

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen
eingereicht von Prof. Dr. med. B. Mollenhauer

**Heart-Fatty Acid Binding Protein und α -Synuklein im Serum
als mögliche Markerkandidaten für Parkinson und Demenz**

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

vorgelegt von
Markus Willner
aus
Hannover

Göttingen 2017

Die vorliegende Dissertation wurde in Göttingen im Zeitraum von November 2014 bis August 2016 unter der Betreuung von Prof. Dr. med. B. Mollenhauer angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referentin: Prof. Dr. med. B. Mollenhauer

Ko-Referentin: Prof. Dr. med. I. Zerr

Drittreferent: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.03.2018

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG	1
1.1 Morbus Parkinson	1
1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund und Begriffsklärung.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Symptome	3
1.1.4 Ätiologie und Pathogenese	5
1.1.5 Neuropathologie	6
1.1.6 Diagnose	7
1.1.7 Therapie.....	8
1.2 Demenz	9
1.2.1 Definition.....	9
1.2.2 Epidemiologie.....	9
1.2.3 Parkinson-Krankheit mit Demenz (PD-D)	10
1.2.4 Lewy-Körper-Demenz (DLB)	12
1.2.5 Parkinson-Krankheit mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (PD-MCI)	13
1.3 Biomarker	15
1.3.1 α -Synuklein.....	15
1.3.1.1 Struktur, physiologische Funktion und pathophysiologische Rolle von α -Synuklein.....	15
1.3.1.2 α -Synuklein als Biomarker für Morbus Parkinson	17
1.3.2 Heart-Fatty Acid Binding Protein (H-FABP)	19
1.3.2.1 Struktur, physiologische Funktion und pathophysiologische Rolle von H-FABP	19
1.3.2.2 H-FABP als Biomarker für DLB und PD-D.....	20
1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	21
2 MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 Patientenkollektiv und Auswertung	23
2.2 DEMPARK-Studie	24
2.3 Probengewinnung	26
2.4 ELISA	26

2.4.1	H-FABP-Konzentrationsbestimmung per Sandwich-ELISA	27
2.4.2	α -Synuklein-Konzentrationsbestimmung per Sandwich-ELISA.....	27
2.5	Verwendete Materialien und Geräte	28
2.6	Statistische Analyse.....	29
3	ERGEBNISSE.....	31
3.1	Demographische Daten der Kohorte	31
3.2	Quantifizierung der α-Synuklein-Serumkonzentration per Sandwich-ELISA.....	33
3.3	Quantifizierung der H-FABP-Serumkonzentration per Sandwich-ELISA.....	35
3.4	Korrelationen zwischen biochemischen Parametern und demographischen Daten.....	37
3.4.1	Zusammenhang zwischen dem Alter und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	37
3.4.2	Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	38
3.4.3	Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	38
3.5	Korrelationen zwischen biochemischen Parametern und klinischen Daten.....	39
3.5.1	Zusammenhang zwischen den Ergebnissen kognitiver Tests und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	39
3.5.1.1	Zusammenhang von Serumkonzentrationen und Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA).....	39
3.5.1.2	Zusammenhang von Serumkonzentrationen und Mini-Mental-Status-Test (MMST)	40
3.5.2	Zusammenhang zwischen motorischer Beeinträchtigung und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	40
3.5.3	Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Parkinson-Krankheit und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	41
3.5.4	Zusammenhang zwischen α -Synuklein und H-FABP-Serumkonzentrationen.....	43
3.5.5	Zusammenhang zwischen der Levodopa-Äquivalenzdosis und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	43
3.6	Serumkonzentrationen von α-Synuklein und H-FABP bei dementen und nicht dementen Patienten	45
3.7	Serumkonzentrationen von α-Synuklein und H-FABP in den MCI-Subtypen der Patientengruppe PD-MCI	46
3.8	Longitudinale Analyse des Effekts der Levodopa-Äquivalenzdosis auf die gemessenen Proteinkonzentrationen	48
4	DISKUSSION.....	50
4.1	Demographische Daten der Kohorte	50
4.2	Quantifizierung der α-Synuklein-Serumkonzentration per Sandwich-ELISA.....	50
4.3	Quantifizierung der H-FABP-Serumkonzentration per Sandwich-ELISA.....	53
4.4	Korrelation zwischen biochemischen Parametern und demographischen Daten.....	55

4.4.1	Zusammenhang zwischen dem Alter und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	55
4.4.2	Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	56
4.4.3	Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	56
4.5	Korrelation zwischen biochemischen Parametern und klinischen Daten.....	57
4.5.1	Zusammenhang zwischen den Ergebnissen kognitiver Tests und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	57
4.5.2	Zusammenhang zwischen motorischer Beeinträchtigung und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	59
4.5.3	Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Parkinson-Krankheit und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	59
4.5.4	Zusammenhang zwischen α -Synuklein und H-FABP-Serumkonzentrationen.....	60
4.5.5	Zusammenhang zwischen der Levodopa-Äquivalenzdosis und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP	60
4.6	Serumkonzentrationen von α-Synuklein und H-FABP in den MCI-Subtypen der Patientengruppe PD-MCI	61
4.7	Serumkonzentrationen von α-Synuklein und H-FABP bei dementen und nicht dementen Patienten	61
4.8	Longitudinale Analyse des Effekts der Levodopa-Äquivalenzdosis auf die gemessenen Proteinkonzentrationen	62
4.9	Einschränkung der Aussagekraft dieser Arbeit.....	62
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	64
6	LITERATURVERZEICHNIS	66

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Prävalenz von Demenz in Europa	9
Abbildung 2: Lage der Kennwerte einer Verteilung im Boxplot	30
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der Studiengruppen zum Zeitpunkt Baseline	32
Abbildung 4: Boxplot der Serum- α -Synuklein-Konzentrationsverteilungen aller Studiengruppen	34
Abbildung 5: Boxplot der Serum-H-FABP-Konzentrationsverteilungen aller Studiengruppen	36

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation der Parkinson-Syndrome nach Ätiologie	2
Tabelle 2: Nicht-motorische Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms	4
Tabelle 3: Hauptdiagnosen der Kontrollgruppe	23
Tabelle 4: Merkmale der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt Baseline	24
Tabelle 5: Abstand zwischen den Blutentnahmen in Monaten	26
Tabelle 6: Altersverteilung in den Studiengruppen zum Zeitpunkt Baseline	31
Tabelle 7: Deskriptive Kennwerte der α -Synuklein-Messung	33
Tabelle 8: Deskriptive Kennwerte der H-FABP-Messung	35
Tabelle 9: Deskriptive Kennwerte der Krankheitsdauer zum Zeitpunkt Baseline	38
Tabelle 10: Ergebnisse des MMST in der Patientengruppe	40
Tabelle 11: Ergebnisse der UPDRS, Abschnitt III in der Patientengruppe	41
Tabelle 12: Ergebnisse der Stadien nach Hoehn und Yahr in den Studiengruppen	42
Tabelle 13: Verabreichte Levodopa-Äquivalenzdosis	44
Tabelle 14: Serum-Proteinkonzentrationen dementer und nicht dementer Patienten	45
Tabelle 15: Proteinkonzentrationen in den MCI-Subtypen der Patientengruppe PD-MCI	47
Tabelle 16: Differenz der Proteinkonzentrationen zwischen den Messzeitpunkten	48
Tabelle 17: Effekt der Levodopa-Äquivalenzdosis auf die Proteinkonzentrationen	49

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BL	<i>Baseline</i>
DEMPARK	Studientitel, Akronym für <i>Dementia and Parkinson's Disease</i>
DLB	<i>Dementia with Lewy Bodies</i> (Lewy-Körper-Demenz)
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> (enzymgekoppelter Immunabsorptionsassay)
et al.	<i>et alii</i>
H-FABP	<i>Heart-Fatty Acid Binding Protein</i>
MCI	<i>Mild cognitive impairment</i> (leichte kognitive Beeinträchtigung)
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MSA	Multisystematrophie
PANDA	<i>Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment</i>
PD	<i>Parkinson's Disease</i> (Parkinson-Krankheit ohne Demenz)
PD-D	<i>Parkinsonian Disease Dementia</i> (Parkinson-Krankheit mit Demenz)
PD-MCI	<i>Mild cognitive impairment in parkinson's disease</i> (Parkinson-Krankheit mit leichter kognitiver Einschränkung)
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Morbus Parkinson

1.1.1 *Geschichtlicher Hintergrund und Begriffsklärung*

Obwohl es bereits in vorchristlichen ayurvedischen und chinesischen Schriften Beschreibungen gibt, die auf den heute als Morbus Parkinson bekannten Symptomkomplex hinweisen (Ovallath und Deepa 2013; Zhang et al. 2006), wird die Erstbeschreibung der Krankheit dem britischen Arzt und Apotheker James Parkinson (1755–1824) zugeschrieben. Morbus Parkinson ist abzugrenzen vom Parkinson-Syndrom. Die aktuelle Nomenklatur verwendet Parkinson-Syndrom als syndromatischen Überbegriff. Das Parkinson-Syndrom ist definiert als das Vorliegen einer Akinesie und eines der Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität, die in unterschiedlicher Gewichtung auftreten (Leitlinie idiopathisches Parkinson-Syndrom 2016).

Fakultative Begleitsymptome sind:

- sensorische Symptome (Dysästhesien, Schmerzen, Hyposmie)
- vegetative Symptome (Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Blasen- und Darmfunktion sowie sexuellen Funktionen)
- psychische Symptome (vor allem Depression, Schlafstörungen)
- kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz).

Die Einteilung der Parkinson-Syndrome nach Ätiologie zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Klassifikation der Parkinson-Syndrome nach Ätiologie (vgl. auch Leitlinie idiopathisches Parkinson-Syndrom 2016)

<ol style="list-style-type: none">1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (= Morbus Parkinson, ca. 75 % aller Parkinson-Syndrome)2. Genetische Formen des Parkinson-Syndroms3. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome)<ul style="list-style-type: none">- Multisystematrophie (MSA): Parkinson-Typ oder zerebellärer Typ- progressive supranukleäre Blickparese- kortikobasale Degeneration- Lewy-Körper-Demenz4. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome<ul style="list-style-type: none">- medikamenteninduziert (z. B. durch klassische Neuroleptika, Lithium, Kalziumantagonisten, Antiemetika, Reserpin, Valproinsäure)- tumorbedingt- posttraumatisch- toxininduziert (z. B. durch Kohlenmonoxid, Mangan)- entzündlich (z. B. bei AIDS-Enzephalopathie oder seltenen Enzephalitiden)- metabolisch (z. B. bei Morbus Wilson oder Hypoparathyreoidismus)

Morbus Parkinson bzw. – synonym verwendet – das idiopathische Parkinson-Syndrom ist also nicht die einzige Ursache für das Auftreten eines Parkinson-Syndroms, mit einem Anteil von ca. 75 % aller Fälle aber die am häufigsten auftretende.

1.1.2 Epidemiologie

Der Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Demenz vom Alzheimer-Typ (Lau und Breteler 2006). Schätzungsweise lebten in Deutschland im Jahr 2010 etwa 219.579 Parkinson-Patienten, in Europa ca. 1.249.312 (Gustavsson et al. 2011). Die Inzidenz der Erkrankung in Europa liegt, je nach Studie, in der Gesamtbevölkerung bei 9–22 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr und steigt mit zunehmendem Alter an. Es treten kaum Krankheitsfälle vor dem 40. Lebensjahr auf, ab dem 55. Lebensjahr nimmt die Inzidenz zu, nach dem 60. Lebensjahr sogar fast exponentiell (Driver et al. 2009). In europäischen Studien steigt in der Population der über 55-Jährigen die Inzidenz auf Werte zwischen 410 und 529 pro 100.000 Einwohner im Jahr. Die Prävalenz wächst mit zunehmendem Alter ebenfalls an und wird von einem Großteil der durchgeführten Studien im Bereich von 100–300 Erkrankten pro 100.000 Einwohner angegeben (Wirdefeldt et al. 2011). Männer sind dabei etwa

anderthalbmal so häufig betroffen wie Frauen (Taylor et al. 2007; Wooten et al. 2004). Da es sich bei Morbus Parkinson um eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters handelt, ist davon auszugehen, dass durch die weltweit steigende Lebenserwartung die Zahl der Parkinsonfälle in Zukunft weiter ansteigt. Die Zahl der über 50-Jährigen mit Morbus Parkinson in den fünf bevölkerungsreichsten westeuropäischen Ländern und den zehn bevölkerungsreichsten Ländern der Welt wird sich im Zeitraum von 2005 bis 2030 voraussichtlich verdoppeln (Dorsey et al. 2007).

1.1.3 Symptome

Die klassische Symptomatik des Morbus Parkinson ist durch die motorischen Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Akinesie gekennzeichnet. Die posturale Instabilität mit Störung der Halte- und Stellreflexe, die normalerweise erst bei fortgeschrittener Erkrankung auftritt, wird in der Literatur als viertes Kardinalsymptom genannt (Jankovic 2008). Diese motorischen Symptome beginnen einseitig und bleiben auch im Krankheitsverlauf asymmetrisch ausgeprägt (Gelb et al. 1999; Uitti et al. 2005). Je nach Ausprägungsgrad der Symptome werden drei Dominanztypen unterschieden, die in ihrem Progress und dem Erkrankungsalter voneinander abweichen (Korchounov et al. 2004). Der akinetisch-rigide Typ geht mit minimalem Tremor einher, beim Äquivalenztyp sind alle Kardinalsymptome in etwa gleich stark ausgeprägt, beim tremordominanten Typ tritt nur minimale Akinesie auf (Masuhr et al. 2013). Bereits James Parkinson fiel auf, dass die Symptome der Erkrankung nicht ausschließlich motorischer Natur sind. In einer multizentrischen Befragung von 1072 Parkinson-Patienten berichteten 98,6 % der Befragten, unter nicht-motorischen Symptomen zu leiden (Barone et al. 2009).

Tabelle 2 zeigt einen Überblick über das breite Spektrum der nicht-motorischen Symptome des Morbus Parkinson.

Tabelle 2: Nicht-motorische Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms (vgl. auch Chaudhuri et al. 2005)

1. Neuropsychiatrische Symptome

- Depression, Apathie, Angststörungen
- Anhedonie
- Aufmerksamkeitsdefizit
- Halluzination und Wahn
- Demenz

2. Schlafstörungen

- Restless-Legs-Syndrom
- Periodische Bewegungen der Extremitäten
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung
- Starke Tagesmüdigkeit
- Lebhaftige Träume
- Nicht mit REM-Schlaf assoziierte Bewegungsstörungen
- Insomnie

3. Autonome Symptome

- Störung der Harnblasenfunktion
- Vermehrtes Schwitzen
- Orthostatische Hypotension und damit verbundene Stürze
- Sexuelle Dysfunktion
- Gastrointestinale Symptome

4. Sensorische Symptome

- Schmerz
- Parästhesie
- Riechstörungen

5. Andere Symptome

- Fatigue
- Diplopie
- Seborrhoe
- Gewichtsverlust
- Verschwommensehen

Die nicht-motorischen Symptome treten im Krankheitsverlauf früh oder sogar bereits vor den motorischen Symptomen auf (Tolosa et al. 2009), bleiben allerdings während der ersten beiden Behandlungsjahre weitgehend stabil (Erro et al. 2013) und rücken erst in späteren Erkrankungsstadien in den Vordergrund der Beschwerden.

Bereits bei neu diagnostizierten Patienten können kognitive Einschränkungen festgestellt werden (Muslimovic et al. 2005; Aarsland et al. 2009; Elgh et al. 2009), die sich im Laufe der Erkrankung bis hin zu dementiellen Syndromen entwickeln können (Althaus et al. 2008). Diese treten bei 24–31 % der Parkinson-Patienten auf (Aarsland et al. 2005).

1.1.4 Ätiologie und Pathogenese

Trotz intensiver Forschung sind Ätiologie und Pathogenese des Morbus Parkinson bislang nur unvollständig verstanden. Genetische, molekularbiologische und biochemische Untersuchungsergebnisse weisen auf eine multifaktorielle Genese hin mit einer genetischen Komponente in Form von polygenetischer Krankheitsprädisposition und einer Umweltkomponente in Form von multiplen umweltbedingten Risikofaktoren, die zu einer erhöhten Empfänglichkeit gegenüber der Erkrankung führen (Thomas und Beal 2007; Wirdefeldt et al. 2011). Die Mehrzahl der Morbus-Parkinson-Fälle (90 %) ist in ihrer Entstehung sporadischer Natur. Allerdings gibt es auch seltene hereditäre, monogenetisch bedingte Krankheitsformen. Es wurden mehrere für ihr Auftreten prädisponierende Genmutationen identifiziert (Sidransky et al. 2009; Wider et al. 2010; Mullin und Schapira 2015; Clarimon und Kulisevsky 2013). Der Zusammenhang zwischen diesen Genen und dem sporadisch auftretenden Morbus Parkinson ist unklar. Es ist aber zu vermuten, dass die monogen-determinierten Formen einer ähnlichen Pathogenese unterliegen wie die sporadische Form. Neben genetischen Mutationen scheinen mitochondriale Dysfunktion, Störung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems, oxidativer Stress und Proteinefehlfaltung bzw. -aggregation, Neuroinflammation und Apoptose eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie sowohl der sporadischen als auch der hereditären Form zu spielen (Thomas und Beal 2007; Gasser 2005; Olanow und Tatton 1999; Schulz 2005). Der bedeutendste bekannte Risikofaktor für das Auftreten des Morbus Parkinson ist das Alter (Driver et al. 2009; Van Den Eeden et al. 2003), zudem wurden viele verschiedene Umweltfaktoren auf ihren Status als potenzielle Risikofaktoren hin untersucht. Allerdings gibt es zu all diesen potenziellen Risikofaktoren keine einheitliche Studienlage (Wirdefeldt et al. 2011). Das Zigarettenrauchen (Bronstein et al. 2009; Hernan et al. 2002; Ritz et al. 2007) und Kaffeekonsum (Ascherio et al. 2001; Ross et al. 2000) wurden indes als protektive Faktoren eindeutig bestätigt.

1.1.5 Neuropathologie

Das zentrale pathologische Kennzeichen des Morbus Parkinson ist die Präsenz von fibrillären intraneuronalen zytoplasmatischen Einschlüssen. In erkrankten Nervenzellen bilden sich fadenförmige Lewy-Neuriten im Bereich der Axone und kugelige Lewy-Körper im Soma. Das Auftreten von Lewy-Körpern und -Neuriten wird unter dem Begriff Lewy-Pathologie zusammengefasst. Die Zellen erleiden durch diese Einschlüsse Funktionsverluste und sterben unter Umständen vorzeitig ab (Braak und Del Tredici 2010). Die für die Parkinson-Krankheit charakteristischen motorischen Defizite entstehen durch den Verlust melaninhaltiger dopaminerger Neurone in der *Pars compacta* der *Substantia nigra*, die ins *Striatum* projizieren und im Funktionskreis von Kortex, Basalganglien und thalamo-kortikalen Bahnen eine bewegungsfördernde Funktion haben. Als Folge ihrer Degeneration bildet sich im *Striatum* ein Mangel des Neurotransmitters Dopamin aus (Bernheimer et al. 1973; Damier et al. 1999; Davie 2008; Albin et al. 1989). Da die Lewy-Körper das essenzielle neuropathologische Korrelat der Erkrankung darstellen und im Wesentlichen aus aggregierten Molekülen des Proteins α -Synuklein bestehen, wird Morbus Parkinson der Krankheitsgruppe der α -Synukleinopathien zugerechnet. Allerdings sind mittlerweile etwa 90 andere Bestandteile der Lewy-Körper bekannt, darunter strukturelle Elemente wie Neurofilamente und weitere Proteine (Wakabayashi et al. 2007; Wakabayashi et al. 2013). α -Synuklein-positive Einschlüsse sind beim Morbus Parkinson besonders zahlreich, kommen aber auch bei anderen α -Synukleinopathien, wie der Lewy-Körper-Demenz (DLB, Dementia with Lewy Bodies), der Multisystematrophie und dem Hallervorden-Spatz-Syndrom vor. Diese Erkrankungen werden unter dem Begriff α -Synukleinopathien zusammengefasst. Außerdem spielen α -Synuklein-positive Einschlüsse als untergeordnete Komponente eine Rolle beim Morbus Alzheimer, der progressiven supranukleären Blickparese, der subakuten sklerosierenden Panenzephalitis und der kortikobasalen Degeneration (Jellinger 2003). Laut Gelb et al. (1999) weisen 10–40 % der neurodegenerativen Erkrankungen außer Morbus Parkinson ebenfalls Lewy-Körper auf. Die herausragende Rolle der Lewy-Körper in der Pathogenese des Morbus Parkinson wird von manchen Autoren in Frage gestellt (Milber et al. 2012; Schulz-Schaeffer 2012). Sie fordern ein Umdenken in Bezug auf die aktuell etablierten Konzepte der Neurodegeneration und Krankheitsentwicklung und sind der Meinung, es sei notwendig, Abstand vom Lewy-Körper-assoziierten Zelltod als primärem pathologischem Mechanismus zu nehmen. Nicht der Nervenzellverlust, sondern die Dysfunktion der Synapsen von noch existierenden Neuronen und pathologische Prozesse in den Synapsen sowie axonale Degeneration sollen ihnen zufolge in den Fokus der Forschung gestellt werden (Schulz-Schaeffer 2012, 2015).

