohorte von 63 Teilnehmern keine Zusammenhänge zwischen dem  $\alpha$ -Synuclein als Progressionsmarker und dem UPDRS (Hall et al. 2016). Eine aktuelle Studie im longitudinalen Design mit einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren und 376 Patienten fand ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge (Mollenhauer et al. 2019c).

In Zusammenschau der dargestellten Ergebnisse und der Literaturvergleiche ist es wenig wahrscheinlich, dass sich das  $\alpha$ -Synuclein als ein Bio- oder Prognosemarker anhand des UPDRS für die Krankheitsschwere und die Erkrankungsprogression eines IPS eignet. Allerdings wurde festgestellt, dass sich in dem UPDRS eine Verschlechterung um aufgerundet zwei Punkte innerhalb von vier Jahren ergibt (Mollenhauer et al. 2019b). Dies legt die Vermutung nahe, dass der Zusammenhang zwischen UPDRS und dem  $\alpha$ -Synuclein als Prognoseparameter in einem längeren Zeitraum untersucht werden sollte, um möglicherweise bestehende, longitudinale Zusammenhänge zu beobachten.

Die H+Y Skala ist ein weiterer Parameter für die Krankheitsschwere und die Verlaufsbeobachtung einer Krankheitsprogression (1967). Die vorliegenden Ergebnisse zeigten keinen Zusammenhang vom  $\alpha$ -Synuclein als Biomarker und der genannten Skala. Weitere Arbeiten kamen ebenfalls zu diesem Ergebnis (Hong et al. 2010; Shi et al. 2011; Hall et al. 2012; Parnetti et al. 2014; van Dijk et al. 2014; Compta et al. 2015). Zwei Studien allerdings beobachteten eine

negative Korrelation zwischen dem  $\alpha$ -Synuclein und der H+Y Skala (Tokuda et al. 2006; Kang 2013). Dabei untersuchte eine der beiden Studien, im Querschnittsdesign, unbehandelte Patienten die auf der Skala höchstens die zweite Stufe hatten (Kang 2013). Dies ist ein Unterschied zu der aktuellen Arbeit, die bereits unter Therapie stehende Patienten eingeschlossen hatte. Ein weiterer Unterschied sind höhere, bis Stadium vier reichende Werte der Patienten auf der H+Y Skala.

So lässt sich zusammenfassen, dass die meisten Studien keinen Zusammenhang zwischen dem UPDRS und dem Liquor- $\alpha$ -Synuclein als einen Biomarker sehen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Nun gilt zu erläutern, ob das  $\alpha$ -Synuclein als ein Prognoseparameter mittels der Erhebung der H+Y Skala genutzt werden kann.

Um vom Stadium 1 auf das Stadium 2 der Skala zu kommen, bedarf es laut einer Studie ungefähr zwei Jahre, ebenso um vom Stadium 2,5 auf 3, 3 auf 4 oder Stadium 4 auf ein Stadium 5 zu kommen, bei dem Erkrankungsfortschritt vom Stadium 2 auf 2,5 seien es ungefähr fünf Jahre (Zhao et al. 2010). Dies bedeutet, dass die vorliegende Arbeit im ersten Bereich den Hauptbeobachtungszeitpunkt hat. In diesem deuten die Ergebnisse darauf hin, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem  $\alpha$ -Synuclein als Progressionsmarker und der H+Y Skala besteht. Zum selben Schluss kommt eine recherchierte Arbeit im zweijährigen longitudinalen Design (Hall et al. 2015), die allerdings in einer späteren Studie, mit einer größeren Kohorte, keinen Zusammenhang mehr sieht (Hall et al. 2016). Weitere Arbeiten sehen im  $\alpha$ -Synuclein ebenfalls keinen geeigneten Prognoseparameter im Zusammenhang mit der H+Y Skala (Shi et al. 2011; Stewart et al. 2014).

In Betrachtung der Ergebnisse der aktuellen Arbeit ist es möglich, dass das  $\alpha$ -Synuclein in Verbindung mit der H+Y Skala ein geeigneter Prognoseparameter für eine Krankheitsprogression ist. Es sollte aber betont werden, dass die Studienlage in diesem Fall nicht eindeutig ist. Sowohl der UPDRS als auch die H+Y Skala sollten bezüglich des  $\alpha$ -Synucleins als einen Bio- und Prognosemarker in größeren Kohorten im longitudinalen Design von mindestens vier Jahren validiert werden.

#### 4.2.6 Liquor- $\alpha$ -Synuclein: Biomarker/Prognosemarker?

Tabelle 25: Liquor- $\alpha$ -Synuclein als Bio-/Prognosemarker: CERAD-Plus-Testbatterie