Braak et al. entwickelten eine stadienweise Einteilung der Krankheit anhand des Ausbreitungsmusters von Lewy-Körpern im Nervensystem. Sie postulieren, dass die pathologischen Veränderungen von vorbestimmten Prädilektionsstellen im *Bulbus olfactorius* und *Tractus olfactorius*, im dorsalen motorischen Kern des *Nervus vagus* sowie im Rückenmark und in der Wand des Magen-Darm-Trakts ausgehen und sich von dort in systematischer Weise weiter im Nervensystem ausbreiten (Braak und Del Tredici 2010). In den Stadien 1 und 2 nach Braak beginnt der Prozess im unteren Hirnstamm und den olfaktorischen Strukturen. Solange er auf den Hirnstamm beschränkt bleibt, treten entweder keine oder ausschließlich nicht-motorische Symptome auf. In den Stadien 3 und 4 dehnen sich die pathologischen Prozesse auf die *Substantia nigra*, weitere Gebiete des basalen Mittel- und Vorderhirns und den *Mesokortex* aus, wobei ein Auftreten von Lewy-Körpern in der *Substantia nigra* und der Untergang von mehr als 50 % der dopaminergen Neurone mit dem erstmaligen klinischen Auftreten motorischer Symptome korreliert. In den Stadien 5 und 6 breitet sich der Prozess schließlich in immer größeren Bereichen der Hirnrinde aus, wobei ein Vordringen in den *Neocortex* mit dem Auftreten neuropsychiatrischer Symptome einhergeht (Braak et al. 2002; Braak et al. 2003; Braak et al. 2004). Auffällig ist, dass alle in zeitlicher Reihenfolge nacheinander erkrankenden Gebiete durch anatomische Bahnen miteinander verbunden sind. Daher wird vermutet, dass das Vorhandensein axonaler Kontakte zwischen empfänglichen Nervenzellen und die transsynaptische Übertragung fehlgefalteter Proteine (wie z. B. α -Synuklein) (Del Tredici und Braak 2012) eine Voraussetzung für die gerichtete Ausbreitung des Prozesses bildet (Braak und Del Tredici 2010). Da Nervenzellen postmitotische und voll ausdifferenzierte Zellen sind, sind sie durch Stress und Schädigung besonders verwundbar und auf einen intakten Protein-Transportapparat angewiesen, um ihre Unversehrtheit und Funktion aufrechtzuerhalten. Die Ursache für die besondere Empfindlichkeit dopaminergener Neurone bleibt allerdings weiterhin unklar.

1.1.6 Diagnose

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird die Diagnose der Parkinson-Krankheit klinisch gestellt. Notwendig ist eine komplette neurologische Untersuchung. Die klinische Diagnose des Morbus Parkinson basiert dabei weitgehend auf den Kriterien der *United Kingdom Brain Bank* (Hughes et al. 1992). Ihr Hauptaugenmerk liegt auf der motorischen Symptomatik und dem Ansprechen auf Dopaminergika. Diese Kriterien haben gemessen am diagnostischen Goldstandard, der neuropathologisch gesicherten Diagnose nach Autopsie der Erkrankten, einen positiv prädiktiven Wert von 98,6 %, vorausgesetzt sie werden von Neurologen angewendet, die auf Bewegungsstörungen spezialisiert sind (Hughes et al. 2002). Bei

nicht speziell geschulten Neurologen liegt dieser Wert bei 90 % (Hughes et al. 2001). Die frühe Diagnose und Differentialdiagnose des Parkinson-Syndroms basiert vor allem auf der kompetenten neurologischen Untersuchung. In einigen unklaren Fällen können bildgebende Zusatzuntersuchungen für den Ausschluss von nicht-idiopathischen Parkinson-Syndromen hinzugezogen werden. Eine strukturelle zerebrale Bildgebung in Form einer Kernspintomografie des Gehirns oder eine kraniale Computertomografie kann bei klinisch unsicherer Diagnose helfen, das idiopathische Parkinson-Syndrom von einem symptomatischen Parkinson-Syndrom abzugrenzen, dem strukturelle Veränderungen zugrunde liegen (z. B. Normaldruckhydrozephalus oder zerebrale Mikroangiopathie). Bei klinisch unklarem Parkinson- oder Tremor-Syndrom sollte eine Dopamin-Transporter-Szintigrafie (DAT-SPECT) zur Abgrenzung von einem essenziellen Tremor vorgenommen werden (Leitlinie idiopathisches Parkinson-Syndrom 2016). Zur Unterscheidung zwischen idiopathischem Parkinson-Syndrom und der Multisystematrophie kann die myokardiale MIBG-Szintigrafie genutzt werden (Treglia et al. 2011). Die Stadieneinteilung des idiopathischen Parkinson-Syndroms sollte anhand der Stadien von Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr 1967) oder der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (Fahn et al. 1987) bzw. der *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) (Goetz et al. 2008) erfolgen. Die klinisch-neurologische Überprüfung der Diagnose und die Therapiekontrolle sollten drei Monate nach der Erstdiagnose und danach gemäß klinischem Bedarf, aber mindestens einmal jährlich erfolgen (Leitlinie idiopathisches Parkinson-Syndrom 2016).

1.1.7 Therapie

Die pharmakologische Therapie des Morbus Parkinson stellt eine symptomatische Behandlung dar. Obwohl Medikamente zur Behandlung der dopaminergen Symptome Tremor, Rigor und Akinesie existieren, ist der Krankheitsprogress nicht aufzuhalten und Patienten entwickeln letztendlich Einschränkungen, die zum größten Teil mit dem Auftreten nicht dopaminergere Symptome wie Gangunsicherheit, Freezing und Demenz verbunden sind. Kurative oder neuroprotektive Therapieansätze sind derzeit nicht vorhanden. Ein entscheidendes Ziel muss es sein, neuroprotektive Behandlungsmethoden zu entwickeln, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen und einen positiven Effekt auf dopaminerge und nicht dopaminerge Symptome haben. Die Entwicklung neuroprotektiver Therapien bedarf des Verständnisses der Ursachen und pathologischen Abläufe, die für die Degeneration von Neuronen bei Morbus Parkinson verantwortlich sind (Schapira et al. 2014).

1.2 Demenz

1.2.1 Definition

Nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, (ICD-10-GM) ist Demenz folgendermaßen definiert:

Demenz [...] ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen. (Graubner 2015, S. 173)

1.2.2 Epidemiologie

Die Zahl der weltweit an Demenz Erkrankten wurde für das Jahr 2010 auf 35,6 Millionen geschätzt, davon 1,5 Millionen in Deutschland. Es wird vermutet, dass sich die Zahl der weltweit Betroffenen alle 20 Jahre fast verdoppeln wird, sodass für das Jahr 2030 von 65,7 Millionen und für das Jahr 2050 von 115,4 Millionen Erkrankten ausgegangen wird. Die Prävalenz für die über 60-Jährigen liegt in den meisten Regionen der Welt bei 5–7 % (Prince et al. 2013). Die Prävalenzraten von Demenz in Abhängigkeit vom Lebensalter in Europa zeigt Abbildung 1.

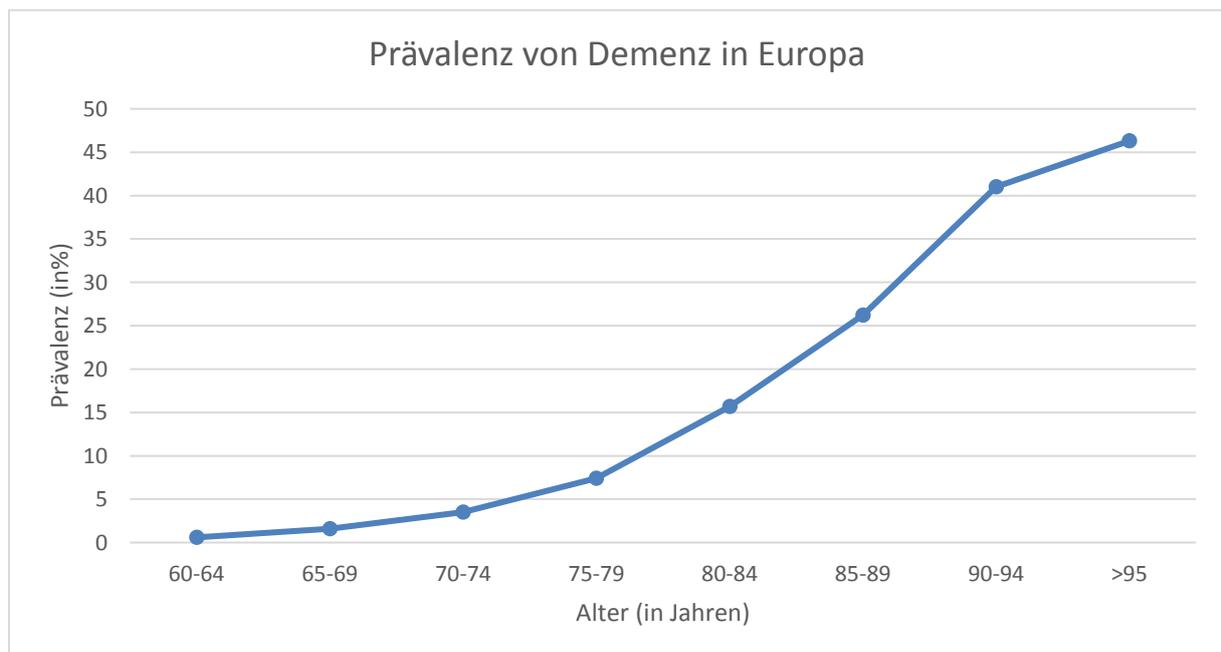


Abbildung 1: Prävalenz von Demenz in Europa (vgl. auch Reynish et al. 2006)

Die vier häufigsten Demenzsubtypen sind in Reihenfolge absteigender Häufigkeit die Alzheimerdemenz, vaskuläre Demenz, DLB und frontotemporale Demenz (World Health Organization 2012). Nach der Alzheimerdemenz sind die DLB und die Parkinson-Krankheit mit Demenz (PD-D) die häufigsten neurodegenerativ bedingten Demenzerkrankungen. Sie sind verantwortlich für 10–15 % aller spät auftretenden Demenzen (Ballard et al. 2011) und werden oft nicht oder erst spät diagnostiziert (Geser et al. 2005). Es ist komplex, die Demenztypen akkurat zu unterscheiden, und Mischtypen sind häufiger als reine Demenzformen einer Genese. Dies gilt v. a. für vaskuläre Demenz und Alzheimerdemenz, sowie Alzheimerdemenz und DLB (World Health Organization 2012).

1.2.3 *Parkinson-Krankheit mit Demenz (PD-D)*

Kognitive Defizite und Demenz stellen gewichtige und folgenreiche Symptome des Morbus Parkinson dar. Sie gehen mit einer Verschlechterung der Lebensqualität, erhöhter Sterblichkeit sowie ökonomischen und psychischen Problemen einher. Außerdem führen sie, verglichen mit Krankheitsverläufen ohne kognitive Defizite und Demenz, zu häufigeren Einweisungen in Pflegeheime, längeren Krankenhausaufenthalten und erhöhten Belastungen für pflegende Personen (Aarsland et al. 1999; Svenningsson et al. 2012; Forsaa et al. 2010; Aarsland et al. 2000; Vossius et al. 2011; Fletcher et al. 2011).

Die Punktprävalenz von Demenz bei Morbus-Parkinson-Patienten liegt bei annähernd 30 % und die kumulative Prävalenz ist sehr hoch. Mindestens 75 % der an Morbus Parkinson Erkrankten, die länger als zehn Jahre mit der Krankheit leben, entwickeln eine Demenz. Die durchschnittliche Dauer vom Auftreten erster motorischer Parkinsonsymptome bis zur Ausbildung von PD-D beträgt ca. zehn Jahre (Hely et al. 2005; Aarsland et al. 2007b), wobei einige Patienten deutlich früher eine Demenz ausbilden und andere 20 Jahre und länger demenzfrei bleiben (Aarsland et al. 2007b).

Parkinson-Patienten haben im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein vier- bis sechsfach erhöhtes Risiko, eine Demenz zu entwickeln (Aarsland und Kurz 2010). Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer PD-D gelten hohes Lebensalter, das Auftreten der motorischen Symptome im hohen Lebensalter, früh im Krankheitsverlauf auftretende Psychosen, Verwirrung in Verbindung mit der Einnahme von Levodopa, der akinetisch-rigide Typ der Parkinson-Krankheit, außerdem komorbide Depression und Nikotinmissbrauch sowie schlechtes Abschneiden in kognitiven Tests (Emre 2003).

Die klinischen Symptome der PD-D umfassen Störungen der Exekutivfunktionen, Einschränkungen der visuell-räumlichen Leistungen, Aufmerksamkeitsdefizite und Antriebsstörungen.

Die Gedächtnisleistung der Patienten mit Parkinson-Krankheit mit Demenz ist vor allem in den Bereichen des strategischen Enkodierens und des Gedächtnisabrufs beeinträchtigt (Mollenhauer et al. 2010b). 2007 wurden klinisch-diagnostische Diagnosekriterien der PD-D ausgearbeitet (Emre et al. 2007).

Die der PD-D zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bislang unklar. Dies erschwert die Entwicklung wirksamer Therapien. Dass die Pathologie auf zellulärer Ebene äußerst heterogen ist, macht es schwierig die genauen für PD-D ursächlichen pathologischen Mechanismen zu ermitteln. Lewy-Körper, neurofibrilläre Bündel, senile Plaques, mikrovaskuläre Erkrankungen und argyrophile Einschlüsse scheinen eine Rolle zu spielen (Irwin et al. 2012; Del Tredici und Braak 2013; Horvath et al. 2013; Halliday et al. 2014). Zusätzlich sind mehrere Gene mit einem erhöhten Risiko der PD-D-Entwicklung assoziiert. (Halliday et al. 2014). Bei der PD-D scheinen neben dem dopaminergen System auch andere Neurotransmitter des Zentralnervensystems, insbesondere Acetylcholin, Noradrenalin und Serotonin, von Bedeutung zu sein (Tiraboschi et al. 2000; Klein et al. 2010). Wie genau all diese Faktoren den kognitiven Verfall bei Parkinson-Patienten begünstigen, ist allerdings weiterhin unklar. Zudem bleibt ungeklärt, ob präsynaptische α -Synuklein-Komplexe und diffuser Synapsenverlust statt Lewy-Körpern die Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit fördern (Mollenhauer et al. 2014).

DLB, Morbus Parkinson und PD-D werden unter dem Sammelbegriff *Lewy body disorders* (Lewy-Körper-Störungen) zusammengefasst (Lippa et al. 2007), um der Ähnlichkeit ihrer Neuropathologie und Symptomatik Rechnung zu tragen. Zudem werden PD-D und DLB unter dem Überbegriff *Lewy body dementias* (Lewy-Körper-Demenzen) subsumiert. Es wird vermutet, dass es sich bei PD-D und DLB um zwei Varianten der gleichen Erkrankung handelt, die in den Manifestationszeitpunkten der einzelnen Symptome voneinander abweichen (Donaghy und McKeith 2014). Die Unterscheidung zwischen PD-D und DLB erfolgt definitionsgemäß anhand der zeitlichen Beziehung des Auftretens von Demenz und Parkinson-Syndrom. Die Symptomatik der DLB beginnt mit kognitiven oder weiteren psychiatrischen Symptomen und geht innerhalb eines Jahres (oder gleichzeitig) mit den typischen Symptomen eines Parkinson-Syndroms einher. Bei der PD-D hingegen treten kognitive Defizite oder eine Demenz erst dann auf, wenn bereits mindestens ein Jahr lang das motorische Vollbild einer Parkinson-Krankheit besteht. Klinische Symptome, die DLB und PD-D gemein haben, sind Fluktuation der Kognition und Aufmerksamkeit, komplexe visuelle Halluzinationen und Parkinson-Syndrom.

Neben dem Auftreten der Demenzsymptome zu divergenten Zeitpunkten im Krankheitsverlauf konnten weitere Unterschiede zwischen beiden Demenzformen gefunden werden. Aktuell ist

bekannt, dass DLB mit einer höheren Amyloid-Plaque-Konzentration im Gehirn einhergeht als PD-D (Brooks 2009; Gomperts 2014). Es wird davon ausgegangen, dass dies der Grund für die größere Ähnlichkeit der Symptome von DLB und AD und die schnell voranschreitende Demenz bei DLB ist (Edison et al. 2008). Durch strukturelle Bildgebung konnte zudem festgestellt werden, dass Patienten mit DLB eine stärker ausgeprägte Atrophie des Hirngewebes haben als PD-D-Patienten. PD-D geht allerdings mit stärker ausgeprägtem Parkinson-Syndrom einher als DLB (Peraza et al. 2015). Aus neuropsychologischer Sicht zeigen DLB-Patienten im Vergleich mit PD-D-Patienten größere Einschränkungen hinsichtlich Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen (Gnanalingham et al. 1997; Downes et al. 1999) sowie visuellen Erkennungsgedächtnisses (Mondon et al. 2007). Allerdings gibt es auch Studien, die zu dem Schluss kommen, dass beide Erkrankungen, wenn sie voll ausgeprägt sind, klinisch und neuropathologisch nicht zu unterscheiden sind (McKeith et al. 2005; Emre et al. 2007; Noe et al. 2004).

1.2.4 Lewy-Körper-Demenz (DLB)

Die Lewy-Körper-Demenz ist eine neurodegenerative Erkrankung aus der Gruppe der Synukleinopathien, die durch Parkinson-Syndrom und ein progredientes dementielles Syndrom charakterisiert ist, aber auch mit Fluktuation der Gehirnleistung, visuellen Halluzinationen, REM-Schlafstörungen und autonomer Dysfunktion einhergehen kann.

Die Inzidenz der DLB steigt mit dem Alter und erreicht ihr Maximum im Bereich von 70–79 Jahren, wobei in allen Altersstufen Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Savica et al. 2013).

Eine Expertengruppe um McKeith definierte erstmals im Jahr 1995 klinische Klassifikationskriterien für die Lewy-Körper-Demenz, die in den Jahren 1999 und 2005 überarbeitet wurden (McKeith et al. 2005). Die Spezifität dieser Kriterien beträgt 95 %, die Sensitivität ist mit 32 % sehr gering, was unter anderem der Überschneidung der klinischen Symptome von DLB und Alzheimerdemenz geschuldet ist (Nelson et al. 2010) und dazu führt, dass über 50 % der DLB-Fälle nicht richtig diagnostiziert werden (Palmqvist et al. 2009), wobei die am häufigsten verwechselten klinischen Diagnosen bei Demenzen die von DLB und AD sind (McKeith et al. 2007).

Die Symptome der DLB überlappen sich also mit denen der PD-D und der AD. Es ist daher relevant, Biomarker zu finden, die die DLB früh zu diagnostizieren und die Demenzformen sicher zu unterscheiden erlauben (Donaghy und McKeith 2014). Dies ist besonders von Bedeutung, da eine fälschlicherweise angeordnete Medikation mit Neuroleptika, die aufgrund einer Verwechslung mit AD erfolgte, schwerwiegende Folgen haben kann. Aufgrund der erhöhten

Sensitivität von DLB-Patienten gegenüber Neuroleptika kann deren Gabe unter Umständen zu einer lebensbedrohlichen Verstärkung der Parkinson-Symptome bis hin zur akinetischen Krise mit massiven Schluckstörungen, zu Bewusstseinsminderung sowie zu autonomer Dysfunktion, hierbei sogar zum malignen neuroleptischen Syndrom mit hoher Mortalität, führen (Palmqvist et al. 2009; Henriksen et al. 2006; McKeith et al. 1992; Mollenhauer et al. 2010b). Zudem ist eine frühe Diagnose wünschenswert, da DLB-Patienten gut auf Cholinesterasehemmer ansprechen und ihnen durch eine frühzeitige richtige Diagnose effektiv geholfen werden kann (Samuel et al. 2000; Stinton et al. 2015; Aarsland et al. 2004b). Die Unterscheidung von DLB und AD anhand klinischer Symptome ist nicht sicher möglich (McKeith et al. 2007). In internationalen Studien werden zur Diagnose von AD neben den Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) und den ICD-10-Kriterien zumeist die Konsensuskriterien des *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorder Association* (NINDS-ADRDA) von McKhann angewendet (McKhann et al. 1984). Diese Kriterien scheinen allerdings nicht geeignet, um DLB und AD voneinander abzugrenzen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass sie ursprünglich für die Abgrenzung der AD gegenüber vaskulären Demenzen entwickelt wurden. Andere Möglichkeiten zur sicheren Unterscheidung der Erkrankungen werden dringend benötigt. Hierbei könnten biochemische Biomarker Abhilfe schaffen (Palmqvist et al. 2009).

1.2.5 Parkinson-Krankheit mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (PD-MCI)

Morbus Parkinson mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (PD-MCI) ist definiert als eine Beeinträchtigung der Kognition von Parkinson-Patienten, die nicht altersentsprechend ist, jedoch im Alltag keine wesentliche Behinderung darstellt und die Diagnosekriterien einer PD-D nicht erfüllt (Litvan et al. 2011).

Die Häufigkeit des Auftretens von PD-MCI steigt mit zunehmendem Alter, Krankheitsdauer und Schwere der Parkinson-Krankheit (Litvan et al. 2011). Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) scheint bereits bei der Diagnose von Morbus Parkinson häufig aufzutreten (Muslimovic et al. 2005). Im Mittel weisen ungefähr 25 % der nicht-dementen Parkinson-Patienten eine MCI auf (Litvan et al. 2011; Aarsland et al. 2010; Muslimovic et al. 2008). PD-MCI ist ein bedeutendes klinisches Syndrom, da schon leichte kognitive Beeinträchtigungen in frühen Stadien des Morbus Parkinson mit einer verschlechterten Lebensqualität der Patienten einhergehen (Klepac et al. 2008). Daher bedarf es der Identifikation und Behandlung von PD-MCI zum frühestmöglichen Zeitpunkt. Dies ist zudem relevant, da PD-MCI-Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen, eine PD-D zu entwickeln. In einer Studie entwickelten 62 % der PD-MCI-Patienten

innerhalb von vier Jahren eine PD-D, bei Morbus Parkinson-Patienten mit normaler Kognition waren es lediglich 20 % (Janvin et al. 2006).

Der klinische Phänotyp von PD-MCI ist heterogen und zeigt sowohl eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses als auch anderer kognitiver Domänen, wie der exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit, psychomotorischer Geschwindigkeit und räumlich-visueller Funktionen (Muslimovic et al. 2008; Foltynie et al. 2004).

Da das Konzept des MCI aus der Alzheimerforschung stammt, gab es zunächst keine standardisierten Diagnosekriterien für PD-MCI, wodurch die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu diesem Thema erschwert wurde. Um dieses Problem zu lösen, wurden im Jahr 2012 von der *Movement Disorder Society Task Force* einheitliche Diagnosekriterien für PD-MCI veröffentlicht (Litvan et al. 2012).

Je nach Art und Anzahl der beeinträchtigten kognitiven Bereiche werden vier PD-MCI-Subtypen unterschieden: Beeinträchtigung in nur einer kognitiven Domäne außer dem Gedächtnis, Beeinträchtigung in mehreren kognitiven Bereichen außer dem Gedächtnis, Beeinträchtigung nur im Gedächtnis und Beeinträchtigung im Bereich Gedächtnis und mindestens einem weiteren kognitiven Bereich (Petersen 2004). Der am häufigsten auftretende Subtyp ist jener mit Beeinträchtigungen in einer kognitiven Domäne außer dem Gedächtnis, wobei die am häufigsten betroffene Domäne die der exekutiven Funktionen ist (Aarsland et al. 2010; Caviness et al. 2007). Einige Wissenschaftler gehen davon aus, dass Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen bei Parkinson-Patienten Ausdruck eines veränderten dopaminergen Tonus im frontalen Kortex sind, wohingegen Defizite in räumlich-visuellen Funktionen und im semantischen Gedächtnis mit der neuropathologischen Beteiligung temporaler und parietaler Kortex zusammenhängen und mit einem erhöhtem Risiko der Entwicklung von PD-D verbunden sind (Williams-Gray et al. 2009).

Aktuell wird PD-MCI als ein Übergangsstadium zwischen Morbus Parkinson ohne Demenz (PD) und PD-D angesehen und gilt als ein Risikofaktor für die Entwicklung von PD-D (Broeders et al. 2013). Ob alle PD-MCI-Subtypen zu PD-D fortschreiten und sie sich hinsichtlich des Risikos der Demenzentwicklung unterscheiden, ist noch nicht geklärt. Außerdem ist unklar, ob den verschiedenen Subtypen unterschiedliche neuropathologische Mechanismen zugrunde liegen (Goldman und Litvan 2011; Delgado-Alvarado et al. 2016).

PD-D hat schwerwiegende Auswirkungen wie verminderte Unabhängigkeit, vermehrte Pflegebedürftigkeit, psychiatrische Komorbidität und erhöhte Mortalität der Patienten sowie erhöhte Belastung der Betreuungspersonen (Aarsland et al. 2007a; Bronnick et al. 2006; Levy et al. 2002). Daher ist es von Bedeutung, Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer

PD-D so früh wie möglich zu identifizieren. Dazu werden Biomarker benötigt, die eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose von PD-MCI haben und idealerweise die Entwicklung von PD-MCI zu PD-D zuverlässig vorhersagen können.

1.3 Biomarker

Biomarker sind definiert als charakteristische biologische Merkmale, die objektiv gemessen und ausgewertet werden können und als Indikator für normale biologische Prozesse, pathologische Prozesse sowie pharmakologische Reaktionen auf eine therapeutische Intervention fungieren. Dabei können diagnostische Marker, die zeigen, ob eine Krankheit bereits besteht, von prognostischen Biomarkern unterschieden werden, die indizieren, wie sich eine Erkrankung im Einzelfall wahrscheinlich entwickeln wird. Zudem können Biomarker zur Stadieneinteilung von Krankheiten herangezogen werden, oder um das Ansprechen auf medikamentöse Therapien zu überwachen (Biomarkers Definitions Working Group 2001). Es gibt klinische Biomarker (z. B. das Abschneiden bei einem kognitiven Test), auf Bildgebung basierende Biomarker, genetische und biochemische Biomarker (Chahine et al. 2014). Ein idealer Biomarker sollte eng mit dem Krankheitsprozess assoziiert, so noninvasiv und günstig wie möglich sein und reproduzierbare Ergebnisse liefern. Eine internationale Konsensus-Konferenz hat bezüglich Sensitivität und Spezifität Werte von jeweils mindestens 85 % als Anforderung für einen anwendbaren Biomarker gestellt (Wiltfang et al. 2005). Obwohl es mehrere vielversprechende Kandidaten gibt, wurde immer noch kein verlässlicher Biomarker für Diagnose und Verlauf von Morbus Parkinson bestätigt (Magdalinou et al. 2014; McGhee et al. 2013).

1.3.1 α -Synuklein

1.3.1.1 Struktur, physiologische Funktion und pathophysiologische Rolle von α -Synuklein

Die Familie der Synukleine beinhaltet drei Proteine: α -, β - und γ -Synuklein (George 2002). α -Synuklein ist ein 140 Aminosäuren langes, 14 kDa schweres Protein, das durch das *SNCA*-Gen auf Chromosom vier kodiert wird (Spillantini et al. 1995). Seit im Jahr 1997 entdeckt wurde, dass Mutationen im *SNCA*-Gen mit der autosomal-dominanten familiären Form des früh auftretenden Morbus Parkinson assoziiert sind (Polymeropoulos et al. 1997) und α -Synuklein der Hauptbestandteil der Lewy-Körper ist (Spillantini et al. 1997), wurde dem Protein große Aufmerksamkeit zuteil. Es wird vornehmlich im Gehirn und dort vor allem in präsynaptischen Neuronenendigungen und in geringerer Konzentration im Zytosol, im Nucleus und in einigen

zellulären Membranen exprimiert (Jakes et al. 1994; Auluck et al. 2010; Guardia-Laguarta et al. 2014). α -Synuklein stellt physiologisch ca. 1 % der löslichen Proteine im Gehirn dar (Iwai et al. 1995). Auch in Erythrozyten, Thrombozyten, Blutplasma (Barbour et al. 2008) und im Speichel (Devic et al. 2011) konnte α -Synuklein nachgewiesen werden. α -Synuklein wurde zunächst als ausschließlich intrazelluläres Protein betrachtet, es konnte allerdings gezeigt werden, dass es bei neuronalem Zelltod oder zellulären Stressbedingungen direkt in den Extrazellulärraum sezerniert oder freigesetzt wird (Marques und Outeiro 2012). Lösliche α -Synuklein-Monomere und -Oligomere konnten inzwischen in humanem *Liquor cerebrospinalis* und im Blutplasma von Parkinson-Patienten und gesunden Probanden nachgewiesen werden (Borghi et al. 2000; El-Agnaf et al. 2003; El-Agnaf et al. 2006; Tokuda et al. 2006).

Es gibt momentan unterschiedliche Studienlagen dazu, ob die physiologische Konformation von α -Synuklein die eines ungeordneten löslichen Monomers (Fauvet et al. 2012) oder die eines membrangebundenen α -helikalen Tetramers ist (Bartels et al. 2011; Dettmer et al. 2013; Selkoe et al. 2014; Deleersnijder et al. 2013). Eine aktuellen Studie zeigt, dass in *post mortem* untersuchtem, gesundem Gehirngewebe sowohl lösliche α -Synuklein-Monomere als auch unlösliche Oligomere vorhanden waren (Gould et al. 2014). Manche Autoren gehen daher davon aus, dass es ein physiologisches Gleichgewicht beider Formen gibt (Burre et al. 2015; Coelho-Cerqueira et al. 2013).

α -Synuklein neigt zur Aggregation und ist in seiner aggregierten Form womöglich eines der Schlüsselemente für die Neurodegeneration bei Morbus Parkinson. Es wird von einem zelltoxischen Effekt von α -Synuklein in Form von Oligomeren und amyloidähnlichen Fibrillen ausgegangen. Dabei ist es Gegenstand aktueller Forschung herauszufinden, welche Aggregationsformen den größten toxischen Effekt auf Neurone haben (Kalia und Kalia 2015) bzw. ob die Aggregation von der monomeren oder oligomeren Form ausgeht (Burre et al. 2015). α -Synuklein ist in der Lage, verschiedene oligomere Formen zu bilden (Cremades et al. 2012). Größere α -Synuklein-Konformationen können sich über intermediäre, helixreiche Konformationen zu β -Faltblattstrukturen zusammenfalten. Mehrere dieser Strukturen können sich zu unlöslichen amyloidähnlichen Fibrillen zusammenlagern und die intraneuronale Akkumulation dieser abnormen α -Synuklein-Fibrillen in Zellkörpern und Fortsätzen resultiert in der Ausbildung von Lewy-Körpern bzw. Lewy-Neuriten (Ghosh et al. 2015). Der exakte Einfluss der Lewy-Pathologie auf die Pathogenese und Pathophysiologie des Morbus Parkinson bleibt allerdings weiterhin unklar (Lashuel et al. 2013; Breydo et al. 2012).

Es wurden bereits mannigfaltige zelltoxische Mechanismen der α -Synuklein-Aggregate beschrieben. Darunter fallen die Beeinträchtigung der Mitochondriefunktion, Störung der intrazellulären Proteinhämostase, chronischer Stress des endoplasmatischen Retikulums, Ausbildung porenartiger Strukturen und Perforation von Membranen, inklusive der Plasmamembran von Neuronen, Störung der Glutamatrezeptorfunktion und Interaktion mit dem Zytoskelett (Kalia et al. 2013; Pacheco et al. 2015; Roberts und Brown 2015). α -Synuklein-Aggregationen treten nicht nur aufgrund von Störungen der Proteinfaltung, sondern auch durch ein Versagen der zellulären Reparatur- und Schutzmechanismen auf. Dies umfasst die Chaperon-Netzwerke, die die Proteinfaltung und die erneute Faltung fehlgefalteter Proteine regulieren (Hartl et al. 2011), sowie das Ubiquitin-Proteasom-System und auch den lysosomalen Autophagie-Pathway, die für die Eliminierung von schädlichen Proteinen zuständig sind (Tyedmers et al. 2010). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die in Lewy-Körpern enthaltenen α -Synuklein-Fibrillen spontan in toxische Oligomere zerfallen (Cremades et al. 2012), Lewy-Körper und -Neuriten also gewissermaßen als Oligomer-Reservoir dienen und somit zur Neurodegeneration beitragen. Eine gegensätzliche Hypothese besagt, dass die Aggregation von α -Synuklein-Oligomeren und -Fibrillen in Form von Lewy-Pathologie überhaupt nicht zur Neurodegeneration beiträgt, sondern ganz im Gegenteil neuroprotektiv wirkt, indem sie die toxischen Fibrillen bindet (Lashuel et al. 2002; Ding et al. 2002). Der Zusammenhang zwischen neurologischer Dysfunktion und α -Synuklein-Ablagerung bleibt also weiterhin unklar. Es gibt Hinweise darauf, dass pathologische α -Synuklein-Aggregate, ähnlich wie bei Prionen-Erkrankungen, von einem Neuron auf ein benachbartes Neuron übertragen werden können und dadurch für die Ausbreitung des neurodegenerativen Prozesses innerhalb des zentralen Nervensystems sorgen (Desplats et al. 2009; Volpicelli-Daley et al. 2011; Luk et al. 2012; Rey et al. 2013; Hansen et al. 2011; Recasens und Dehay 2014). Dies würde eine Ausbreitung entlang von anatomischen Bahnen erklären, wie sie Del Tredici und Braak (2012) postulierten. Allerdings bleibt auch der genaue Mechanismus der Zell-zu-Zell-Übertragung von α -Synuklein-Komplexen ungeklärt (Bendor et al. 2013).

1.3.1.2 α -Synuklein als Biomarker für Morbus Parkinson

Morbus Parkinson wird momentan weitestgehend aufgrund des Auftretens von motorischen Symptomen diagnostiziert und eine definitive Diagnose kann nur nach Autopsie gestellt werden. Um therapeutisch in einem möglichst frühen Krankheitsstadium eingreifen zu können und dadurch das Behandlungsergebnis zu verbessern, ist es von größtem Interesse, einen diagnosti-

schen Biomarker für Morbus Parkinson zu finden, mit dem sich die Krankheit bereits vor Auftreten von motorischen Symptomen diagnostizieren lässt (Tolosa et al. 2009; Tolosa et al. 2006). Da das Auftreten von Lewy-Pathologie außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) womöglich dem Auftreten im ZNS vorausgeht, birgt die Diagnostik von Lewy-Körpern in extrazerebralem Gewebe die Möglichkeit, dies zu tun. Über seine Verwicklung in die Pathogenese von Morbus Parkinson und anderen Synukleinopathien hinaus wurde extrazellulär vorkommendes α -Synuklein intensiv als ein potenzieller diagnostischer Biomarker oder Verlaufsmarker untersucht (Duran et al. 2010; El-Agnaf et al. 2003; El-Agnaf et al. 2006; Hong et al. 2010; Mollenhauer et al. 2011). Die Quantifizierung von α -Synuklein in biologischen Flüssigkeiten wurde als möglicher Biomarker für Morbus Parkinson vorgeschlagen (Mollenhauer et al. 2010a). Dabei wurde in der Forschung bislang besonderes Augenmerk auf die Messung von α -Synuklein im Liquor gelegt. Die meisten Studien kommen zu dem Schluss, dass bei den α -Synuklein-assoziierten Erkrankungen Morbus Parkinson, DLB und Multisystematrophie der Gesamtgehalt an α -Synuklein im Liquor im Vergleich zu gesunden Probanden erniedrigt ist (Mollenhauer et al. 2014; Hong et al. 2010; Shi et al. 2011; Kang et al. 2013; Gao et al. 2015; Tokuda et al. 2006), auch wenn die Studienlage hierzu nicht eindeutig ist (Malek et al. 2014). Das Gehirn stellt die wichtigste Quelle von α -Synuklein im Liquor dar, gefolgt von Strukturen des Nervensystems unterhalb der Medulla (Mollenhauer et al. 2012). Obwohl der Liquor prinzipiell aufgrund seiner engen Beziehung zum Gehirn eine interessante Quelle für potenzielle Biomarker sein kann, birgt die Analyse von Proteinen im Liquor mehrere Nachteile, darunter hohe Invasivität bei der Probengewinnung, mögliche Kontamination der Probe mit Blut, niedrige Proteinkonzentrationen im Liquor und damit einhergehende hohe Variabilität der Messwerte (Hong et al. 2010; Magdalinou et al. 2014; Shi et al. 2011; Mollenhauer et al. 2011). Zudem stellte sich die alleinige Bestimmung der α -Synuklein-Konzentration im Liquor mit einer Spezifität von nur 25 % als nicht geeignet zur Diagnose von Synukleinopathien heraus. Es erscheint sinnvoll zu untersuchen, ob sich die α -Synuklein-Konzentration im Blut als Biomarker verwenden lässt, da die Gewinnung von Blutproben erheblich unkomplizierter und weniger invasiv ist als die Liquorentnahme und die α -Synuklein-Konzentration in Blutserum und -plasma verglichen mit dem Liquor bis zu zehnmals und in Vollblut bis zu 10.000-mal so hoch ist (Mollenhauer 2014). Allerdings sind die Ergebnisse in bereits erhobenen Studien zum Zusammenhang zwischen Morbus Parkinson und α -Synuklein-Konzentration im Blut deutlich unbeständiger (Duran et al. 2010; Foulds et al. 2013; Foulds et al. 2011; Li et al. 2007; Lee et al. 2006; Shi et al. 2010) als die zu α -Synuklein im Liquor. Weitere Probleme bei der Entwicklung blutbasierender Biomarker für Morbus Parkinson sind, dass es, eine intakte Blut-Hirn-Schranke

vorausgesetzt, nicht zu direktem Kontakt von Gehirn und Blut kommt und Blut ein heterogenes Gemisch aus Zellen, Proteinen, Lipiden und metabolischen Produkten darstellt (Chahine et al. 2014). Zudem sind Biomarker im Blut möglichen tageszeitlichen, medikamenten- und ernährungsabhängigen Einflussfaktoren unterworfen. Mehr als 95 % des α -Synukleins im Blut befindet sich in den Erythrozyten, 1–4 % in Thrombozyten und weniger als 1 % in Plasma und mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Shi et al. 2010; Barbour et al. 2008). Es scheint allerdings auch im peripheren Blut α -Synuklein zu geben, das aus dem ZNS stammt (Shi et al. 2014). Problematisch daran, dass der größte Teil des α -Synukleins im Blut sich in den Erythrozyten befindet, ist, dass geringste Veränderungen der Hämolyse oder Rückstände von Thrombozyten übermäßigen Einfluss auf α -Synuklein-Messungen in Blutplasma oder -serum haben können (Henchcliffe et al. 2011). Bis heute konnten weder α -Synuklein-Bestimmungen im Blutplasma, Blutserum oder im Liquor Hinweise darauf liefern, dass die Messung von α -Synuklein sich als ein verlässlicher diagnostischer oder prognostischer Biomarker für Morbus Parkinson verwenden lässt (Malek et al. 2014; McGhee et al. 2013). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass α -Synuklein ein potenziell attraktiver Biomarker für Morbus Parkinson ist, da seine pathologische Ansammlung eng mit dem neurodegenerativen Prozess des Morbus Parkinson zusammenhängt (Jellinger 2010). Allerdings stellt das Auftreten von α -Synuklein in verschiedenen Konformationen (Monomere, Oligomere), Aggregationsformen, Geweben und biologischen Flüssigkeiten eine komplexe Herausforderung für die Evaluation als Biomarker dar. Eine weitere Schwierigkeit ist, dass α -Synuklein eine Rolle in der Pathogenese mehrerer Erkrankungen spielt, sodass es sich zwar eignen könnte, um Morbus Parkinson von Krankheiten anderer pathologischer Genese (wie z. B. Tauopathien) zu unterscheiden, eine Unterscheidung von Morbus Parkinson und den anderen α -Synukleinopathien aber nur möglich wäre, falls die Verteilung von α -Synuklein in Geweben oder die Konzentrationen in biologischen Flüssigkeiten sich signifikant zwischen den oben genannten α -Synukleinopathien unterscheiden.