Test	Kognition	Biomarker $\alpha$ -Synuclein	Prognosemarker $\alpha$ -Synuclein
<b>Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'</b>	Semantisches Gedächtnis, verbale Wortflüssigkeit	<b>ja</b>	Nein (nicht abschließend geklärt, denn bei Auf- rundung $p=0,05$ )
<b>Boston Naming Test</b>	Wortfindung, Objekterkennung	Nein	<b>ja</b>
<b>Mini Mental Status</b>	Globale Kognition	Nein	Nein
<b>Wortliste Lernen</b>	Verbales Gedächtnis	Nein	Nein
<b>Figuren Abzeichnen</b>	Visuokonstruktion	Nein	Nein
<b>Wortliste Abrufen</b>	Verbales Gedächtnis	Nein	Nein
<b>Wortliste Wiedererkennen</b>	Verbales Gedächtnis	Nein	Nein
<b>Figuren Abrufen</b>	Nonverbales Gedächtnis	Nein	Nein
<b>Trail Making Test A</b>	Psychomotorische Geschwindigkeit	Nein	<b>Ja</b>
<b>Trail Making Test B</b>	Exekutive Funktionen	Nein	<b>Ja</b>
<b>Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter</b>	Wortflüssigkeit	Nein	Nein
<i><b>Errechnete Werte:</b></i>			
<b>Savings Wortliste</b>	Gedächtnisleistung (relativ)	<b>Ja</b>	Nein
<b>Savings Figuren</b>	Gedächtnisleistung (relativ)	Nein	Nein
<b>Trail Making Test B/A</b>	Vergleich von Teil A und B zueinander	Nein	Nein

Tabelle 26:  $\alpha$ -Synuclein im Liquor als Bio-/Prognosemarker: Krankheitsverlauf und Stimmungslage

<b>Test</b>	<b>Biomarker <math>\alpha</math>-Synuclein</b>	<b>Prognosemarker <math>\alpha</math>-Synuclein</b>
<b>UPDRS</b>	Nein	Nein
<b>H+Y</b>	Nein	<b>Ja</b>
<b>BDI-v</b>	Nein	<b>Ja</b>

Tabelle 25 und Tabelle 26 fassen die Ergebnisse dieser Arbeit vereinfacht zusammen. Sie beurteilen die Eignung des  $\alpha$ -Synucleins im Liquor als einen möglichen Biomarker und/oder Prognosemarker. So kann angenommen werden, dass das  $\alpha$ -Synuclein im Liquor als ein Biomarker für die Kognition genutzt werden kann, indem die semantische Flüssigkeit und das Lernen mit dem Gedächtnis zueinander (Savings Wortliste) getestet werden. Dabei ist bei einem hohen Wert des  $\alpha$ -Synucleins ein schlechtes Testergebnis beobachtbar. So scheint der gemessene Parameter im Liquor in dieser Arbeit als ein Biomarker für die Kognition bezüglich dieser kognitiven Eigenschaften geeignet zu sein.

Als ein Prognoseparameter eignet sich das  $\alpha$ -Synuclein ebenfalls, indem die Exekutivfunktionen, die psychomotorische Geschwindigkeit und das Benennen getestet werden.

Bezogen auf die zeitliche Komponente und damit auf den Aspekt des  $\alpha$ -Synucleins als einen Prognosemarker, waren eine Verschlechterung der Testwerte in den Exekutivfunktionen und dem Benennen signifikant mit einem erhöhten  $\alpha$ -Synuclein-Wert in Zusammenhang stehend.

Insbesondere die Ergebnisse der Exekutivfunktionstests wirken vielversprechend. Diese werden bei einem IPS als eine auffällige kognitive Domäne zusammen mit der Aufmerksamkeit, dem Gedächtnis und der Visuokonstruktion betrachtet (Emre et al. 2007). In der Literatur sah eine Studie ebenfalls einen möglichen Einsatz von  $\alpha$ -Synuclein als einen Biomarker bezüglich der Kognition (Compta et al. 2015). Ebenso hatten andere Studienteams die Ansicht, das  $\alpha$ -Synuclein als einen Prognoseparameter bezüglich der Kognition nutzen zu können (Stewart et al. 2014; Hall et al. 2015). Die einzelnen Domänen und Tests wurden in vorhergegangenen Abschnitten aufgeführt. Als ein Prognoseparameter für einen schweren Krankheitsverlauf eignet sich das  $\alpha$ -Synuclein anhand dieser Ergebnisse nur mit der H+Y Skala, nicht aber mit dem UPDRS. Für die Erkennung einer tendenziell schlechteren Stimmungslage oder der Entwicklung einer Depression scheint das  $\alpha$ -Synuclein ebenfalls als ein Prognoseparameter geeignet zu sein.

Die untersuchten Ergebnisse zeigten immer höhere Werte des  $\alpha$ -Synucleins mit einem schlechteren Ergebnis der Tests. Es muss an dieser Stelle aber betont werden, dass das Eignen des Bio- und Prognosemarkers aufgrund der explorativen kleinen Studiengröße nur eingeschränkt beurteilt werden kann. Die Studienlage hierzu ist wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben eher heterogen. So sollten die Ergebnisse dieser Arbeit reevaluiert und an größeren Kohorten beobachtet und überprüft werden. Somit sei an dieser Stelle nochmal darauf hingewiesen, dass die praktische Anwendung des  $\alpha$ -Synucleins als Bio- oder Prognosemarker in Verbindung mit den vorliegenden Ergebnissen und der aktuellen Literatur nicht abschließend geklärt werden kann. Um die Ergebnisse zukünftiger Studien zu optimieren, sollten zwei Gruppen von dementen als auch nicht dementen Parkinson-Patienten gebildet und mit gesunden Kontrollen als eine randomisierte-kontrollierte Studie in einem longitudinalen Design verglichen werden. Zusätzlich wäre es wünschenswert, sich auf eine neuropsychologische Testung zugunsten einer besseren Vergleichbarkeit zu einigen. Die CERAD-Plus-Testbatterie scheint dafür eine geeignete Ausgangsbasis zu sein und bildet aufgrund von aufeinander abgestimmten Tests und der Zeitökonomie eine Stärke dieser Arbeit. Eine zusammenhängende Testung wie die CERAD-Plus-Testbatterie ist für die weitere Validierung empfehlenswert, da sie sich ergänzt, aufeinander aufgebaut ist und einen guten Überblick aller kognitiven Domänen schafft. In Zukunft könnten auch Gesamtwerte der CERAD-Plus-Testbatterie in den Überblick miteinfließen, die bereits in verschiedenen Studien an Alzheimer Patienten getestet wurden (Chandler et al. 2005; Ehrensperger et al. 2010; Rossetti et al. 2010). Dieser Gesamtscore könnte statistisch ein wichtiger Teil des Gesamtbildes sowohl bei kleinen als auch bei großen Untersuchungsgruppen werden.