1.3.2 *Heart-Fatty Acid Binding Protein (H-FABP)*

1.3.2.1 **Struktur, physiologische Funktion und pathophysiologische Rolle von H-FABP**

Heart-Fatty Acid Binding Protein (H-FABP), das auch als FABP3 bezeichnet wird, gehört zur Familie der fettbindenden Proteine (FABPs). Dabei handelt es sich um zytosolische, 14–16 kDa große Proteine, die an der Aufnahme, dem Transport und dem Metabolismus von Fettsäuren beteiligt sind.

FABPs finden sich in allen Zellen, die Fett umsetzen. Bislang wurden neun verschiedene Isoformen von FABPs identifiziert und nach dem Ursprungsgewebe klassifiziert, in dem sie zuerst entdeckt wurden. H-FABP besteht aus 132 Aminosäuren (Azzazy et al. 2006), hat ein Molekulargewicht von 15 kDa (Schreiber et al. 1998) und wurde als Erstes aus dem Herzmuskel aufgereinigt (Heuckeroth et al. 1987). Inzwischen wurde allerdings herausgefunden, dass es auch in vielen anderen Geweben wie Nieren, Muskeln, Aorta, Lunge, Brustdrüsen, Plazenta, Gehirn, Hoden, Ovarien, Nebennieren und Magen vorkommt (Veerkamp und Zimmerman 2001). H-FABP-*Knock-Out*-Mäuse zeigen eine teilweise verringerte Fettaufnahme in den Skelett- und Herzmuskeln (Schaap et al. 1999; Binas et al. 2003; Murphy et al. 2004) sowie pathologische Aufnahme und Metabolismus von Fetten im Gehirn (Murphy et al. 2005). Im zentralen Nervensystem macht H-FABP etwa 0,01 % der gesamten zytosolischen Proteine aus (Myers-Payne et al. 1996).

Die genaue Funktion von H-FABP im Gehirn ist weiterhin unklar, allerdings ist bekannt, dass es dort eine Rolle bei der Aufnahme von Arachidonsäure in Neurone (Murphy et al. 2005) und der Regulierung von Dopaminrezeptoren im Striatum (Shioda et al. 2010) spielt.

H-FABP kann als klinischer Marker für akuten Myokardinfarkt genutzt werden (Glatz et al. 1998; Liao et al. 2009), weil es nach dem Auftreten von Zellschädigung schnell von den betroffenen Zellen in die Blutbahn freigesetzt wird. Da H-FABP auch im Gehirn nachgewiesen wurde, wenn auch in niedrigerer Konzentration als im Herz, wurde es als Serummarker für Verletzungen und Infarzierungen des Gehirns vorgeschlagen (Pelsers et al. 2004; Pelsers und Glatz 2005; Wunderlich et al. 2005; Zimmermann-Ivol et al. 2004; Park et al. 2013; Pelsers et al. 2004). Zudem wurde H-FABP als Biomarker für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit identifiziert (Guillaume et al. 2003; Matsui et al. 2010).

1.3.2.2 H-FABP als Biomarker für DLB und PD-D

Die H-FABP-Konzentration im Blutserum wurde als potenzieller diagnostischer Biomarker für DLB und PD-D vorgeschlagen, da Patientengruppen mit diesen Diagnosen im Vergleich zu Alzheimerpatienten und nicht dementen neurologischen Kontrollen signifikant erhöhte H-FABP-Konzentrationen aufwiesen. Allerdings wurden diese Ergebnisse bislang nur in kleinen Kohorten erhoben (Steinacker et al. 2004; Mollenhauer et al. 2007). Außerdem wurde über, verglichen mit Gesunden, erhöhte H-FABP-Konzentrationen im Blutserum von Parkinson-Patienten berichtet, die zudem mit der nach der Hoehn-und-Yahr-Skala evaluierten Schwere der Parkinson-Krankheit positiv korrelierten (Wada-Isoe et al. 2008). Indes konnte bislang keine

Studie eine zufriedenstellende Sensitivität von H-FABP als diagnostischem Biomarker für DLB und PD-D in Abgrenzung zu AD zeigen.

Auch die pathophysiologischen Ursachen einer möglichen H-FABP-Erhöhung bei DLB und PD-D sind bislang nicht geklärt. Für Patienten mit Herzversagen wurde bestätigt, dass H-FABP im Serum den Untergang sympathischen Nervengewebes im Herzen widerspiegelt (Arimoto et al. 2005). Die bei DLB und PD-D auftretende Denervierung sympathischer Neurone des peripheren Nervensystems, einschließlich des Reizleitungssystems des Herzens, könnte womöglich für die Erhöhung der H-FABP-Serumkonzentration sorgen. Allerdings führt sowohl bei Morbus Parkinson als auch DLB eine Dysfunktion der sympathischen Nerven am Herz klinisch nicht zu einer Kardiomyopathie. Dies spricht dafür, dass erhöhte H-FABP-Konzentrationen im Serum von Schädigungen des Gehirns herrühren könnten, denn auch bei anderen Krankheiten, die mit einer zentralnervösen Schädigung einhergehen, wie Creutzfeld-Jakob-Krankheit (Guillaume et al. 2003) und ischämischem Schlaganfall (Zimmermann-Ivol et al. 2004; Park et al. 2013), kommt es zur Erhöhung der H-FABP-Konzentration im Serum. Jedoch wird die klinische Rolle kardialer postganglionärer sympathischer Denervierung bei DLB und PD-D weiterhin nicht vollständig verstanden. Eine mögliche alternative Erklärung für die erhöhten Konzentrationen von H-FABP bei DLB und PD-D bietet der Umstand, dass das bei der DLB in den Lewy-Körpern enthaltene α -Synuklein ebenfalls als FABP fungiert (Sharon et al. 2001) und seine abnormen Veränderungen möglicherweise andere FABPs beeinflussen und somit für eine Erhöhung der H-FABP-Konzentration im Serum sorgen. Es gilt zudem zu bedenken, dass die Serumkonzentration von H-FABP ebenfalls von verschiedensten anderen Erkrankungen wie Lungenembolie, verminderter Nierenfunktion, Aortendissektion, Diabetes mellitus und akutem Myokardinfarkt beeinflusst wird (Hazui et al. 2005; Kaczynska et al. 2006; Nayashida et al. 2001). Es bedarf weiterer Abklärung der für die Konzentrationserhöhung von H-FABP ursächlichen pathophysiologischen Mechanismen, um die Eignung der Serumkonzentration von H-FABP als Biomarker für DLB, PD-D und Morbus Parkinson abzuschätzen.

1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, herauszufinden ob sich die Serumkonzentrationen der Proteine α -Synuklein und H-FABP als diagnostische Biomarker für PD (Parkinson-Krankheit ohne Demenz), PD-MCI, DLB oder PD-D eignen. Dazu werden die Serumkonzentrationen der Proteine per Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt und es wird geprüft, ob sie sich signifikant zwischen den untersuchten Studiengruppen unterscheiden. Um zu untersuchen,

ob sich die Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP als Verlaufsmarker für Morbus Parkinson eignen, werden sie mit demographischen und klinischen Daten korreliert, die im Rahmen der DEMPARK-Studie erhoben wurden.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv und Auswertung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mittels Sandwich-ELISA-Verfahren die Serumkonzentrationen der Proteine α -Synuklein und H-FABP von 69 an der DEMPARK-Studie teilnehmenden Patienten der Zentren Marburg und Kassel gemessen. Zusätzlich wurden die Serumkonzentrationen von zehn nicht an Parkinson erkrankten neurologischen Patienten der Paracelsus-Elena-Klinik in Kassel gemessen, die als Kontrollgruppe dienten. Tabelle 3 zeigt die Hauptdiagnosen der Kontrollgruppe.

Tabelle 3: Hauptdiagnosen der Kontrollgruppe

- Zwei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom
- Chronische Depression
- Dystoner Tremor
- Gangstörung bei schwerer überwiegend motorischer Polyneuropathie mit Fußheber- und -senkerpareesen unklarer Zuordnung beidseits
- Polyneuropathie unklarer Genese
- Parästhesie der Haut
- Verdacht auf Neuroleptika-induzierte Dyskinesie
- Verdacht auf schizoaffektive Störung
- Gangstörung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden in der Kontrollgruppe lediglich die Parameter Geschlecht, Alter bei Aufnahme in die Paracelsus-Elena Klinik-Kassel, Hauptdiagnose sowie α -Synuklein- und H-FABP-Serumkonzentrationen betrachtet. Die Patientengruppe wurde im Rahmen der DEMPARK-Studie in die Untergruppen PD, PD-MCI, PD-D und DLB eingeteilt. Dabei erfolgte die Diagnose PD anhand der Kriterien der *United Kingdom Brain Bank*, die Diagnose PD-MCI anhand der Diagnosekriterien von Petersen (2004), die Diagnose PD-D anhand der Konsensrichtlinien nach Emre et al. (2007) und die Diagnose DLB anhand der Klinischen Klassifikationskriterien der Lewy-Körper-Demenz nach dem dritten Report der DLB-Arbeitsgemeinschaft (McKeith et al. 2005). Die Gruppeneinteilung erfolgte zu den drei Zeitpunkten *Baseline* (BL), Nachfolgeuntersuchung nach 12 Monaten (12 Mo) und Nachfolgeuntersuchung nach 24 Monaten (24 Mo). Da bei der Nachfolgeuntersuchung nach sechs Monaten keine erneute Gruppenbestimmung geschah, wurde als Gruppenangaben zu diesem Zeitpunkt

der Diagnosestatus des Zeitpunkts BL übernommen. Es ergaben sich zum Aufnahmezeitpunkt in die Studie, der dem Messzeitpunkt BL in dieser Arbeit entspricht, die in Tabelle 4 dargestellten Verteilungen.

Tabelle 4: Merkmale der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt Baseline

Studiengruppe	Patienten insgesamt	Patienten prozentual
Gesamtkohorte	79	100
PD	12	15,2
PD-MCI	43	54,4
PD-D	11	13,9
DLB	3	3,8
Kontrollgruppe	10	12,7
männlich	48	60,8
weiblich	31	39,2

Diese Arbeit wurde von der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen im April 2015 genehmigt.

2.2 DEMPARK-Studie

Bei der DEMPARK-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, nichtinterventionelle Kohortenstudie, deren Hauptziel es ist, das Fortschreiten kognitiver Einschränkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson zu charakterisieren und Faktoren zu identifizieren, die zu Entwicklung oder Fortschritt der kognitiven Einschränkungen führen. Dazu wurden Patienten an acht auf Bewegungsstörungen spezialisierten Zentren in Deutschland (Aachen, Bonn, Dresden, Frankfurt am Main, Kassel, Kiel, Marburg und Tübingen) rekrutiert und die Entwicklung der kognitiven Einschränkungen über einen Zeitraum von 36 Monaten beobachtet. Das genaue Studiendesign wurde bereits von Balzer-Geldsetzer et al. (2011) beschrieben.

Im Rahmen der DEMPARK-Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten mittels der kognitiven Tests Mini-Mental-Status-Test (MMST) und *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment* (PANDA) bewertet. Der MMST ist ein Screening-Verfahren zur Feststellung kognitiver Defizite und das meistverwendete Instrument bei der Diagnose von Demenz. Obwohl er nicht spezifisch für Parkinson-Patienten entwickelt wurde, wird er beständig in Studien zur Kognition bei Morbus Parkinson verwendet (Chou et al. 2010). Der MMST wird als Interview mit dem Patienten durchgeführt und misst zentrale kognitive Funktionen. Maxi-

mal können 30 Punkte erreicht werden, wobei ein höherer Testscore besserer kognitiver Leistungsfähigkeit entspricht. Folgende kognitive Domänen werden vom MMST erfasst: zeitliche und räumliche Orientierung (zehn Punkte), Merk- und Erinnerungsfähigkeit (sechs Punkte), Aufmerksamkeit und Konzentration (fünf Punkte), Sprachverständnis geschriebener und gesprochener Sprache (acht Punkte) und räumlich-visuelle Funktion (ein Punkt) (Folstein et al. 1975). Dabei spricht ein Testscore von weniger als 26 Punkten für das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung (Dubois et al. 2007). Der MMST wurde durch die Arbeitsgruppe von Dubois et al. (2007) zur Identifizierung von kognitiver Einschränkung bei Parkinson-Patienten und zur Charakterisierung von PD-D empfohlen.

Das PANDA ist ein Screening-Test, der speziell dazu entwickelt wurde, die kognitiven Domänen zu erfassen, die bei Parkinson-Patienten typischerweise beeinträchtigt werden. Er beinhaltet Aufgaben in den kognitiven Bereichen exekutive Funktionen, Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis/Aufmerksamkeit und räumlich-visuelle Funktion. Der maximal erreichbare Punktwert beträgt 30 Punkte, wobei wiederum ein höherer Testscore besserer kognitiver Leistungsfähigkeit entspricht. Testergebnisse ≥ 18 Punkte spiegeln normale kognitive Leistungsfähigkeit wider, 15–17 Punkte weisen auf eine milde kognitive Dysfunktion hin und Punktwerte unter 15 sind ein Indikator für schwerwiegende kognitive Einschränkung und weisen auf Demenz hin (Kalbe et al. 2008).

Die motorische Beeinträchtigung der Patientenkohorte dieser Arbeit wurde im Rahmen der DEMPARK-Studie mittels der motorischen Subskala der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS, Abschnitt III) evaluiert (Fahn et al. 1987). Die UPDRS ist die am häufigsten verwendete Skala zur Bewertung von motorischer Beeinträchtigung und Behinderung bei Parkinson-Patienten (Ramaker et al. 2002) und ist in vier Abschnitte unterteilt (I: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II: Aktivitäten des täglichen Lebens; III: motorische Untersuchung; IV: Komplikationen der Behandlung). Die Ergebnisse der Abschnitte I, II und IV werden im Interview ermittelt, wohingegen sich die Bewertung von Abschnitt III aus dem Untersuchungsbefund ergibt. Abschnitt III umfasst 14 Posten, die mit Punktwerten von null bis vier bewertet werden können. Somit können maximal 64 Punkte vergeben werden, wobei ein höherer Punktwert einer größeren Beeinträchtigung in der motorischen Funktion entspricht.

Der klinische Schweregrad der Parkinsonerkrankung wurde im Rahmen der DEMPARK-Studie anhand der Hoehn-und-Yahr-Stadien evaluiert. Sie berücksichtigen den Grad der Behinderung sowie Störungen von Gleichgewicht, Bewegungen und Gang. Nicht-motorische Symptome gehen nicht in die Beurteilung ein. Die Skala umfasst die Stadien 1 bis 5, wobei höhere Stadien eine schwerwiegendere Parkinsonerkrankung bedeuten (Hoehn und Yahr 1967).

2.3 Probengewinnung

Die verwendeten Blutproben wurden durch venöse Blutentnahme gewonnen und pro Teilnehmer in zwei Serum-Gel-Monovetten von Sarstedt gefüllt. Etwa 20–30 min nach Abnahme wurden die Proben bei 1300 g für zehn Minuten bei 20 Grad Celsius zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand in 1,5 ml Safe-Lock Tubes von Eppendorf überführt und unmittelbar (innerhalb von fünf Minuten) bei -80 °C eingefroren. In den Patientengruppen PD, PD-MCI und PD-D wurden Blutentnahmen zu vier Zeitpunkten vorgenommen, sofern der Studienteilnehmer nicht verfrüht aus der DEMPARK-Studie ausschied. Die Blutentnahmen erfolgten zum Zeitpunkt BL, d. h. bei Aufnahme in die DEMPARK-Studie, und zu Nachfolgeuntersuchungen 6, 12 und 24 Monate nach dem Zeitpunkt BL. In der Kontrollgruppe und der Patientengruppe DLB stand lediglich zu einem Zeitpunkt (bei Aufnahme in die Paracelsus-Elena-Klinik Kassel) abgenommenes Blut für die Messung zur Verfügung. Tabelle 5 zeigt die Zeitabstände zwischen den Blutentnahmen zu den verschiedenen Messzeitpunkten in Monaten.

Tabelle 5: Abstand zwischen den Blutentnahmen in Monaten

Messzeitpunkte	Abstand zwischen den Blutentnahmen [Monate]			
	n	Mittelwert	Minimum	Maximum
BL und 6 Mo	50	6,4	3,9	9,9
6 Mo und 12 Mo	46	6,2	2,9	11,1
12 Mo und 24 Mo	24	13,7	10,6	18,4

n: Stichprobengröße; *Mo*: Monate

2.4 ELISA

Die Konzentrationsbestimmungen von α -Synuklein und H-FABP erfolgten mittels des Sandwich-ELISA-Verfahrens. Dabei wird das Antigen auf einer mit einem Capture-Antikörper beschichteten Mikrotiterplatte immobilisiert und über einen Detektionsantikörper nachgewiesen. Der ELISA stellt eine unkomplizierte, zuverlässige und hochsensitive Methode für die simultane Quantifizierung von z. B. Proteinen oder Peptiden in vielen verschiedenen Proben dar. Das angewendete Sandwich-ELISA-Verfahren beruht darauf, dass zunächst der Plattenboden mit einem sog. Capture-Antikörper benetzt wird. Dann werden unspezifische Bindungsstellen des Antikörpers geblockt und danach das Antigen (in Proben) aufgetragen und inkubiert, bevor ein zweiter sog. Detektionsantikörper das Sandwich (aus Capture-Antikörper, Antigen und Detek-

tionsantikörper) komplettiert. An den Detektionsantikörper ist ein Enzym, wie z. B. eine alkaline Phosphatase oder Peroxidase gebunden, das eine Farbreaktion des zuletzt zugegebenen Substrats auslöst, und zwar proportional abhängig von der Menge des gebundenen Detektionsantikörpers. Diese Farbreaktion ist dann densitometrisch als optische Dichte messbar.

2.4.1 H-FABP-Konzentrationsbestimmung per Sandwich-ELISA

Um die H-FABP-Konzentration in den Proben zu messen, wurde das HK402 Human H-FABP ELISA Kit der Firma Hycult biotech (Uden, Niederlande) genutzt, das nach dem oben beschriebenen Sandwich-ELISA-Prinzip funktioniert. Das Detektionslimit liegt bei 102 pg/ml und die Standardkurve zwischen 25.000 pg/ml und 102 pg/ml. Die H-FABP-Konzentration wurde als Doppelbestimmung mit Direktauftrag von jeweils 50 µl Blutserum gemessen. Kreuzreaktivitäten mit humanem I-FABP und L-FABP bestehen laut Herstellerangabe nicht. Die Spezifität der Antikörper für H-FABP wurde bei Pelsers et al. (2005) gezeigt. Es wurden keine Unterschiede in der Leistungsfähigkeit des Assays zwischen Serum- und Plasmaproben beobachtet; eingefrorene und wiederaufgetaute Proben zeigten unverminderte Immunoreaktivität (Wodzig et al. 1997).

2.4.2 α -Synuklein-Konzentrationsbestimmung per Sandwich-ELISA

Die Bestimmung der Konzentration von löslichem Gesamt- α -Synuklein erfolgte per Sandwich-ELISA-Prinzip, wie bei Kruse et al. (2012) beschrieben. Die Blutserumproben wurden dazu im Verhältnis 1:4 verdünnt. Als Capture-Antikörper wurde der Antikörper Anti-alpha Synuclein antibody MJFR1 der Firma Abcam (Cambridge, Vereinigtes Königreich) verwendet.

2.5 Verwendete Materialien und Geräte

Artikel	Firma
Anti α -Synuclein Antibody MJFR1 (Capture-Antikörper)	Abcam, Cambridge, Vereinigtes Königreich
Blocker A Kit	Meso Scale Discovery, Rockville, Maryland, Vereinigte Staaten von Amerika
Discovery Workbench 2006, Version 3.0.18 (Software für Plattenlesegerät)	Meso Scale Discovery, Rockville, Maryland, Vereinigte Staaten von Amerika
HK402 Human H-FABP ELISA Kit	Hycult Biotech, Uden, Niederlande
Lesepuffer Read buffer T	Meso Scale Discovery, Rockville, Maryland, Vereinigte Staaten von Amerika
Mikrotiterplatte Multi-array 96-well plate	Meso Scale Discovery, Rockville, Maryland, Vereinigte Staaten von Amerika
Phosphatgepufferte Salzlösung PBS	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland
Pipette Multipette plus	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Pipette Research	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Pipettenspitzen	Sarstedt AG & Co., Nürnbrecht, Deutschland
Plattenlesegerät SECTOR Imager 6000	Meso Scale Discovery, Rockville, Maryland, Vereinigte Staaten von Amerika
Safe-Lock Tubes 1,5 ml	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Sulfo-TAG	Meso Scale Discovery, Rockville, Maryland, Vereinigte Staaten von Amerika
Purified Mouse Anti- α -Synuclein Clone 42/ α -Synuclein Antikörper (Detektion-santikörper)	Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, Vereinigte Staaten von Amerika
Titramax 100 Plattformschüttler	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland
Tween 20	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
α -Synuclein für die Standardreihe	Freundlicherweise bereitgestellt von Omar el-Agnaf, Hamid Bin Khalifa University, Doha, Katar

2.6 Statistische Analyse

Die Auswertung und Aufbereitung der Daten erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics, Version 22, Dell® Statistica®, Version 12.7, Microsoft® Excel® und Word® 2013. Im Rahmen der deskriptiven Auswertung wurden für quantitative Daten die statistischen Kenngrößen Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum berechnet, um die Verteilung relevanter Merkmale innerhalb der Studiengruppen zu beschreiben. Für den Vergleich der Werte zweier Studiengruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, für mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test. Zum Gruppenvergleich des Geschlechtsverhältnisses zwischen den Studiengruppen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Um den Einfluss des Messzeitpunkts, der Gruppenzugehörigkeit und deren Interaktion auf die Höhe der α -Synuklein- und H-FABP-Messwerte zu bewerten, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Für die Bestimmung der Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient Kendalls-Tau- β verwendet. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Alle angegebenen P-Werte sind zweiseitig. Die Serumkonzentrationen beider Proteine wurden hinsichtlich Korrelationen mit folgenden im Rahmen der DEMPARK-Studie erhobenen Parametern überprüft: Patientenalter bei Aufnahme, PANDA-Gesamtscore, MMST-Gesamtscore, UPDRS-III-Score, Hoehn-und-Yahr-Stadien, Krankheitsdauer bei Aufnahme in die DEMPARK-Studie und verabreichte Levodopa-Äquivalenzdosis. Zusätzlich wurde eine mögliche Korrelation zwischen α -Synuklein- und H-FABP-Serumkonzentrationen überprüft. Korrelationen wurden für alle Zeitpunkte zusammengefasst, zu denen der jeweilige Parameter erhoben wurde, und nicht für jeden Messzeitpunkt einzeln erstellt. Zusätzlich wurde untersucht, ob Konzentrationsveränderungen der beiden Proteine zwischen den Messzeitpunkten von der verabreichten Levodopa-Äquivalenzdosis beeinflusst wurden. Dazu wurden zunächst die Proteinkonzentrationsveränderungen zwischen einem und dem jeweils nachfolgenden Messzeitpunkt berechnet. Anschließend wurde eine lineare Regressionsanalyse ausgeführt, um den Einfluss der Levodopa-Äquivalenzdosis auf die Proteinkonzentrationsveränderungen zwischen dem Zeitpunkt der Medikamentengabe und dem nachfolgenden Proteinmesspunkt zu bestimmen.

Um die Verteilung der Daten innerhalb bzw. zwischen den Gruppen zu visualisieren, wurden ggf. Boxplots erstellt. Die Lage der wesentlichen Kennwerte im Boxplot wird aus Abbildung 2 ersichtlich.

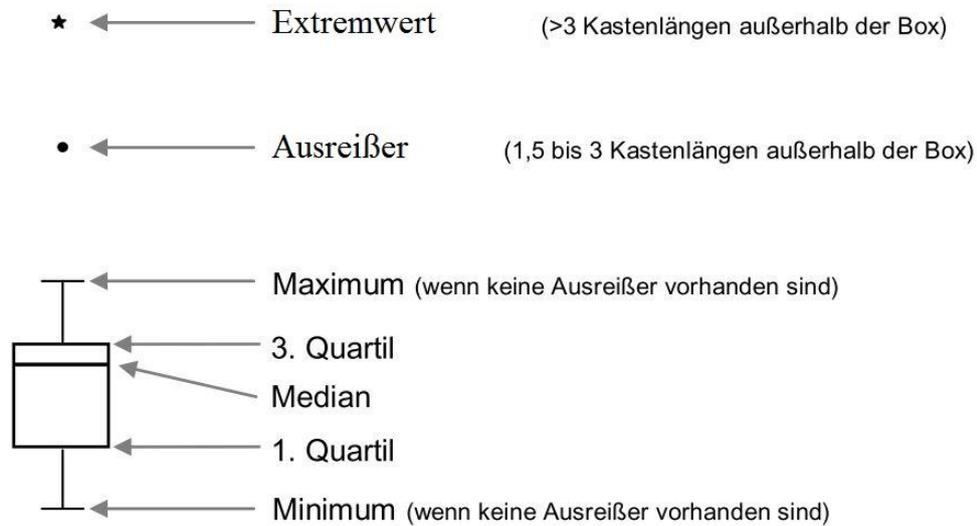


Abbildung 2: Lage der Kennwerte einer Verteilung im Boxplot

3 ERGEBNISSE

3.1 Demographische Daten der Kohorte

Das mittlere Alter der Patientenkohorte dieser Arbeit bei Aufnahme in die DEMPARK-Studie betrug 68,1 Jahre, das mittlere Alter der Kontrollgruppe bei Aufnahme in die Paracelsus-Elena-Klinik Kassel lag bei 67,5 Jahren. Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied im Geschlechterverhältnis der Studiengruppen dieser Arbeit ($p = 0,308$). Die Altersverteilung in der Kontrollgruppe unterschied sich nicht signifikant von einer der Patientengruppen. Die Patientengruppen PD, PD-MCI und PD-D unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant hinsichtlich ihrer Altersverteilung ($p = 0,084$). Die Patienten der Patientengruppe DLB wiesen ein signifikant höheres Alter auf als die Patienten der Gruppen PD ($p = 0,004$), PD-MCI ($p = 0,027$) und PD-D ($p = 0,022$). Weitere Kenngrößen der Verteilung von Alter und Geschlecht in den Studiengruppen zum Zeitpunkt BL sind in Tabelle 6 und Abbildung 3 zusammengestellt.

Tabelle 6: Altersverteilung in den Studiengruppen zum Zeitpunkt Baseline

Gruppe	Alter bei Aufnahme [Jahre]					
	n	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
PD	12	63,2	63,0	8,0	49	73
PD-MCI	43	68,4	69,0	6,9	53	80
PD-D	11	69,8	72,0	5,3	60	75
DLB	3	77,3	78,0	3,1	74	80
Patienten gesamt	69	68,1	70,0	7,2	49	80
Kontrolle	10	67,5	73,0	15,4	34	84

n: Stichprobengröße; *SD*: Standardabweichung

Abbildung 3 zeigt die Geschlechtsverteilung der Studiengruppen zum Zeitpunkt BL.

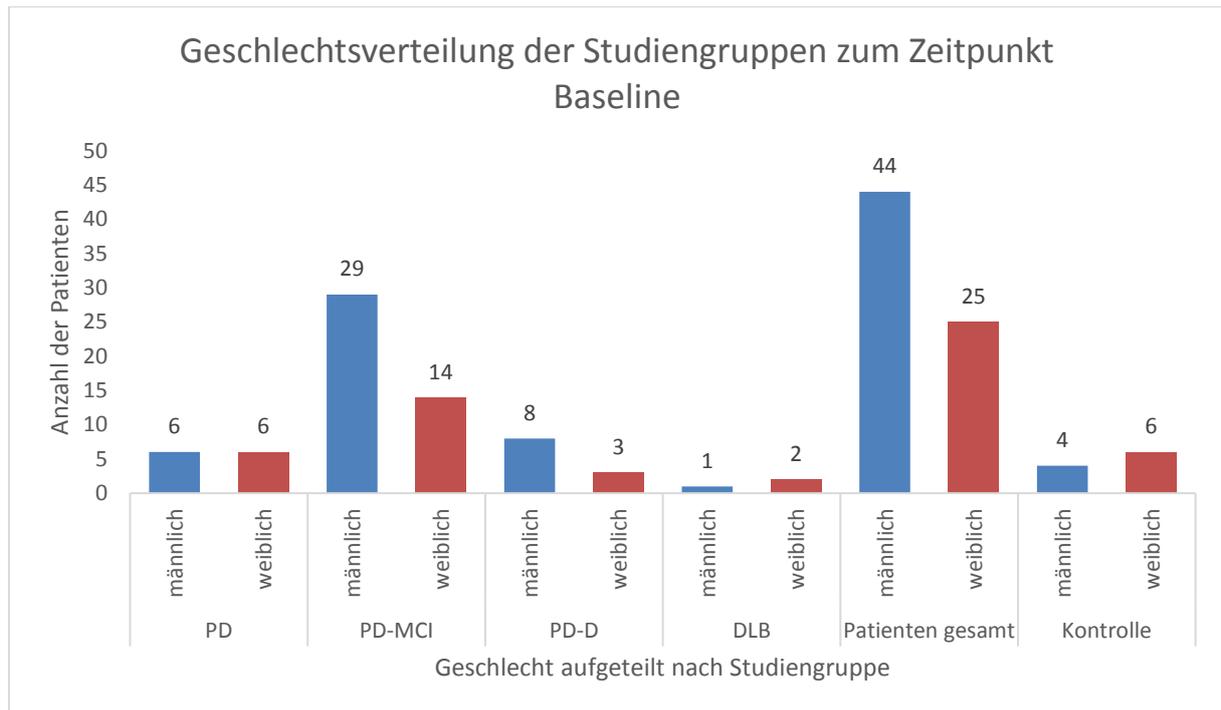


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der Studiengruppen zum Zeitpunkt Baseline

Von den 69 zum Zeitpunkt BL an der DEMPARK-Studie teilnehmenden und in diese Arbeit aufgenommenen Patienten partizipierten zum Zeitpunkt von 6 Monaten nach Studienbeginn noch 64 (93 %) Patienten an der Studie, zum Zeitpunkt von 12 Monaten waren es 51 (74 %) und zum Zeitpunkt von 24 Monaten noch 38 (55 %) Patienten.

3.2 Quantifizierung der α -Synuklein-Serumkonzentration per Sandwich-ELISA

Um zu untersuchen, ob sich die α -Synuklein-Konzentration im Blutserum ggf. als diagnostischer Biomarker für PD, PD-MCI, PD-D oder DLB eignet, wurde sie mittels Sandwich-ELISA-Verfahren bestimmt und anschließend per Kruskal-Wallis-Test untersucht, ob sich die Serumkonzentrationen der Studiengruppen dieser Arbeit signifikant voneinander unterscheiden. Um den Einfluss des Messzeitpunkts, der Gruppenzugehörigkeit und deren Interaktion auf die α -Synuklein-Serumkonzentration zu bewerten, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Die α -Synuklein-Serumkonzentrationen in den Studiengruppen dieser Arbeit zu allen Messzeitpunkten zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Deskriptive Kennwerte der α -Synuklein-Messung

Zeitpunkt	Gruppe	α -Synuklein-Serumkonzentration [pg/ml]						p-Wert*
		n	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum	
BL	PD	12	3492,8	3334,8	1764,5	1609,4	8494,6	0,877
	PD-MCI	43	3639,5	3144,0	2830,0	708,1	17053,5	
	PD-D	11	2936,1	2729,3	954,6	1934,7	5382,7	
	DLB	3	2723,3	2647,7	1228,0	1534,8	3987,4	
	Kontrolle	10	6255,4	3104,8	7153,1	832,3	24271,3	
6 Mo	PD	12	3152,0	3060,9	1019,4	1800,9	5003,8	0,973
	PD-MCI	29	3250,8	3067,0	1527,1	1248,2	6087,8	
	PD-D	6	2982,0	2854,2	710,6	2028,7	4180,8	
12 Mo	PD	8	3704,7	3359,4	1510,1	1792,8	6569,9	0,765
	PD-MCI	30	3231,9	3250,1	1653,2	779,4	6727,9	
	PD-D	6	3152,2	3436,3	1600,0	1001,5	4907,0	
24 Mo	PD	7	2647,1	2676,1	1135,8	903,4	4125,7	0,408
	PD-MCI	16	2344,1	2225,6	1021,6	942,0	4565,5	
	PD-D	2	3119,6	3119,6	913,2	2473,9	3765,4	

*BL: Baseline; Mo: Monate; n: Stichprobengröße; SD: Standardabweichung; * p-Werte der Kruskal-Wallis-Tests, mittels derer untersucht wurde, ob sich die α -Synuklein-Serumkonzentrationen zwischen den Studiengruppen zu einem Zeitpunkt unterscheiden*

Abbildung 4 zeigt die Serum- α -Synuklein-Konzentrationsverteilungen in den Studiengruppen zu den vier Messzeitpunkten. Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit wurde die Ordinate logarithmisch transformiert.

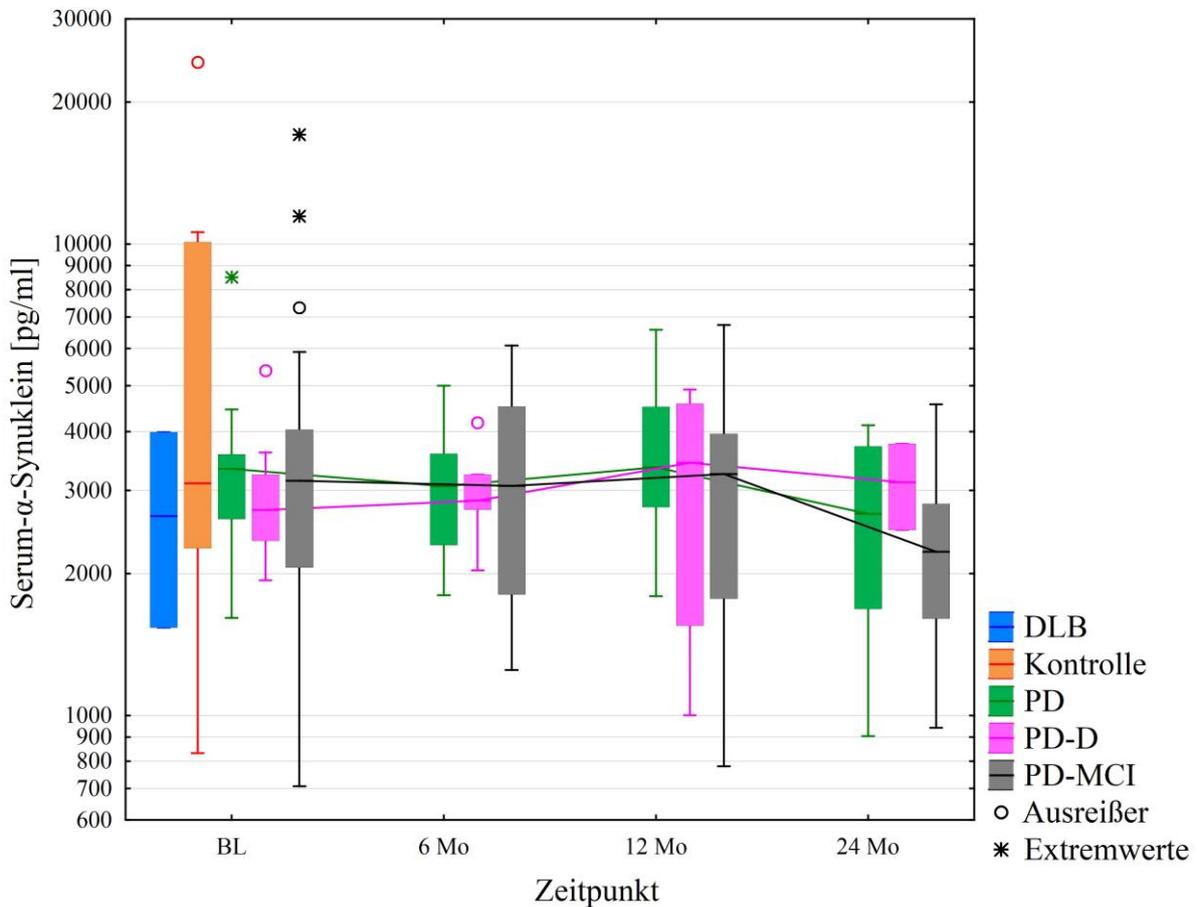


Abbildung 4: Boxplot der Serum- α -Synuklein-Konzentrationsverteilungen aller Studiengruppen

Zu keinem der vier Messzeitpunkte unterschieden sich die α -Synuklein-Serumkonzentrationen signifikant zwischen den Studiengruppen (siehe Tabelle 7). Ferner ergab sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der α -Synuklein-Serumkonzentrationen zwischen den Studiengruppen bei Außerachtlassung des Messzeitpunkts ($p = 0,854$). Die Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte, dass in den Patientengruppen, in denen die α -Synuklein-Serumkonzentrationen zu mehreren Zeitpunkten bestimmt wurden (dies gilt für die Gruppen PD, PD-MCI und PD-D), weder der Messzeitpunkt ($p = 0,728$) noch die Gruppenzugehörigkeit ($p = 0,704$) oder die Interaktion aus Gruppe und Messzeitpunkt ($p = 0,937$) einen signifikanten Einfluss auf die α -Synuklein-Serumkonzentrationen hatten.