## 5 Zusammenfassung

Eine Bradykinese, ein Tremor und ein Rigor sind klinische Hauptmerkmale der Diagnosekriterien der Movement Disorder Society, nach denen ein Idiopathisches Parkinson Syndrom von erfahrenen Ärzten diagnostiziert wird.

Einen diagnosestützenden Biomarker im Liquor oder Blut gibt es bisher nicht. So wird die Diagnose schon seit dem Erstbeschreiber James Parkinson rein klinisch gestellt.

Das Idiopathische Parkinson Syndrom ist eine Erkrankung die zu den Synucleinopathien gehört, welche als gemeinsames Merkmal das Vorhandensein von Lewy-Körperchen mit dem  $\alpha$ -Synuclein als Hauptbestandteil haben. Ein Modell erklärt die Pathogenese der Erkrankung durch eine Ablagerung von fehlgefaltetem  $\alpha$ -Synuclein. In diesem Zusammenhang liegt die Hypothese nahe, dass das  $\alpha$ -Synuclein als ein möglicher Biomarker und ein Prognosemarker dienen kann. Diesen Zusammenhang in Bezug auf die Kognition, den Krankheitsverlauf und die depressive Stimmungslage näher zu betrachten war das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Die Kognition wurde im longitudinalen Studiendesign in einem Zeitraum von zwei Jahren mittels für die Studie zusammengestellten neuropsychologischen Testungen festgehalten. Der Hauptbestandteil war die deutsche Ausgabe der Consortium To Establish A Registry for Alzheimer's Disease-Testbatterie, die auch bei Patienten mit einem Idiopathischen Parkinson Syndrom bereits erfolgreich eingesetzt wurde. Der Krankheitsverlauf wurde sowohl mittels der Unified Parkinson's Disease Rating Scale als auch mittels der Hoehn und Yahr Skala bestimmt. Ergänzt wurden die Testungen durch das Vereinfachte Beck-Depressions-Inventar.

Die Messung des  $\alpha$ -Synucleins erfolgte mit einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay. Anschließend wurden die erhaltenen Ergebnisse statistisch mit den kognitiven Testungen, den Skalen des Krankheitsverlaufs und dem Depressionstest in einem gemischten Modell für lineare Regression miteinander in Verbindung geführt. Durch diese Vorgehensweise konnte eine Aussage über den Zusammenhang zwischen  $\alpha$ -Synuclein und den Tests gemacht werden. Damit war festzustellen, ob das Protein als Biomarker in Frage kommt.

Ebenso wurde der Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Einfluss des  $\alpha$ -Synucleins bei Baseline und dem jeweiligen Test oder der Skala untersucht. Diese Verbindung sollte die Funktion des Proteins zur Eignung als Prognoseparameter klären.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass das  $\alpha$ -Synuclein als ein Biomarker für Kognition geeignet ist, wenn das semantische Gedächtnis und das verbale Lernen in Verbindung mit dem Gedächtnis getestet werden. Diese Domänen der Consortium To Establish A Registry For Alzheimer's Disease-Plus-Testbatterie wurden mittels der Benennung von Tieren und einem errechneten Wert aus den Untertests der Wortliste und dem Wortlistenabruf in Verbindung mit dem

gemessenen  $\alpha$ -Synuclein als signifikant getestet. Dabei waren höhere Baseline  $\alpha$ -Synuclein-Werte im Liquor mit schlechteren Testergebnissen einhergehend.

Die erhobenen Daten lassen ebenfalls die Vermutung zu, dass das  $\alpha$ -Synuclein als ein Prognoseparameter für die Kognition und den Krankheitsverlauf geeignet ist. Dabei dienen die Tests für die Exekutivfunktionen, die psychomotorische Geschwindigkeit und das Benennen als vielversprechend für eine Verschlechterung der Kognition in Verbindung mit dem  $\alpha$ -Synuclein als einen Prognosemarker. Diese Domänen zeigten in der statistischen Auswertung signifikante Zusammenhänge in der Verbindung mit dem Marker im Liquor und der involvierten Zeitkomponente. Ein hoher Messwert des  $\alpha$ -Synucleins im Liquor bei Baseline würde für die Verschlechterung der Kognition anhand dieser Tests sprechen.