3.3 Quantifizierung der H-FABP-Serumkonzentration per Sandwich-ELISA

Um die Eignung der H-FABP-Serumkonzentrationen als diagnostische Biomarker für PD, PD-MCI, PD-D oder DLB zu prüfen, wurden die Konzentrationen mittels Sandwich-ELISA-Verfahren bestimmt und anschließend per Kruskal-Wallis-Test untersucht, ob sich die Messergebnisse zwischen den Studiengruppen signifikant unterschieden. Durch eine Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde der Einfluss des Messzeitpunkts, der Gruppenzugehörigkeit und deren Interaktion auf die Höhe der H-FABP-Messwerte bestimmt. Die H-FABP-Serumkonzentrationen in den Studiengruppen dieser Arbeit zu allen Messzeitpunkten zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Deskriptive Kennwerte der H-FABP-Messung

Zeitpunkt	Gruppe	Serum H-FABP-Konzentration [pg/ml]						p-Wert*
		n	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum	
BL	PD	12	424,7	281,7	430,7	182	1751,9	0,090
	PD-MCI	43	608,2	454,5	581,1	114,1	3297	
	PD-D	11	593	414,4	408,2	170	1428,7	
	DLB	3	905,8	922,7	521,7	375,8	1418,9	
	Kontrolle	10	558,5	404,6	477,1	67,9	1420,4	
6 Mo	PD	12	615,5	389,4	824,1	153,4	3189,7	0,436
	PD-MCI	29	672,3	524,5	475,6	134,7	1805,4	
	PD-D	6	505,5	467,3	201,9	300,1	832,9	
12 Mo	PD	8	837,7	338,5	1508,1	166	4562,5	0,202
	PD-MCI	30	473	458,2	227,8	119,3	1191,2	
	PD-D	6	532,2	517,4	161,8	327,4	784,7	
24 Mo	PD	7	926	492,2	1271,1	326,6	3800,7	0,653
	PD-MCI	16	474,7	455,2	240,8	152,3	952,5	
	PD-D	2	650,5	650,5	290,2	445,3	855,7	

*BL: Baseline; Mo: Monate; n: Stichprobengröße; SD: Standardabweichung; * p-Werte der Kruskal-Wallis-Tests, mittels derer untersucht wurde, ob sich die Proteinmessergebnisse zwischen den Studiengruppen zu einem Zeitpunkt unterschieden*

Abbildung 5 zeigt die H-FABP-Serumkonzentrationen der Studiengruppen dieser Arbeit zu den vier Messzeitpunkten. Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit wurde die Ordinate logarithmisch transformiert.

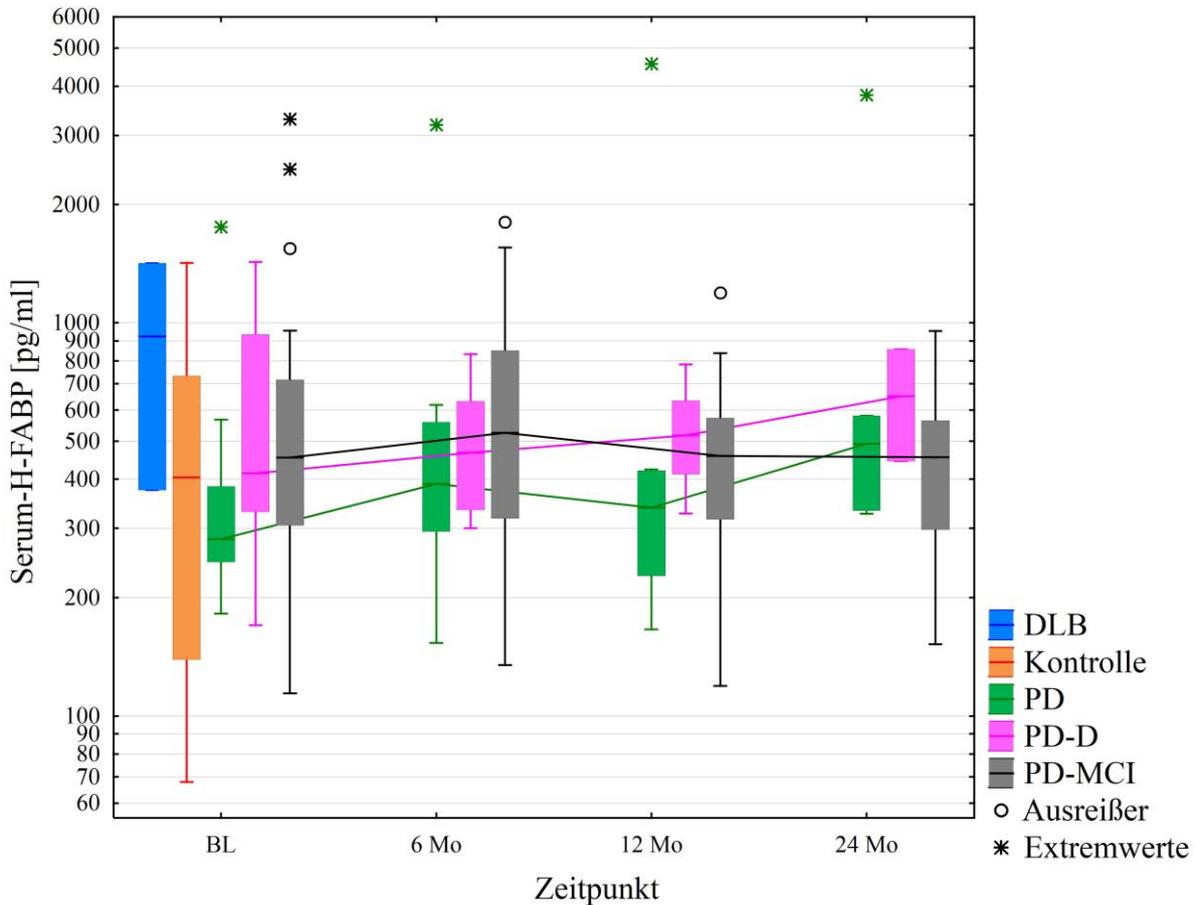


Abbildung 5: Boxplot der Serum-H-FABP-Konzentrationsverteilungen aller Studiengruppen

Zu keinem der vier Messzeitpunkte unterschieden sich die H-FABP-Serumkonzentrationen signifikant zwischen den Studiengruppen (siehe Tabelle 8). Ferner ergab sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der H-FABP-Serumkonzentrationen zwischen den Studiengruppen ohne Beachtung des Messzeitpunkts ($p = 0,113$). In den Patientengruppen, in denen die H-FABP-Serumkonzentrationen zu mehreren Zeitpunkten bestimmt wurden (dies gilt für die Gruppen PD, PD-MCI und PD-D), unterschieden sich die H-FABP-Serumkonzentrationen nicht signifikant zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten ($p = 0,697$), Gruppen ($p = 0,412$) und Interaktionen aus Gruppe und Messzeitpunkt ($p = 0,057$).

3.4 Korrelationen zwischen biochemischen Parametern und demographischen Daten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mögliche Zusammenhänge der Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP mit den demographischen Daten der Studiengruppen anhand des Korrelationskoeffizienten Kendalls-Tau- β bewertet.

3.4.1 Zusammenhang zwischen dem Alter und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP

Die Serum-Konzentrationen beider Proteine wurden mit dem Alter der Studienteilnehmer bei Aufnahme in die DEMPARK-Studie (für die Patientengruppen) bzw. Aufnahme in die Paracelsus-Elena-Klinik Kassel (für die Kontrollgruppe) korreliert. Die Kenngrößen der Altersverteilung in den Studiengruppen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit ergaben in keiner Studiengruppe einen signifikanten Zusammenhang zwischen den α -Synuklein-Serumkonzentrationen und dem Alter der Studienteilnehmer bei Aufnahme.

Allerdings zeigte sich in der Patientengruppe PD-D ($\tau = 0,781$, $p = 0,005$) ein signifikanter Zusammenhang zwischen der H-FABP-Serumkonzentration und dem Alter bei Aufnahme in die DEMPARK-Studie sowie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der H-FABP-Serumkonzentration und dem Alter der Kontrollgruppe ($\tau = 0,855$, $p = 0,002$) bei Aufnahme in die Paracelsus-Elena-Klinik Kassel.

3.4.2 Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP

Die Krankheitsdauer der Patienten zum Zeitpunkt BL (bei Aufnahme in die DEMPARK-Studie) wurde berechnet aus der Differenz des Jahres der Blutentnahme bei Studienaufnahme und dem Jahr der Erstdiagnose. Dabei ergab sich die in Tabelle 9 dargestellte Verteilung. Für die Kontrollgruppe waren keine Daten zur Krankheitsdauer vorhanden.

Tabelle 9: Deskriptive Kennwerte der Krankheitsdauer zum Zeitpunkt Baseline

Gruppe	Krankheitsdauer zum Zeitpunkt Baseline [Jahre]					
	n	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
PD	12	7,6	8,0	5,5	0	17
PD-MCI	43	9,3	9,0	6,8	1	27
PD-D	11	7,4	7,0	6,0	0	20
DLB	3	0	0	0	0	0
Patienten gesamt	69	8,3	8,0	6,5	0	27

n: Stichprobengröße; *SD*: Standardabweichung

Die Werte der Krankheitsdauer zum Zeitpunkt BL unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patientengruppen PD, PD-MCI und PD-D ($p = 0,598$). Die Krankheitsdauer bei Aufnahme der DLB-Patienten war signifikant niedriger verglichen mit den Gruppen PD ($p = 0,009$), PD-MCI ($p = 0,000$) und PD-D ($p = 0,011$).

Die Messergebnisse beider Proteine wurden mit der Krankheitsdauer zum Zeitpunkt BL korreliert. In keiner Studiengruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer zum Zeitpunkt BL und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein oder H-FABP.

3.4.3 Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde untersucht, ob sich die Serumkonzentrationen von α -Synuklein oder H-FABP signifikant zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern unterschieden. Dabei ergab sich weder für die Serumkonzentration von α -Synuklein ($p = 0,912$, Mediane der α -Synuklein-Werte: Männer = 3106 pg/ml, Frauen = 3224 pg/ml) noch die von H-FABP ($p = 0,810$, Mediane der H-FABP-Werte: Männer = 424 pg/ml, Frauen = 389 pg/ml) ein signifikanter Unterschied zwischen den 48 männlichen und 31 weiblichen Studienteilnehmern. Auch innerhalb der einzelnen Studiengruppen (PD, PD-MCI, PD-D, DLB,

Kontrollen) ergab sich kein signifikanter Unterschied der Serumkonzentrationen von α -Synuklein oder H-FABP zwischen Männern und Frauen (Daten nicht abgebildet).

3.5 Korrelationen zwischen biochemischen Parametern und klinischen Daten

Um die Eignung der Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP als mögliche Biomarker für den Verlauf von Morbus Parkinson zu bewerten, wurden die Serumkonzentrationen der beiden Proteine mit den Ergebnissen relevanter klinischer Tests der Parkinsondiagnostik korreliert. Mögliche Zusammenhänge wurden dabei anhand des Korrelationskoeffizienten Kendalls-Tau- β bewertet.

3.5.1 *Zusammenhang zwischen den Ergebnissen kognitiver Tests und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP*

Um den Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP zu untersuchen, wurden die Serumkonzentrationen der beiden Proteine mit den Ergebnissen der kognitiven Tests MMST und PANDA korreliert.

3.5.1.1 **Zusammenhang von Serumkonzentrationen und Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)**

Sowohl die α -Synuklein- als auch die H-FABP-Serumkonzentrationen wurden für jede Patientengruppe dieser Arbeit mit den PANDA-Testergebnissen korreliert. Dabei ergab sich in keiner Patientengruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PANDA-Score und der Serumkonzentration von α -Synuklein oder H-FABP. Für die Kontrollgruppe waren keine Daten zum PANDA-Test vorhanden.

3.5.1.2 Zusammenhang von Serumkonzentrationen und Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Die Serumkonzentrationen beider Proteine wurden für jede Patientengruppe dieser Arbeit mit den MMST-Testergebnissen korreliert. Dabei konnte in keiner Patientengruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem MMST-Score und den Blutserum-Konzentrationen von α -Synuklein oder H-FABP gefunden werden. Die Verteilung der Ergebnisse des MMST in den Patientengruppen ist in Tabelle 10 dargestellt. Für die Kontrollgruppe waren keine Daten zum MMST vorhanden. Zum Zeitpunkt 6 Mo wurde im Rahmen der DEMPARK-Studie kein MMST erhoben, daher waren für diesen Zeitpunkt keine Daten verfügbar.

Tabelle 10: Ergebnisse des MMST in der Patientengruppe

Gruppe	Zeitpunkt	Ergebnisse des MMST					
		n	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
PD	BL	12	28,6	29,0	1,0	27	30
	12 Mo	8	28,5	29,0	1,2	26	30
	24 Mo	6	28,7	29,0	1,0	27	30
PD-MCI	BL	43	27,3	27,0	1,6	23	30
	12 Mo	34	27,6	28,0	1,7	23	30
	24 Mo	17	28,1	28,0	1,3	26	30
PD-D	BL	11	26,2	26,0	1,9	23	29
	12 Mo	6	24,0	24,0	1,7	22	27
	24 Mo	2	21,0	21,0	5,7	17	25
DLB	BL	3	22,7	22,0	2,1	21	25
Patienten gesamt	BL	69	27,1	27,0	1,9	21	30
	12 Mo	49	27,3	28,0	2,1	22	30
	24 Mo	25	27,7	28,0	2,6	17	30

BL: Baseline; Mo: Monate; n: Stichprobengröße; SD: Standardabweichung

3.5.2 Zusammenhang zwischen motorischer Beeinträchtigung und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen der motorischen Beeinträchtigung der Patientengruppen dieser Arbeit und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP zu untersuchen, wurden die Konzentrationen beider Proteine mit den Ergebnissen des Abschnitts III der UPDRS korreliert. Die Verteilung der Gesamtpunkte in Abschnitt III der UPDRS in den

Patientengruppen dieser Arbeit ist in Tabelle 11 dargestellt. Für die Kontrollgruppe waren keine Daten zur UPDRS vorhanden.

Tabelle 11: Ergebnisse der UPDRS, Abschnitt III in der Patientengruppe

Gruppe	Zeitpunkt	Ergebnisse der UPDRS, Abschnitt III					
		n	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
PD	BL	12	26,2	25,0	13,3	8	50
	6 Mo	12	22,5	21,5	14,8	4	48
	12 Mo	8	23,8	25,0	8,5	10	38
	24 Mo	6	22,7	22,5	9,8	12	34
PD-MCI	BL	42	28,1	26,0	14,4	4	64
	6 Mo	33	21,2	18,0	11,2	4	49
	12 Mo	34	18,4	16,0	10,8	4	45
	24 Mo	17	18,6	22,0	10,2	5	34
PD-D	BL	11	33,5	31,0	13,8	17	61
	6 Mo	6	30,2	33,0	14,5	10	49
	12 Mo	6	38,5	36,0	5,5	34	48
	24 Mo	2	41,5	41,5	2,1	40	43
DLB	BL	3	29,3	19,0	21,5	15	54
Patienten gesamt	BL	68	28,7	27,0	14,3	4	64
	6 Mo	51	22,5	19,0	12,6	4	49
	12 Mo	49	22,2	23,0	12,0	4	48
	24 Mo	25	21,4	23,0	11,4	5	43

BL: Baseline; Mo: Monate; n: Stichprobengröße; SD: Standardabweichung

In keiner der Patientengruppen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den α -Synuklein-Serumkonzentrationen und den Ergebnissen des Abschnitts III der UPDRS.

Die H-FABP-Serumkonzentration in der Patientengruppe PD-MCI zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit den Ergebnissen des Abschnitts III der UPDRS ($\tau = 0,180$, $p = 0,004$).

3.5.3 Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Parkinson-Krankheit und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Parkinson-Krankheit und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP in der Patientenkohorte dieser

Arbeit zu untersuchen, wurden die Konzentrationen beider Proteine mit den Ergebnissen der Hoehn-und-Yahr-Stadien korreliert. Die Ergebnisse zu den Hoehn-und-Yahr-Stadien in der Patientenkohorte dieser Arbeit sind in Tabelle 12 dargestellt. Für die Kontrollgruppe waren keine Daten zu den Stadien nach Hoehn und Yahr vorhanden. Zum Zeitpunkt 6 Mo wurden im Rahmen der DEMPARK-Studie die Stadien nach Hoehn und Yahr nicht erhoben, daher gab es für diesen Zeitpunkt keine Daten. Für die Patientengruppe DLB wurden die Hoehn-und-Yahr-Stadien im Rahmen der DEMPARK-Studie lediglich zum Zeitpunkt BL bestimmt.

Tabelle 12: Ergebnisse der Stadien nach Hoehn und Yahr in den Studiengruppen

Gruppe	Zeitpunkt	Stadien nach Hoehn und Yahr					
		n	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
PD	BL	12	2,8	3,0	0,9	1	4
	12 Mo	8	2,6	3,0	1,1	1	4
	24 Mo	6	3,0	3,0	0,9	2	4
PD-MCI	BL	42	3,1	3,0	1,1	1	5
	12 Mo	34	2,8	3,0	0,9	1	4
	24 Mo	17	2,9	3,0	0,9	2	5
PD-D	BL	11	3,2	3,0	1,1	2	5
	12 Mo	6	4,0	4,0	0,6	3	5
	24 Mo	2	4,0	4,0	0,0	4	4
DLB	BL	3	2,7	3,0	0,6	2	3
Patienten gesamt	BL	68	3,0	3,0	1,0	1	5
	12 Mo	49	3,0	3,0	1,0	1	5
	24 Mo	25	3,0	3,0	0,9	2	5

BL: Baseline; Mo: Monate; n: Stichprobengröße; SD: Standardabweichung

In keiner der Patientengruppen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen α -Synuklein-Serumkonzentration und Hoehn-und-Yahr-Stadien.

Die H-FABP-Serumkonzentrationen zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit den Stadien nach Hoehn und Yahr in der Patientengruppe PD-MCI ($\tau = 0,173$, $p = 0,033$).

3.5.4 Zusammenhang zwischen α -Synuklein und H-FABP-Serumkonzentrationen

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP zu untersuchen, wurden die Messergebnisse beider Proteine für jede Studien- gruppe miteinander korreliert. Dabei ergab sich in keiner der Studiengruppen ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP.

3.5.5 Zusammenhang zwischen der Levodopa-Äquivalenzdosis und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP

Um zu untersuchen, ob es in den Patientengruppen dieser Arbeit einen Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP und der Dosis verabreichter Parkinsonmedikamente gab, wurden die Serumkonzentrationen der Proteine mit der Levodopa-Äquivalenzdosis korreliert. Die Levodopa-Äquivalenzdosis wurde bestimmt wie bei Tomlinson et al. (2010) beschrieben. Im Rahmen der DEMPARK-Studie wurde für die Patientengruppe DLB die Levodopa-Äquivalenzdosis lediglich zum Zeitpunkt BL erhoben. Zudem wurde im Rahmen der DEMPARK-Studie zum Zeitpunkt 24 Mo die Levodopa-Äquivalenzdosis nicht erhoben, daher gibt es für diesen Zeitpunkt keine Daten. Für die Kontrollgruppe waren keine Daten zur Levodopa-Äquivalenzdosis vorhanden.

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Levodopa-Äquivalenzdosierungen in den Patientengruppen dieser Arbeit.

Tabelle 13: Verabreichte Levodopa-Äquivalenzdosis

Gruppe	Zeitpunkt der Gabe	Levodopa-Äquivalenzdosis [mg]					
		n	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
PD	BL	12	1240,4	1040,0	970,7	152	3245
	6 Mo	12	1250,9	1098,8	976,6	152	3245
	12 Mo	8	1345,6	1158,8	1072,0	175	2875
PD-MCI	BL	42	1002,2	856,0	723,4	0	2895
	6 Mo	32	1153,8	1063,8	694,6	90	2970
	12 Mo	33	1057,9	985,0	643,9	90	3090
PD-D	BL	10	1337,3	1233,8	1203,8	0	3945
	6 Mo	6	1645,0	1193,8	1180,5	1050	4045
	12 Mo	6	1744,6	1341,3	1032,5	1080	3820
DLB	BL	3	308,3	375,0	184,3	100	450
Patienten gesamt	BL	67	1063,8	920,0	852,1	0	3945
	6 Mo	50	1236,0	1111,3	828,5	90,0	4045
	12 Mo	49	1158,0	1080,0	803,3	0	3820

BL: Baseline; Mo: Monate; n: Stichprobengröße; SD: Standardabweichung

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den α -Synuklein-Serumkonzentrationen und der Levodopa-Äquivalenzdosis in der Patientengruppe PD-MCI ($\tau = 0,163$, $p = 0,017$).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den H-FABP-Serumkonzentrationen und der Levodopa-Äquivalenzdosis zeigte sich in den Patientengruppen PD ($\tau = 0,296$, $p = 0,018$) und PD-D ($\tau = -0,357$, $p = 0,021$).

3.6 Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP bei dementen und nicht dementen Patienten

Um zu untersuchen, ob sich die Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP signifikant zwischen dementen und nicht dementen Patienten unterschieden, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Patientengruppe dieser Arbeit wurde im Rahmen der DEMPARK-Studie zu den Zeitpunkten BL, 12 Mo und 24 Mo auf Demenz untersucht. Die Diagnose Demenz wurde dabei anhand der Konsensus-Guidelines für PD-D nach Emre et al. (2007) und der Konsensus-Guidelines für DLB nach McKeith (2006) gestellt. Für die Kontrollgruppe lagen keine Daten zu Demenz vor.

Die Verteilung der Serumkonzentrationen beider Proteine in den Gruppen dementer und nicht dementer Patienten zeigt Tabelle 14

Tabelle 14: Serum-Proteinkonzentrationen dementer und nicht dementer Patienten

Protein	Zeitpunkt	Gruppe	Serum-Proteinkonzentration [pg/ml]					p-Wert*	
			n	Mittelwert	Median	SD	Minimum		Maximum
α -Synuklein	BL	nicht dement	55	3607,5	3173,6	2620,5	708,1	17053,5	0,379
		dement	14	2890,5	2688,5	970,1	1534,8	5382,7	
	12 Mo	nicht dement	38	3331,5	3250,1	1616,1	779,4	6727,9	0,881
		dement	6	3152,2	3436,3	1600,0	1001,5	4907,0	
	24 Mo	nicht dement	23	2436,3	2255,9	1041,0	903,4	4565,5	0,327
		dement	2	3119,6	3119,6	913,2	2473,9	3765,4	
H-FABP	BL	nicht dement	55	568,2	419,7	553,4	114,1	3297,0	0,310
		dement	14	660,0	414,8	433,3	170,0	1428,7	
	12 Mo	nicht dement	38	549,8	426,4	702,6	119,3	4562,5	0,259
		dement	6	532,2	517,4	161,8	327,4	784,7	
	24 Mo	nicht dement	23	612,0	492,2	724,8	152,3	3800,7	0,480
		dement	2	650,5	650,5	290,2	445,3	855,7	

*BL: Baseline; Mo: Monate; n: Stichprobengröße; SD: Standardabweichung; * p-Werte der Mann-Whitney-U-Tests, mittels derer untersucht wurde, ob sich die Proteinmessergebnisse zwischen dementen und nicht dementen Patienten zu einem Zeitpunkt unterschieden*

Zu keinem der drei Messzeitpunkte unterschieden sich die Konzentrationen von α -Synuklein oder H-FABP signifikant zwischen dementen und nicht dementen Patienten (siehe Tabelle 14).

Auch bei kumulativer Betrachtung aller Zeitpunkte ergab sich weder für die Serumkonzentrationen von α -Synuklein ($p = 0,818$) noch für die Serumkonzentrationen von H-FABP ($p = 0,164$) ein signifikanter Unterschied zwischen dementen und nicht dementen Patienten.

3.7 Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP in den MCI-Subtypen der Patientengruppe PD-MCI

In der Patientengruppe PD-MCI wurde mittels Kruskal-Wallis- oder Mann-Whitney-U-Test untersucht, ob die Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP sich zwischen den MCI-Subtypen signifikant unterschieden. Die Subtypen wurden im Rahmen der DEMPARK-Studie mit Hilfe der MCI-Klassifizierung nach Petersen (2004) zu den Zeitpunkten BL, 12 Mo und 24 Mo bestimmt.

Die Verteilung der Serumkonzentrationen beider Proteine in den MCI-Subtypen der Patientengruppe PD-MCI zu den Messzeitpunkten BL, 12 Mo und 24 Mo zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: Proteinkonzentrationen in den MCI-Subtypen der Patientengruppe PD-MCI

Protein	Zeitpunkt	MCI*	Serum-Proteinkonzentration [pg/ml]							
			n	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum	p-Wert **	
α-Synukleïn	BL	1	2	3626,1	3626,1	584,7	3212,6	4039,5	0,565	
		2	15	3698,3	3182,6	2583,7	799,8	11455,3		
		3	11	2794,0	2677,6	1194,1	1375,4	5691,5		
		4	14	4106,6	3147,8	4054,7	708,1	17053,5		
	12Mo	2	1	5762,1	5762,1		5762,1	5762,1	0,500	
		4	3	2589,3	2834,8	1158,4	1327,9	3605,3		
	24Mo	1	1	2530,0	2530,0		2530,0	2530,0	0,674	
		2	1	2306,0	2306,0		2306,0	2306,0		
		3	9	2535,5	2195,4	1119,2	1040,3	4565,5		
		4	5	1970,1	1532,5	1068,8	942,0	3599,8		
	H-FABP	BL	1	2	252,8	252,8	84,0	193,4	312,3	0,289
			2	15	825,0	553,5	867,5	252,5	3297,0	
3			11	455,2	428,1	253,2	142,1	954,8		
4			14	560,3	505,8	363,2	114,1	1545,9		
12Mo		2	1	572,4	572,4		572,4	572,4	1,000	
		4	3	519,3	460,9	198,6	356,5	740,6		
24Mo		1	1	222,8	222,8		222,8	222,8	0,670	
		2	1	415,8	415,8		415,8	415,8		
		3	9	502,1	504,0	236,4	154,7	897,5		
		4	5	487,4	404,3	294,9	152,3	952,5		

*BL: Baseline; Mo: Monate; n: Stichprobengröße; SD: Standardabweichung; *MCI-Subtypen nach Petersen (2004): 1 = nur das Gedächtnis betroffen; 2 = das Gedächtnis und mindestens ein weiterer kognitiver Bereich eingeschränkt; 3 = ein kognitiver Bereich außer dem Gedächtnis eingeschränkt; 4 = mehrere kognitive Bereiche außer dem Gedächtnis eingeschränkt; **p-Werte der Kruskal-Wallis-, bzw. Mann-Whitney-U-Tests, mittels derer untersucht wurde, ob sich die Proteinmessergebnisse zwischen den MCI-Subgruppen zu einem Zeitpunkt unterscheiden*

Sowohl die α -Synuklein- als auch die H-FABP-Serumkonzentrationen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den MCI-Subtypen der PD-MCI-Patientenkohorte dieser Arbeit (siehe Tabelle 15). Auch bei Außerachtlassung des Messzeitpunkts und Zusammenfassung der Messergebnisse aller Zeitpunkte unterschieden sich weder die Serumkonzentrationen von α -Synuklein ($p = 0,432$) noch die von H-FABP ($p = 0,145$) signifikant zwischen den MCI-Subtypen der PD-MCI-Patientenkohorte dieser Arbeit.

3.8 Longitudinale Analyse des Effekts der Levodopa-Äquivalenzdosis auf die gemessenen Proteinkonzentrationen

In Tabelle 16 sind die Konzentrationsveränderungen der Proteine α -Synuklein und H-FABP zwischen den Messzeitpunkten dieser Arbeit angegeben.

Tabelle 16: Differenz der Proteinkonzentrationen zwischen den Messzeitpunkten

Protein	Konzentrationsdifferenz zwischen den Zeitpunkten	Differenz der Proteinkonzentrationen [pg/ml]					
		n	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
α -Synuklein	6 Mo und BL	47	-552,0	162,4	3063,7	-14404,0	3326,6
	24 Mo und BL	25	-766,4	-682,6	2120,9	-8981,4	2516,4
	12 Mo und 6 Mo	41	180,8	142,1	1784,2	-3160,9	5031,9
	24 Mo und 12 Mo	23	-715,8	-450,4	1628,3	-4254,0	3170,1
H-FABP	6 Mo und BL	47	72,5	13,2	363,9	-655,8	1437,9
	24 Mo und BL	25	97,7	14,4	460,8	-346,1	2048,8
	12 Mo und 6 Mo	41	-20,9	-11,2	300,1	-834,8	1372,8
	24 Mo und 12 Mo	23	-11,2	17,6	253,9	-761,8	544,4

BL: Baseline; Mo: Monate; n: Stichprobengröße; SD: Standardabweichung

Um den Effekt der Levodopa-Äquivalenzdosis-Gabe auf die Veränderung der Konzentrationen von α -Synuklein und H-FABP zu untersuchen, wurde eine lineare Regressionsanalyse vorgenommen.

Diese ergab einen signifikanten Effekt der Levodopa-Äquivalenzdosisgabe zum Zeitpunkt BL auf den Konzentrationsunterschied von H-FABP zwischen den Messzeitpunkten Baseline und 6 Mo (korrigiertes $R^2 = 0,104$, $\beta = 0,142$, $p = 0,017$). Alle anderen Ergebnisse ergaben keinen signifikanten Effekt. Alle erhobenen Ergebnisse zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Effekt der Levodopa-Äquivalenzdosis auf die Proteinkonzentrationen

Protein	Konzentrationsdifferenz zwischen den Zeitpunkten	Gabe der Levodopa-Äquivalenzdosis [mg] zum Zeitpunkt								
		BL			6 Mo			12 Mo		
		korr. R^2	β	p-Wert	korr. R^2	β	p-Wert	korr. R^2	β	p-Wert
α -Synuklein	6 Mo und BL	-0,014	0,312	0,545						
	24 Mo und BL	-0,043	-0,048	0,928						
	12 Mo und 6 Mo				-0,017	-0,206	0,561			
	24 Mo und 12 Mo							-0,027	-0,291	0,526
H-FABP	6 Mo und BL	0,104	0,142	0,017						
	24 Mo und BL	0,014	0,13	0,258						
	12 Mo und 6 Mo				-0,017	0,035	0,553			
	24 Mo und 12 Mo							-0,002	-0,068	0,34

β : Regressionskoeffizient; BL: Baseline; korr. R^2 : korrigiertes R-Quadrat; LED: Levodopa-Äquivalenzdosis; Mo: Monate; Signifikante Ergebnisse sind grau hervorgehoben

4 DISKUSSION

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob sich die Serumkonzentrationen der Proteine α -Synuklein und H-FABP als diagnostische Biomarker für PD, PD-MCI, PD-D oder DLB eignen. Dazu wurden die Serumkonzentrationen der beiden Proteine per Sandwich-ELISA-Methode bestimmt und untersucht, ob sie sich signifikant zwischen den Studiengruppen dieser Arbeit unterschieden. In der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Serumkonzentrationen zwischen den Studiengruppen. Dies spricht nicht für die Eignung der Serumkonzentrationen der Proteine als diagnostische Biomarker für eine der oben genannten Diagnosen. Außerdem wurde untersucht, ob sich die Serumkonzentrationen der beiden Proteine als Verlaufsmarker eignen. Hierzu wurden die Serumkonzentrationen der beiden Proteine mit relevanten demographischen Daten und klinischen Testergebnissen korreliert. Die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Zusammenhänge waren entweder sehr schwach oder traten nur in sehr kleinen Kohorten auf. Dies spricht nicht für die Eignung der Serumkonzentrationen der beiden Proteine als Verlaufsmarker. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten an größeren Kohorten überprüft werden.

4.1 Demographische Daten der Kohorte

Es bestand kein signifikanter Unterschied im Geschlechterverhältnis oder Alter zwischen der Patientengesamtgruppe, den Patientengruppen PD, PD-MCI, PD-D und der Kontrollgruppe, sodass die Gruppen hinsichtlich dieser Parameter vergleichbar sind. Die Patientengruppe DLB war signifikant älter als die Patientengruppen PD, PD-MCI und PD-D, allerdings bestand sie aus lediglich drei Patienten und ist somit nicht statistisch aussagekräftig.

4.2 Quantifizierung der α -Synuklein-Serumkonzentration per Sandwich-ELISA

Die Ergebnisse dieser Arbeit ergaben keinen signifikanten Unterschied der α -Synuklein-Konzentration im Blutserum der untersuchten Studiengruppen. Dass die Patientenkohorte PD und die neurologischen Kontrollen in dieser Arbeit sich hinsichtlich ihrer α -Synuklein-Serumkonzentrationen nicht signifikant unterscheiden, deckt sich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten (Foulds et al. 2013; Shi et al. 2010; Park et al. 2011; Caranci et al. 2013; Smith et al. 2012; Besong-Agbo et al. 2013; Gupta et al. 2015), wobei in den vier erstgenannten Studien die α -Synuklein-Konzentration in Blutplasma bestimmt wurde. Die Literatur enthält gegensätzliche

Angaben dazu, ob sich die Konzentrationen von α -Synuklein im Blutserum- und -plasma zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen voneinander unterscheiden und sich somit ggf. als diagnostischer Biomarker für Morbus Parkinson eignen. Lee et al. (2006) und Duran et al. (2010) fanden in ihren Arbeiten signifikant erhöhte α -Synuklein-Konzentrationen bei PD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, wohingegen Li et al. (2007) signifikant niedrigere Konzentrationen fanden. Die in dieser Arbeit gemessenen α -Synuklein-Serumkonzentrationen lagen zwischen 708,1 und 24.271,3 pg/ml und damit in einem ähnlichen Bereich wie die in den Arbeiten von Duran et al. (2010) (12–17 ng/ml), Smith et al. (2012) (1,3–28,4 ng/ml), Mollenhauer et al. (2011) (10,3–12,6 ng/ml) und Laske et al. (2011) (4,7–8,1 ng/ml). Die α -Synuklein-Konzentrationen in dieser und den genannten Arbeiten sind viel höher als die von Lee et al. (2006) (76–80 pg/ml) berichteten Konzentrationen und niedriger als die von Shi et al. (2010) (37–49 ng/ml) und Li et al. (2007) (16–250 ng/ml), wobei anzumerken ist, dass in den beiden letztgenannten Arbeiten nicht das ELISA-Verfahren zur Bestimmung der α -Synuklein-Konzentrationen verwendet wurde. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit mit den zitierten Studien ist insofern eingeschränkt, als alle genannten Studien außer Park et al. (2011) eine Kontrollgruppe gesunder Probanden mit den Parkinson-Patienten verglichen. In dieser Arbeit wurden, wie auch bei Park et al. (2011), neurologische Patienten als Kontrollgruppe verwendet. Zudem wurden in den meisten der genannten Studien, anders als in dieser Arbeit, die α -Synuklein-Konzentrationen in Blutplasma gemessen, außer in den Arbeiten von Besong-Agbo et al. (2013), Gupta et al. (2015), Mollenhauer et al. (2011) und Smith et al. (2012), die ebenfalls α -Synuklein-Konzentrationen in Blutserum bestimmten. Darüber hinaus wurden in den zitierten Studien verschiedene Detektionsmethoden, Reagenzien, Inkubationszeiten und unterschiedliche Antikörper für die ELISA-Assays verwendet. Ferner wurden verschiedene α -Synuklein-Formen, inklusive löslichen Gesamt- α -Synukleins, α -Synuklein-Oligomeren, phosphorylierten und oligophosphorylierten α -Synukleins gemessen. All diese Faktoren könnten ein Grund für die uneinheitlichen Ergebnisse in den zitierten Studien sein. Die unterschiedlichen Studiendesigns lassen nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit dieser Arbeit mit den genannten Studien und dieser untereinander zu. Wie bereits von Mollenhauer et al. (2010a) angemerkt, werden zukünftig standardisierte und genau beschriebene Assays größerer Kohorten benötigt, um aussagekräftige, vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten keinen signifikanten Unterschied der α -Synuklein-Serumkonzentrationen von DLB-Patienten und neurologischen Kontrollen. Dies widerspricht den Ergebnissen von Laske et al. (2011), die eine signifikant niedrigere Serum- α -Synuklein-Konzentration bei DLB-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen fanden, und denen von El-

Agnaf et al. (2006), die eine signifikant höhere Konzentration von α -Synuklein-Oligomeren im Blutplasma von DLB-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen ermittelten. Die Vergleichbarkeit dieser Arbeit mit den genannten Studien ist eingeschränkt, da beide Studien gesunde Kontrollen mit DLB-Patienten verglichen, wohingegen in dieser Arbeit neurologische Patienten als Kontrollgruppe verwendet wurden. Zudem wurde bei El-Agnaf et al. (2006) nicht das lösliche Gesamt- α -Synuklein in Blutserum, sondern α -Synuklein-Oligomere in Blutplasma gemessen. Einschränkend sei hier zusätzlich bemerkt, dass die Kohortengrößen der DLB- ($n = 3$) und Kontrollgruppe ($n = 10$) in dieser Arbeit so klein sind, dass die Aussagekraft dieser Ergebnisse als sehr schwach einzustufen ist und an größeren Kohorten überprüft werden sollte. Zu keinem der vier Messzeitpunkte dieser Arbeit unterschieden sich die ermittelten Serum- α -Synuklein-Messwerte signifikant zwischen den Patientengruppen PD, PD-MCI, PD-D und DLB. Eine Unterscheidung der vier Diagnosen anhand von Serum α -Synuklein-Konzentrationen scheint also nicht möglich zu sein. In der Literatur gibt es bislang (August 2016) keine Angaben dazu, ob sich α -Synuklein-Serumkonzentrationen zwischen Patienten mit den Diagnosen PD, PD-MCI und PD-D unterscheiden. Zudem zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die α -Synuklein-Serumkonzentrationen in den zu mehreren Zeitpunkten gemessenen Gruppen PD, PD-MCI und PD-D sich nicht signifikant zwischen den vier Messzeitpunkten unterscheiden, sich im zeitlichen Verlauf von 24 Monaten also nicht signifikant verändert haben.

α -Synuklein im Blutserum ist ein potenziell vielversprechender Biomarker, da α -Synuklein eine Schlüsselrolle in der Parkinsonpathologie einnimmt und Blutserum leicht zu gewinnen ist. Bis heute konnten α -Synuklein-Bestimmungen im Blut allerdings keine Hinweise darauf liefern, dass sie sich als ein verlässlicher diagnostischer oder prognostischer Biomarker bei Morbus Parkinson verwenden lassen. Auch die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen nicht für eine Eignung der α -Synuklein-Serumkonzentration als diagnostischer Biomarker für PD, PD-MCI, PD-D oder DLB, da sie keinen signifikanten Unterschied der α -Synuklein-Serumkonzentrationen zwischen den Studiengruppen aufzeigen konnten. Zudem bleibt zu erwähnen, dass α -Synuklein eine Rolle in der Pathologie mehrerer neurologischer Erkrankungen spielt, sodass im besten Fall darauf gehofft werden kann, mittels α -Synuklein-Messung Morbus Parkinson von Krankheiten anderer pathologischer Genese (wie z. B. Tauopathien) zu unterscheiden. Eine Unterscheidung der unterschiedlichen Synukleinopathien Morbus Parkinson, DLB oder MSA mittels α -Synuklein-Blutkonzentrationen wäre nur möglich, wenn die Konzentrationen sich zwischen den oben genannten Synukleinopathien signifikant unterschieden. Die alleinige Bestimmung von α -Synuklein im Blut scheint also nicht zielführend bei der Entwicklung eines diagnosti-

schen Biomarkers aus biologischen Flüssigkeiten zu sein, allerdings zeigten andere Studien bereits vielversprechende Ergebnisse, indem sie die Messung von α -Synuklein in Blutserum in Kombination mit anderen Proteinen wie z. B. Tauprotein im Liquor durchführten (Mollenhauer et al. 2011). Dies scheint ein Ansatz zu sein, dem in Zukunft weiter nachgegangen werden sollte. Generell ist an der Messung von α -Synuklein in Blutserum problematisch, dass die Messwerte leicht durch α -Synuklein verfälscht werden können, das aus hämolysierten Erythrozyten oder Thrombozytenrückständen stammt (Shi et al. 2010). In dieser Arbeit wurden die Blutproben nicht auf Hämolyse und Thrombozytenrückstände hin untersucht.