Bezüglich der Krankheitsprogression könnte anhand der Ergebnisse die Hoehn und Yahr Skala verwendet werden. Im gemischten Modell für lineare Regression zeigten sich höhere Baseline- $\alpha$ -Synuclein-Werte mit einer Verschlechterung der Skala im Zeitverlauf.

Für eine Prognose der depressiven Stimmungslage kann ein erhöhtes Liquor- $\alpha$ -Synuclein möglicherweise ebenfalls dienen. Dieses zeigte sich im statistischen Modell im Zusammenhang zwischen hohen  $\alpha$ -Synuclein-Werten und schlechtem Ergebnis des Vereinfachten Beck-Depressions-Inventars.

Die Literatur bezüglich des  $\alpha$ -Synucleins im Liquor und der Kognition ist spärlich und heterogen. Es gibt weder einheitliche kognitive Testungen noch eine einheitliche Messung des Liquorparameters. So werden die Literaturvergleiche erschwert und möglicherweise der Forschungsfortschritt verlangsamt.

Zusammenfassend ist das Liquor- $\alpha$ -Synuclein in Anlehnung an die vorliegenden Ergebnisse ein vielversprechender Bio- und Progressionsmarker für eine Verschlechterung der Kognition, des Krankheitsverlaufs und der depressiven Stimmung bei einem Idiopathischen Parkinson Syndrom. Der klinische Nutzen sollte aber unbedingt in größeren Studien, im longitudinalen Design beurteilt und reevaluiert werden. Insgesamt sollte das gemeinsame Ziel unterschiedlicher Studien sein, sich besser untereinander vergleichen zu können, um letztendlich einen Fortschritt zu erzielen. Dazu würde sich beispielsweise die Consortium To Establish A Registry For Alzheimer's Disease-Plus-Testbatterie als ein gemeinsames kognitives Messinstrument in der Verbindung mit einer einheitlichen  $\alpha$ -Synuclein-Messmethode anbieten. Ein Fortschritt in der Diagnostik und ein besseres Verständnis der Erkrankung dienen letztendlich der Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten und damit einer Verbesserung des Alltags und der Lebensqualität der Betroffenen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aarsland D, Kurz MW (2010): The Epidemiology of Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Brain Pathol* 20, 633–639
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P (2001): Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. *Neurology* 56, 730–736
- Aebi C: Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP - Eine Multi-Center Studie. Med. Diss. Basel 2002
- Andersson M, Wiig EH, Minthon L, Londos E (2007): A Quick Test for Cognitive Speed: A Measure of Cognitive Speed in Dementia With Lewy Bodies. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 22, 313–318
- Barth S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J (2005): Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73, 568–576
- Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S (2015): Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Softw* 67, 1–51
- Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961): An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 4, 561–571
- Benskey MJ, Perez RG, Manfredsson FP (2016): The contribution of alpha synuclein to neuronal survival and function – Implications for Parkinson's disease. *J Neurochem* 137, 331–359
- Bollini AM, Arnold MC, Keefe RSE (2000): Test–Retest Reliability of the Dot Test of Visuospatial Working Memory in Patients with Schizophrenia and Controls. *Schizophr Res* 45, 169–173
- Bötzel K, Tronnier V, Gasser T (2014): The Differential Diagnosis and Treatment of Tremor. *Dtsch Arztebl* 111, 225–236
- Brandt J (1991): The hopkins verbal learning test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *Clin Neuropsychol* 5, 125–142
- Brás IC, Dominguez-Meijide A, Gerhardt E, Koss D, Lázaro DF, Santos PI, Vasili E, Xylaki M, Outeiro TF (2020): Synucleinopathies: Where we are and where we need to go. *J Neurochem* 153, 433–454
- Buddhala C, Campbell MC, Perlmutter JS, Kotzbauer PT (2015): Correlation between decreased CSF  $\alpha$ -synuclein and A $\beta$ 1–42 in Parkinson disease. *Neurobiol Aging* 36, 476–484



- Calamia M, Markon K, Tranel D (2012): Scoring Higher the Second Time Around: Meta-Analyses of Practice Effects in Neuropsychological Assessment. *Clin Neuropsychol* 26, 543–570
- Camargo CHF, Bronzini A, Tolentino E de S, Medyk C, Schultz-Pereira GL (2018): Can the CERAD neuropsychological battery be used to assess cognitive impairment in Parkinson's disease? *Arq Neuropsiquiatr* 76, 145–149
- Chandler MJ, Lacritz LH, Hynan LS, Barnard HD, Allen G, Deschner M, Weiner MF, Cullum CM (2005): A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology* 65, 102–106
- Compta Y, Valente T, Saura J, Segura B, Iranzo Á, Serradell M, Junqué C, Tolosa E, Valldeoriola F, Muñoz E, et al. (2015): Correlates of cerebrospinal fluid levels of oligomeric and total- $\alpha$ -synuclein in premotor, motor and dementia stages of Parkinson's disease. *J Neurol* 262, 294–306
- Cooper DB, Epker M, Lacritz L, Weiner M, Rosenberg RN, Honig L, Cullum CM (2001): Effects of Practice on Category Fluency in Alzheimers Disease. *Clin Neuropsychol* 15, 125–128
- Corrigan JD, Hinkeldey NS (1987): Relationships between Parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol* 43, 402–409
- Cummings JL (1986): Subcortical Dementia: Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Pathophysiology. *Br J Psychiatry* 149, 682–697
- Deckersbach T, Savage CR, Henin A, Mataix-Cols D, Otto MW, Wilhelm S, Rauch SL, Baer L, Jenike MA (2000): Reliability and Validity of a Scoring System for Measuring Organizational Approach in the Complex Figure Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 22, 640–648
- Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, Ansha MG, Brayne C, Choi J-YJ, Collado-Mateo D, et al. (2018): Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 17, 939–953
- Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, et al. (2007): Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 22, 2314–2324
- Duller C: Einführung in die nichtparametrische Statistik mit SAS, R und SPSS: Ein anwendungsorientiertes Lehr- und Arbeitsbuch. 2. Auflage; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2018
- Ehrensperger MM, Berres M, Taylor KI, Monsch AU (2010): Early detection of Alzheimer's disease with a total score of the German CERAD. *J Int Neuropsychol Soc* 16, 910–920

- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, et al. (2007): Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22, 1689–1707
- Erkkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD (2018): Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10, a033118
- Ewers M, Buerger K, Teipel SJ, Scheltens P, Schroder J, Zinkowski RP, Bouwman FH, Schonknecht P, Schoonenboom NSM, Andreasen N, et al. (2007): Multicenter assessment of CSF-phosphorylated tau for the prediction of conversion of MCI. *Neurology* 69, 2205–2212
- Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee (1987): Unified Parkinson's disease rating scale. IN: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M et al. (eds). *Recent developments in Parkinson's disease II*. New York, NY: Macmillan Healthcare Information, 153–163
- Fayyad M, Salim S, Majbour N, Erskine D, Stoops E, Mollenhauer B, El-Agnaf OMA (2019): Parkinson's disease biomarkers based on  $\alpha$ -synuclein. *J Neurochem* 150, 626–636
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): Mini-mental state. *J Psychiatr Res* 12, 189–198
- Franzen MD, Haut MW, Rankin E, Keefover R (1995): Empirical comparison of alternate forms of the Boston Naming Test. *Clin Neuropsychol* 9, 225–229
- Gao L, Tang H, Nie K, Wang Limin, Zhao J, Gan R, Huang J, Zhu R, Feng S, Duan Z, et al. (2015): Cerebrospinal fluid alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neurosci* 125, 645–654
- Gilman S, Wenning GK (2008): Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71, 670–676
- Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H (2013): 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 9, 13–24
- Goetz CG (2011): The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1, a008862
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT (2003): The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord* 18, 738–750
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, et al. (2004): Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Mov Disord* 19, 1020–1028
- Green AJE (2002): Cerebrospinal fluid brain-derived proteins in the diagnosis of Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 28, 427–440

- Hall S, Öhrfelt A, Constantinescu R, Andreasson U, Surova Y, Bostrom F, Nilsson C, Widner H, Decraemer H, Nägga K, et al. (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, 1445–1452
- Hall S, Surova Y, Öhrfelt A, Zetterberg H, Lindqvist D, Hansson O (2015): CSF biomarkers and clinical progression of Parkinson disease. *Neurology* 84, 57–63
- Hall S, Surova Y, Öhrfelt A, Blennow K, Zetterberg H, Hansson O (2016): Longitudinal Measurements of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 31, 898–905
- Hoehn M, Yahr M (1967): Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 17, 427–442
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, et al. (2017): Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Mov Disord* 32, 853–864
- Hong Z, Shi M, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D, Jankovic J, Zabetian CP, Leverenz JB, Baird G, et al. (2010): DJ-1 and  $\alpha$ -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain* 133, 713–726
- Hornykiewicz O (2010): A brief history of levodopa. *J Neurol* 257, 249–252
- Irwin DJ, Lee VM-Y, Trojanowski JQ (2013): Parkinson's disease dementia: convergence of  $\alpha$ -synuclein, tau and amyloid- $\beta$  pathologies. *Nat Rev Neurosci* 14, 626–636
- Jalakas M, Palmqvist S, Hall S, Svärd D, Lindberg O, Pereira JB, van Westen D, Hansson O (2019): A quick test of cognitive speed can predict development of dementia in Parkinson's disease. *Sci Rep* 9, 15417
- Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP (2005): Cognitive Predictors of Dementia in Parkinson's Disease: A Community-Based, 4-Year Longitudinal Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 18, 149–154
- Jost W: Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms (UNI-MED SCIENCE). 9. Auflage; Uni-Med Verlag AG, Bremen 2017
- Kalbe E, Riedel O, Kohn N, Dodel R, Calabrese P, Kessler J (2007): Sensitivität und Spezifität des „Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment“ (PANDA): Ergebnisse der GEPAD-Studie. *Akt Neurol* 34, 140–146
- Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU, Dodel R, Otto J, Ebersbach G, Kessler J (2008): Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord* 14, 93–101
- Kalia LV, Lang AE (2015): Parkinson's disease. *Lancet* 386, 896–912

- Kang J-H (2013): Association of Cerebrospinal Fluid  $\beta$ -Amyloid 1-42, T-tau, P-tau<sub>181</sub>, and  $\alpha$ -Synuclein Levels With Clinical Features of Drug-Naive Patients With Early Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 70, 1277–1287
- Karrasch M, Laatu S, Martikainen K, Marttila R (2013): CERAD test performance and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 128, 409–413
- Karrasch M, Laatu S, Ellfolk U, Marttila R, Martikainen K (2015): Education-corrected CERAD identifies MCI and dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 131, 219–224
- Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, Riess O, Laccone F, Boesch S, Lopes-Cendes I, et al. (1998): The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 121, 589–600
- Krenn Y, Fischer P (2006): Diagnose und Therapie der sogenannten Lewy-Körperchen-Demenz. *J Neurol Neurochir Psychiatry* 7, 32–42
- Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M (2018): The Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *J Alzheimers Dis* 63, 423–444
- Larrain CM, Cimino CR (1998): Alternate Forms of the Boston Naming Test in Alzheimer's Disease. *Clin Neuropsychol* 12, 525–530
- Lashuel HA, Overk CR, Oueslati A, Masliah E (2013): The many faces of  $\alpha$ -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. *Nat Rev Neurosci* 14, 38–48
- Lehr S, Triebig G, Fischer B (1995): Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand* 91, 335–345
- Lemke H: Liquormarker in der Diagnostik bei Patienten mit Morbus Parkinson, Parkinson-Demenz-Komplex und Morbus Alzheimer. Med. Diss. Göttingen 2015
- Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU (2016): Differentialdiagnose und Therapie der atypischen Parkinson-Syndrome. *Dtsch Arztebl* 113, 61–69
- Llorens F, Schmitz M, Varges D, Kruse N, Gotzmann N, Gmitterová K, Mollenhauer B, Zerr I (2016): Cerebrospinal  $\alpha$ -synuclein in  $\alpha$ -synuclein aggregation disorders: tau/ $\alpha$ -synuclein ratio as potential biomarker for dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 263, 2271–2277
- Llorens F, Kruse N, Karch A, Schmitz M, Zafar S, Gotzmann N, Sun T, Köchy S, Knipper T, Cramm M, et al. (2018): Validation of  $\alpha$ -Synuclein as a CSF Biomarker for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Mol Neurobiol* 55, 2249–2257
- Mack WJ, Freed DM, Williams BW, Henderson VW (1992): Boston Naming Test: Shortened Versions for Use in Alzheimer's Disease. *J Gerontol* 47, 154–158

- Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, Manificier M-J, Michelet D, Boller F (1998): Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 178–183
- Majbour NK, Vaikath NN, Eusebi P, Chiasserini D, Ardah M, Varghese S, Haque ME, Tokuda T, Auinger P, Calabresi P, et al. (2016): Longitudinal Changes in CSF Alpha-Synuclein Species Reflect Parkinson's Disease Progression. *Mov Disord* 31, 1535–1542
- Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gómez JB, Martínez-Sarriés J, Bermejo F, The Cooperative Multicentric Group (1994): Unified Parkinson's Disease Rating Scale Characteristics and Structure. *Mov Disord* 9, 76–83
- Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Paz S, Forjaz MJ, Frades-Payo B, Cubo E, de Pedro-Cuesta J, Lizán L, ELEG Group (2015): Parkinson Symptoms and Health Related Quality of Life as Predictors of Costs: A Longitudinal Observational Study with Linear Mixed Model Analysis. *PLoS One* 10, e0145310
- Mathews M, Abner E, Caban-Holt A, Kryscio R, Schmitt F (2013): CERAD Practice Effects and Attrition Bias in a Dementia Prevention Trial. *Int Psychogeriatr* 25, 1115–1123
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, et al. (2005): Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65, 1863–1872
- Merten T (2005): Gedächtnisdiagnostik bei älteren Patienten: das Prinzip des Selective Reminding und der Memo-Test. *Neuro Geriatr* 2, 71–76
- Milner B, Squire LR, Kandel ER (1998): Cognitive Neuroscience and the Study of Memory. *Neuron* 20, 445–468
- Mitchell SL, Harper DW, Lau A, Bhalla R (2000): Patterns of Outcome Measurement in Parkinson's Disease Clinical Trials. *Neuroepidemiology* 19, 100–108
- Mollenhauer B, Zimmermann J, Sixel-Döring F, Focke NK, Wicke T, Ebentheuer J, Schaumburg M, Lang E, Trautmann E, Zetterberg H, et al. (2016): Monitoring of 30 marker candidates in early Parkinson disease as progression markers. *Neurology* 87, 168–177
- Mollenhauer B, Caspell-Garcia CJ, Coffey CS, Taylor P, Shaw LM, Trojanowski JQ, Singleton A, Frasier M, Marek K, Galasko D, For the Parkinson's Progression Marker Initiative (2017): Longitudinal CSF biomarkers in patients with early Parkinson disease and healthy controls. *Neurology* 89, 1959–1969
- Mollenhauer B, Bowman FD, Drake D, Duong J, Blennow K, El-Agnaf O, Shaw LM, Masucci J, Taylor P, Umek RM, et al. (2019a): Antibody-based methods for the measurement of  $\alpha$ -synuclein concentration in human cerebrospinal fluid – method comparison and round robin study. *J Neurochem* 149, 126–138

- Mollenhauer B, Zimmermann J, Sixel-Döring F, Focke NK, Wicke T, Ebentheuer J, Schaumburg M, Lang E, Friede T, Trenkwalder C (2019b): Baseline Predictors for Progression 4 Years after Parkinson's Disease Diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort (DeNoPa). *Mov Disord* 34, 67–77
- Mollenhauer B, Caspell-Garcia CJ, Coffey CS, Taylor P, Singleton A, Shaw LM, Trojanowski JQ, Frasier M, Simuni T, Iranzo A, et al. (2019c): Longitudinal Analyses of Cerebrospinal Fluid  $\alpha$ -Synuclein in Prodromal and Early Parkinson's Disease. *Mov Disord* 34, 1354–1364
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C (1989): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 1159–1165
- Müller T: *Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson (UNI-MED SCIENCE)*. 5. Auflage; Uni-Med Verlag AG, Bremen 2015
- Nerius M, Fink A, Doblhammer G (2017): Parkinson's disease in Germany: Prevalence and incidence based on health claims data. *Acta Neurol Scand* 136, 386–392
- Olanow CW, Brundin P (2013): Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder? *Mov Disord* 28, 31–40
- Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, Poser S (2002): Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 58, 192–197
- Outeiro TF, Mestre TA (2019): Synuclein Meeting 2019: where we are and where we need to go. *J Neurochem* 150, 462–466
- Park J, Jeong E, Seomun G (2018): The clock drawing test: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Adv Nurs* 74, 2742–2754
- Parkinson J: *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, Neely and Jones, London 1817
- Parkinson Study Group (2004): Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 351, 2498–2508
- Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, Peducci M, Padiglioni C, D'Amore C, Pierguidi L, Tambasco N, Rossi A, Calabresi P (2008): Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease with Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Biol Psychiatry* 64, 850–855
- Parnetti L, Farotti L, Eusebi P, Chiasserini D, De Carlo C, Giannandrea D, Salvadori N, Lisetti V, Tambasco N, Rossi A, et al. (2014): Differential role of CSF alpha-synuclein species, tau, and A $\beta$ 42 in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 6, 53

- Parnetti L, Cicognola C, Eusebi P, Chiasserini D (2016): Value of cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein species as biomarker in Parkinson's diagnosis and prognosis. *Biomark Med* 10, 35–49
- Pflüger MB, Aebi CB, Monsch AUB (2003): Klinische Untersuchungsverfahren. *Z Klin Psychol Psychother* 32, 64–66
- Poewe W, Mahlknecht P (2009): The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15, 28–32
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, et al. (2015): MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 30, 1591–1601
- Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Chan P, Slow E, Seppi K, et al. (2018): Validation of the MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 33, 1601–1608
- Ptok M, Buller N, Kuske S, Hecker H (2005): Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: Untersuchungen zur Ökologischen Validität. *HNO* 53, 369–375
- Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Hilten BJ van (2002): Systematic Evaluation of Rating Scales for Impairment and Disability in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 17, 867–876
- Rapport LJ, Millis SR, Bonello PJ (1998): Validation of the Warrington Theory of Visual Processing and the Visual Object and Space Perception Battery. *J Clin Exp Neuropsychol* 20, 211–220
- Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R (1994): Interrater Reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Motor Examination. *Mov Disord* 9, 89–91
- Rossetti HC, Munro Cullum C, Hynan LS, Lacritz LH (2010): The CERAD Neuropsychologic Battery Total Score and the Progression of Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 24, 138–142
- Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU (2014): The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 4, 322–334
- Schmitt M, Maes J (2000): Vorschlag zur Vereinfachung des Beck-Depressions-Inventars (BDI). *Diagnostica* 46, 38–46
- Schmitt M, Beckmann M, Dusi D, Maes J, Schiller A, Schonauer K (2003): Messgüte des vereinfachten Beck-Depressions-Inventars (BDI-V). *Diagnostica* 49, 147–156
- Schmitt M, Altstötter-Gleich C, Hinz A, Maes J, Brähler E (2006): Normwerte für das Vereinfachte Beck-Depressions-Inventar (BDI-V) in der Allgemeinbevölkerung. *Diagnostica* 52, 51–59

- Schuchart S (2017): Berühmte Entdecker von Krankheiten: James Parkinson, Reformier und Rebell. *Dtsch Arztebl* 114, 52
- Sheridan L, Fitzgerald H, Adams K, Nigg J, Martel M, Puttler L, Wong M, Zucker R (2006): Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. *Arch Clin Neuropsychol* 21, 23–28
- Shi M, Bradner J, Hancock AM, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D, Jankovic J, Zabetian CP, Kim HM, et al. (2011): Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Parkinson Disease Diagnosis and Progression. *Ann Neurol* 69, 570–580
- Shulman KI (2000): Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 15, 548–561
- Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL (1986): The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1, 135–140
- Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA (1993): Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 8, 487–496
- Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, et al. (2009): Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* 41, 1308–1312
- Simonsen AH, Kuiperij B, El-Agnaf OMA, Engelborghs S, Herukka S-K, Parnetti L, Rektorova I, Vanmechelen E, Kapaki E, Verbeek M, Mollenhauer B (2016): The utility of  $\alpha$ -synuclein as biofluid marker in neurodegenerative diseases: a systematic review of the literature. *Biomark Med* 10, 19–34
- Stav AL, Aarsland D, Johansen KK, Hessen E, Auning E, Fladby T (2015): Amyloid- $\beta$  and  $\alpha$ -synuclein cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 758–764
- Stewart T, Liu C, Ginchina C, Cain KC, Auinger P, Cholerton B, Shi M, Zhang J, Parkinson Study Group DATATOP Investigators (2014): Cerebrospinal Fluid  $\alpha$ -Synuclein Predicts Cognitive Decline in Parkinson Disease Progression in the DATATOP Cohort. *Am J Pathol* 184, 966–975
- Thalmann B, Monsch AU, Schneitter M, Bernasconi F, Aebi C, Camachova-Davet Z, Stähelin HB: The CERAD Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) - A Minimal Data Set as a Common Tool for German-speaking Europe. Poster presented at the International Conference on Alzheimer Disease and Related Disorders, Washington DC, USA 2000
- Tierney MC, Nores A, Snow WG, Fisher RH, Zoritto ML, Reid DW (1994): Use of the Key Auditory Verbal Learning Test in Differentiating Normal Aging From Alzheimer's and Parkinson's Dementia. *Psychol Assess* 6, 129–134



- Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, Locascio JJ, Schlossmacher MG, El-Agnaf OMA (2006): Decreased  $\alpha$ -synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 349, 162–166
- Turner MA, Moran NF, Kopelman MD (2002): Subcortical dementia. *Br J Psychiatry* 180, 148–151
- Tysnes O-B, Storstein A (2017): Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 124, 901–905
- van Dijk KD, Bidinosti M, Weiss A, Raijmakers P, Berendse HW, van de Berg WDJ (2014): Reduced  $\alpha$ -synuclein levels in cerebrospinal fluid in Parkinson's disease are unrelated to clinical and imaging measures of disease severity. *Eur J Neurol* 21, 388–394
- Van Everbroeck B, Green AJE, Pals Ph, Martin JJ, Cras P (1999): Decreased Levels of Amyloid- $\beta$  1-42 in Cerebrospinal Fluid of Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *J Alzheimers Dis* 1, 419–424
- Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, Nicholl D, Locuratolo N, Talarico G, Romano S, et al. (2001): Epidemiology of multiple system atrophy. *Neurol Sci* 22, 97–99
- Vann Jones SA, O'Brien JT (2014): The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med* 44, 673–683
- Verbeke G, Molenberghs G: *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. Springer New York, New York 2000
- Weber P, Pache M, Lütshg J, Kaiser HJ (2004): Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung (VOSP): Normwerte für 8- bis 12-Jährige. *Klin Monbl Augenheilkd* 221, 583–587
- Wenzel S, Mollenhauer B, Trenkwalder C (2006): Diagnostik und Therapie von Parkinson-Demenz in der klinischen Praxis. *Nervenarzt* 77, 1439–1443
- Zerr I, Poser S (2001): Spongiforme Enzephalopathien des Menschen: Epidemiologie und klinische Charakteristika. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 44, 341–349
- Zhao YJ, Wee HL, Chan Y-H, Seah SH, Au WL, Lau PN, Pica EC, Li SC, Luo N, Tan LCS (2010): Progression of Parkinson's Disease as Evaluated by Hoehn and Yahr Stage Transition Times. *Mov Disord* 25, 710–716

## Danksagung

Zu Allererst möchte ich Frau Prof. Dr. Zerr danken. Für die Möglichkeit diese Arbeit zu verfassen, für die kurzen aber präzisen Anweisungen bei Fragen und für die Offenheit, die mir die Freiheit und Zeit für die Findung der Aufgabenstellung und Fertigstellung der Arbeit ermöglicht hat.

Der Dank gilt auch besonders meiner Betreuerin Frau Dr. Varges. Für die Beantwortung der Fragen. Für Inspiration und Unterstützung bei dem Finden des Themas. Für die konstruktive Kritik und das Lesen der Arbeit. Für die Ermutigung weiter zu machen, wenn die Motivation durch Schwierigkeiten schwand aber auch für das Bremsen dieser, wenn ich zu viele Aspekte mit einer Arbeit erfassen wollte.

Ich danke meinem Co-Betreuer Herrn Prof. Dr. Wedekind, der sich schon seit der ersten Begegnung motiviert zeigte, an dem Projekt teilzunehmen und dessen Unterstützung und konstruktiven Beiträge ich sehr schätze.

Ich danke für die gute Zusammenarbeit mit Sabine Nuhn und Benjamin Selaskowski, den Neuropsychologen, die mich ruhig und gewissenhaft in die neuropsychologischen Testungen eingearbeitet und mich in die Organisation und den Aufbau der PARKA-Studie eingeweiht haben. Den anderen Ärzten und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Prion-Labors danke ich ebenso für die Unterstützung und eine gute Atmosphäre.

Ich danke Maria Kloidt, der studentischen Mitarbeiterin der medizinischen Statistik, die dabei half, meine Unwissenheit in Wissen zu verwandeln und sich mit großer Geduld und Motivation meinen Fragen stellte. Natürlich gilt der Dank ebenso den restlichen Mitarbeitern der Statistik-Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. Leha.

Ganz besonders danke ich den Teilnehmern der PARKA-Studie, ohne die es diese Arbeit nicht geben würde. Es ist etwas ganz Besonderes seine Erkrankung dafür zu nutzen, anderen Betroffenen zu helfen. Insbesondere, wenn der Fortschritt der gewonnenen Erkenntnisse in der Zukunft liegt und sie nicht sofort und direkt davon profitieren können.