Ein weiterer Faktor, der die Verwendung von α -Synuklein als Biomarker zur Diagnose von Morbus Parkinson oder Demenz bei Morbus Parkinson erschwert, ist, dass noch nicht abschließend geklärt ist, in welcher Konformation α -Synuklein neurotoxisch ist und somit eine Rolle in der Pathogenese der α -Synukleinopathien spielt. Aktuell wird angenommen, dass neben löslichem Gesamt- α -Synuklein Komplexe löslicher α -Synuklein-Oligomere eher eine Rolle spielen als Anhäufungen unlöslicher Amyloid-Fibrillen (Winner et al. 2011; Karpinar et al. 2009; Amer et al. 2006; Sharon et al. 2003). Außerdem ist immer noch unklar, inwiefern Alzheimer-pathologie, Lewy-Körper und andere Faktoren wie genetische Einflüsse und vaskuläre Veränderungen die Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Parkinson-Patienten begünstigen. Zudem bleibt ungeklärt, ob wirklich Lewy-Körper die Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Morbus Parkinson fördern oder ob präsynaptische α -Synuklein-Komplexe und diffuser Synapsenverlust dafür verantwortlich sind (Schulz-Schaeffer 2012; Mollenhauer et al. 2014). Aufgrund der Komplexität der Parkinson- und Parkinsondemenzpathologie ist es unwahrscheinlich, dass ein Marker allein in der Lage ist, Morbus Parkinson zu diagnostizieren, Patienten mit erhöhtem Risiko für Demenzentwicklung bzw. kognitiven Abbau zu identifizieren (*marker of trait*), die Manifestation einer Demenz anzuzeigen (*marker of state*), die Geschwindigkeit des kognitiven Verfalls anzuzeigen (*marker of rate*) oder den weiteren Verlauf vorherzusagen (*marker of fate*).

4.3 Quantifizierung der H-FABP-Serumkonzentration per Sandwich-ELISA

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten keinen signifikanten Unterschied der H-FABP-Serumkonzentrationen zwischen den Studiengruppen dieser Arbeit. Somit sprechen sie nicht für die Eignung von H-FABP-Serumkonzentrationen als diagnostischer Biomarker für PD, PD-MCI, PD-D oder DLB und widersprechen damit den Ergebnissen von Steinacker et al. (2004), die H-FABP als möglichen Biomarker für DLB und PD-D vorschlugen, u. a. weil sie signifikant höhere Serum H-FABP-Konzentrationen bei DLB-Patienten im Vergleich zu nicht dementen

Kontrollen fanden. In dieser Arbeit konnten auch die Ergebnisse von Mollenhauer et al. (2007) nicht bestätigt werden, die in ihrer Studie H-FABP-Konzentrationen im Blutserum von DLB-, PD-D-, PD- und Alzheimerpatienten sowie nicht dementen neurologischen Kontrollen verglichen und eine signifikant höhere H-FABP-Serumkonzentration der DLB- und PD-D-Patienten im Vergleich zu Alzheimerpatienten, Parkinson-Patienten ohne Demenz und nicht dementen neurologischen Kontrollen fanden. Wada-Isao et al. (2008) wiesen in ihrer Arbeit signifikant höhere H-FABP-Konzentrationen im Serum von Patienten mit PD und DLB im Vergleich mit Alzheimerpatienten nach. Die in dieser Arbeit gemessenen H-FABP-Serumkonzentrationen lagen zwischen 375 und 922 pg/ml (Medianwerte der Gruppen ohne Aufteilung nach Messzeitpunkt, Daten wurden in der Arbeit nicht abgebildet) und damit in einem deutlich niedrigeren Bereich als bei Steinacker et al. (2004) (Medianwerte der Gruppen 1423–5220 pg/ml), Mollenhauer et al. (2007) (Medianwerte der Gruppen 1983–7337 pg/ml) und Wada-Isao et al. (2008) (Mittelwerte der Gruppen 931–1728 pg/ml). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass die H-FABP-Ergebnisse in den zu mehreren Zeitpunkten gemessenen Gruppen PD, PD-MCI und PD-D sich nicht signifikant zwischen den vier Messzeitpunkten unterschieden, sich im zeitlichen Verlauf von 24 Monaten also nicht signifikant verändert haben. Die Aussagekraft dieser Arbeit hinsichtlich der Eignung von H-FABP als Biomarker für DLB ist stark eingeschränkt, da die DLB-Patientenkohorte in dieser Arbeit lediglich aus drei Patienten bestand. Auffällig ist allerdings, dass in dieser wie in den anderen drei zitierten Arbeiten die DLB-Kohorte die höchste Serum-H-FABP-Konzentration aller Studiengruppen aufwies, auch wenn der Konzentrationsunterschied zwischen den Studiengruppen nicht signifikant war. Studien mit deutlich größeren Kohorten werden zeigen müssen, ob H-FABP sich als diagnostischer Biomarker für DLB und PD-D eignet. Grundsätzlich wird die Eignung von H-FABP als diagnostischer Marker für DLB oder PD-D durch den Umstand eingeschränkt, dass die Serum-H-FABP-Konzentrationen durch verschiedene andere Erkrankungen wie z. B. akute Lungenembolie, Nierenfunktionseinschränkung, Aortendissektion, akuten Myokardinfarkt, Diabetes mellitus und ischämischen Schlaganfall beeinflusst werden (Hazui et al. 2005; Kaczynska et al. 2006; Nayashida et al. 2001; Akbal et al. 2009). Das Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde nicht spezifisch auf diese Erkrankungen hin untersucht und diese wurden somit nicht systematisch als mögliche Störvariable ausgeschlossen. Steinacker et al. (2004) schlugen H-FABP als diagnostischen Biomarker für DLB und PD-D vor allem in Hinsicht auf die Abgrenzung zur Alzheimerdemenz vor. Es wäre daher sinnvoll, in zukünftigen Studien, neben gesunden Kontrollen, auch eine Patientengruppe mit Alzheimerdemenz mit in das Studiendesign einzubeziehen.

4.4 Korrelation zwischen biochemischen Parametern und demographischen Daten

4.4.1 Zusammenhang zwischen dem Alter und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Studienteilnehmer bei Aufnahme und der α -Synuklein-Serumkonzentration. Dies deckt sich mit den Ergebnissen zahlreicher anderer Studien (Duran et al. 2010; Smith et al. 2012; Laske et al. 2011; Park et al. 2011; Lee et al. 2006; Gorostidi et al. 2012; Foulds et al. 2013), wobei alle genannten Studien, bis auf die von Smith et al. (2012), α -Synuklein in Blutplasma bestimmten. Für hereditäre Parkinsonformen wurde herausgefunden, dass die Konzentration von α -Synuklein im Blut eher durch einen Gendosis-Effekt beeinflusst wird als durch das Alter (Miller et al. 2005). Eine Triplikation des *SNCA*-Gens sorgt dabei für eine ungefähre Verdopplung von α -Synuklein im Gehirn und Blut (Miller et al. 2004). Dieser Effekt dürfte in der Patientenkohorte dieser Arbeit allerdings nicht relevant sein, da es sich um Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson handelte.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter bei Aufnahme und der H-FABP-Serumkonzentration in der Patientengruppe PD-D und der Kontrollgruppe gefunden. Höheres Alter ging dabei mit höheren H-FABP-Serumkonzentrationen einher. Da es sich bei beiden Gruppen um Kohorten geringer Größe handelt, ist die Aussagekraft der gefundenen Zusammenhänge als gering zu bewerten. Zukünftige Studien sollten prüfen, ob die gefundenen Zusammenhänge auch in größeren Kohorten bestehen. In der Studie von Wada-Isoe et al. (2008) zeigte sich genauso wie in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen Serum- H-FABP-Konzentration von Parkinson-Patienten ohne Demenz und deren Alter. In der Literatur wird unabhängig von Morbus Parkinson von einer positiven Korrelation von Alter und H-FABP-Konzentration im Blut berichtet (Niizeki et al. 2007), der dadurch erklärt wird, dass H-FABP vorwiegend über die Niere ausgeschieden wird (Tanaka et al. 1991), die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt und somit die H-FABP-Konzentration mit höherem Alter ansteigt (Azzazy et al. 2006). Inwieweit dieser Mechanismus auch bei Morbus-Parkinson-Patienten eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen erhöhten H-FABP-Serumkonzentrationen und dem Patientenalter sein kann, bleibt durch weitere Forschung zu klären.

4.4.2 *Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP*

Die Patientengruppen PD, PD-MCI und PD-D dieser Arbeit unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer Krankheitsdauer und waren somit vergleichbar. Die Patientengruppe DLB hatte eine signifikant niedrigere Krankheitsdauer zum Zeitpunkt BL, bei allen drei DLB-Patienten dieser Arbeit wurde die Diagnose DLB zum Zeitpunkt BL neu gestellt.

In keiner Studiengruppe wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer zum Zeitpunkt BL und der α -Synuklein-Serumkonzentration gefunden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Aussagen in der Literatur (Duran et al. 2010; Smith et al. 2012; Park et al. 2011; Li et al. 2007; Gorostidi et al. 2012; Caranci et al. 2013), wobei alle genannten Studien bis auf Smith et al. (2012) α -Synuklein in Blutplasma bestimmten.

Auch zwischen H-FABP-Serumkonzentration und Krankheitsdauer zum Zeitpunkt BL konnte in keiner Studiengruppe ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Dies bestätigt die Ergebnisse von Wada-Isoe et al. (2008).

4.4.3 *Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP*

Die α -Synuklein-Serumkonzentrationen unterschieden sich in keiner Studiengruppe signifikant zwischen Männern und Frauen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben in der Literatur (Smith et al. 2012; Li et al. 2007; Foulds et al. 2013; Gorostidi et al. 2012; Gupta et al. 2015; Caranci et al. 2013).

In der Gesamtkohorte dieser Arbeit hatten Männer zwar höhere H-FABP-Serumkonzentrationen als Frauen, allerdings erreichte der Unterschied zwischen den Geschlechtern keine Signifikanz. Wada-Isoe et al. (2008) konnten keinen Einfluss des Geschlechts auf die Höhe der H-FABP-Konzentration im Blutserum von Parkinson-Patienten finden. Laut Azzazy et al. (2006) weisen Männer physiologisch eine höhere H-FABP-Konzentration in Blutplasma auf als Frauen. Dies konnte durch Niizeki et al. (2007) auch für die H-FABP-Konzentration in Blutserum bestätigt werden. Die Gründe hierfür sind noch nicht abschließend geklärt, ein möglicher Erklärungsansatz ist der höhere Anteil an Muskelmasse bei Männern.

4.5 Korrelation zwischen biochemischen Parametern und klinischen Daten

4.5.1 Zusammenhang zwischen den Ergebnissen kognitiver Tests und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP

Die Korrelation der Proteinmesswerte mit den kognitiven Tests PANDA und MMST zeigte, dass in keiner der Patientengruppen dieser Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der α -Synuklein-Serumkonzentration und den beiden Testscores besteht. Bislang wurde bei der Suche nach Biomarkern für kognitive Leistungsfähigkeit und Demenz bei Morbus Parkinson der Fokus vornehmlich auf Biomarker im Liquor gelegt. Mehrere Studien zeigten bereits, dass die α -Synuklein-Konzentration im Liquor negativ mit kognitiver Leistungsfähigkeit (gemessen anhand des MMST) korreliert und sich somit als Verlaufsmarker für den Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Parkinson-Patienten eignen könnte (Compta et al. 2015; Saleh et al. 2015; Lin und Wu 2015). Jedoch gibt es bislang keine Angaben in der Literatur zum Zusammenhang von α -Synuklein-Konzentration in Blutserum und kognitiver Leistungsfähigkeit bei Parkinson-Patienten. Dass im Rahmen dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung und α -Synuklein-Serumkonzentrationen nachgewiesen werden konnte, spricht nicht dafür, dass sie sich als Verlaufsmarker für kognitive Leistungsfähigkeit bei Morbus Parkinson eignen.

Auch für die H-FABP-Serumkonzentrationen in den Patientengruppen dieser Arbeit zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit den Ergebnissen der kognitiven Tests PANDA und MMST. Damit sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit nicht für die Eignung von H-FABP-Serumkonzentrationen als Verlaufsmarker für kognitive Leistungsfähigkeit bei Morbus Parkinson. Bislang gibt es in der Literatur keine Angaben zum Zusammenhang von H-FABP und kognitiver Leistungsfähigkeit bei Morbus Parkinson. Weitere Studien mit größeren Kohortengrößen werden nötig sein, um die Korrelation von H-FABP und Kognition bei Morbus Parkinson zu erforschen und eine etwaige Eignung von H-FABP im Blutserum als Verlaufsmarker für kognitive Leistungsfähigkeit bei Parkinson-Patienten genauer zu untersuchen.

Die kognitive Leistungsfähigkeit von Parkinson-Patienten, gemessen anhand des MMST, nahm in mehreren longitudinalen Studien im Laufe der Krankheitsdauer ab. Der durchschnittliche jährliche Abfall des MMST-Gesamtpunktwertes bei Parkinson-Patienten ohne Demenz wird in der Literatur je nach Studie mit 0,3–1,0 Punkten (Williams-Gray et al. 2007; Biundo et al. 2016; Aarsland et al. 2004a; Lessig et al. 2012) sowie mit 2,3 Punkten bei PD-D-Patienten angegeben (Aarsland et al. 2004a). Allerdings zeigten Aarsland et al. (2011) auf, dass der Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Parkinson-Patienten nicht linear verläuft. Vielmehr bleiben PD-

Patienten über mehrere Jahre auf einem nahezu unveränderten kognitiven Niveau. Später im Krankheitsverlauf kommt es dann zu einem deutlich rascheren Abfall der kognitiven Leistung (2,8 Punkte im MMST-Gesamtscore pro Jahr), wobei der Zeitpunkt des Wechsels von kognitiver Stabilität zu rapidem Kognitionsabfall von Patient zu Patient stark variiert (Johnson und Galvin 2011). Aarsland et al. (2011) geben an, dass dieser Wendepunkt durchschnittlich ca. 13 Jahre nach der Parkinsondiagnosestellung auftritt. Dass die PD-Kohorte dieser Arbeit zum Zeitpunkt BL eine mittlere Erkrankungsdauer von 7,6 Jahren aufwies und somit noch im Bereich kognitiver Stabilität liegen müsste, kann möglicherweise erklären, warum die MMST-Punktwerte in der PD-Kohorte dieser Arbeit sich im Mittel innerhalb von zwei Jahren um nur 0,02 Punkte (siehe Tabelle 10) verändert haben. In der PD-D-Kohorte hingegen sanken die MMST-Ergebnisse über den betrachteten Zeitraum von 24 Monaten im Mittel um 3,18 Punkte (siehe Tabelle 10) und damit wie bei Aarsland et al. (2004a) stärker als in der PD-Kohorte. Einschränkend muss allerdings bemerkt werden, dass nach 24 Monaten lediglich zwei der ursprünglichen elf PD-D-Patienten noch an der Erhebung des MMST teilnahmen. Longitudinale Studien mit größeren Kohortengrößen zu allen Messzeitpunkten wären in Zukunft wünschenswert, um eine größere Aussagekraft hinsichtlich der zeitlichen Entwicklung der Kognition bei Morbus Parkinson zu erzielen.

Aktuell wird diskutiert, ob der MMST-Gesamtscore grundsätzlich ein geeignetes Werkzeug ist, um Kognition bei Morbus Parkinson zu evaluieren. Kritiker argumentieren, dass der Fokus der Testung auf Sprache und Gedächtnis liege, wogegen die visuell-räumliche Leistungsfähigkeit, eine bei Morbus Parkinson deutlich beeinträchtigte Domäne der Kognition, im MMST lediglich mit einem von 30 Punkten bewertet werde (Riedel et al. 2008).

Das PANDA wurde im Gegensatz zum MMST speziell zur Evaluation von kognitiven Einschränkungen bei Morbus Parkinson entwickelt (Kalbe et al. 2008) und weist bei annähernd gleicher Spezifität eine um 31 % höhere Sensitivität für kognitive Einschränkungen bei Parkinson-Patienten auf als der MMST (Kalbe et al. 2008; Riedel et al. 2008). Allerdings bewertet auch das PANDA nicht alle bei Morbus Parkinson beeinträchtigten Kognitionsdomänen. Sprache und Orientierung werden beispielsweise nicht erfasst (Chou et al. 2010). Bislang gibt es nur wenige Studien, die das PANDA zur Evaluierung von Kognition bei Parkinson-Patienten verwendet haben, und zukünftige Studien werden zeigen müssen, ob es sich tatsächlich um ein geeignetes Werkzeug handelt, um die Kognition bei Parkinson-Patienten zu evaluieren.

4.5.2 *Zusammenhang zwischen motorischer Beeinträchtigung und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP*

In keiner Patientengruppe dieser Arbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und den Testergebnissen des Abschnitts III der UPDRS gefunden. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Arbeiten von Smith et al. (2012) und Caranci et al. (2013) überein, wobei einschränkend bemerkt werden muss, dass Caranci et al. (2013) α -Synuklein in Blutplasma maßen. Diese Resultate sprechen dafür, dass es keinen Zusammenhang zwischen der motorischen Beeinträchtigung von Parkinson-Patienten und der α -Synuklein-Serumkonzentration gibt.

Die H-FABP-Serumkonzentration in der Patientengruppe PD-MCI zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit den Ergebnissen des Abschnitts III der UPDRS. Eine höhere H-FABP-Serumkonzentration ging mit stärkerer motorischer Beeinträchtigung einher, allerdings ist dieser Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten Kendalls-Tau- β $\tau = 0,180$ als sehr schwach zu bewerten. Bislang gibt es in der Literatur keine Angaben zum Zusammenhang von H-FABP-Serumkonzentration und motorischer Beeinträchtigung von Parkinson-Patienten. Zukünftige Studien werden zeigen müssen, ob sich der in dieser Arbeit gefundene Zusammenhang bestätigen lässt und ob H-FABP sich ggf. als ein Verlaufsmarker für die Schwere motorischer Parkinsonsymptome eignet.

4.5.3 *Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Parkinson-Krankheit und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP*

In der Patientenkohorte dieser Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der α -Synuklein-Serumkonzentration und den Stadien nach Hoehn und Yahr beobachtet werden. Dies stimmt mit den Ergebnissen vorheriger Studien überein (Smith et al. 2012; Lee et al. 2006; Li et al. 2007; Gorostidi et al. 2012; Shi et al. 2010; Duran et al. 2010; Caranci et al. 2013).

In dieser Arbeit wurde indes ein signifikanter Zusammenhang zwischen Serum-H-FABP-Konzentration und Hoehn-und-Yahr-Stadien gefunden, allerdings nur in der Patientengruppe PD-MCI. Der Zusammenhang ist mit einem Korrelationskoeffizienten Kendalls-Tau- β $\tau = 0,173$ zudem als sehr schwach zu bewerten. Auch Wada-Isoe et al. (2008) beschreiben in ihrer Studie eine signifikante positive Korrelation von Hoehn-und-Yahr-Stadium und H-FABP-Serumkonzentration. Ob die H-FABP-Konzentration im Blutserum sich als Marker für den Schweregrad der Parkinson-Krankheit verwenden lässt, müssen weitere Studien zeigen.

4.5.4 Zusammenhang zwischen α -Synuklein und H-FABP-Serumkonzentrationen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde in keiner der Studiengruppen ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP gefunden. Sharon et al. (2001) zeigten, dass α -Synuklein Fettsäurebindungskapazitäten hat und eine wechselseitige Interaktion zwischen mehrfach ungesättigten Fettsäuren und α -Synuklein besteht. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass abnorme α -Synuklein-Veränderungen andere FABPs beeinflussten und es womöglich zu einer Hochregulierung der Genexpression von H-FABP im Zusammenhang mit der Fehlregulation bei der α -Synuklein-Verarbeitung komme (Castagnet et al. 2005; Sharon et al. 2001; Scherzer und Feany 2004). Shioda et al. (2014) konnten in einem Mausmodell nachweisen, dass H-FABP die Oligomerisierung von α -Synuklein und den Zelltod dopaminergischer Neurone begünstigt. Weitere Studien werden nötig sein, um die gegenseitige Beeinflussung der beiden Proteine und ihre Beteiligung an der Pathophysiologie von Morbus Parkinson detaillierter zu untersuchen.

4.5.5 Zusammenhang zwischen der Levodopa-Äquivalenzdosis und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Levodopa-Äquivalenzdosis und den Serumkonzentrationen von α -Synuklein in der Patientengruppe PD-MCI. Dabei ging eine höhere Levodopa-Äquivalenzdosis mit höheren α -Synuklein-Konzentrationen einher, wobei dieser Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten Kendalls-Tau- $\beta \tau = 0,163$ als sehr schwach zu bewerten ist. El-Agnaf et al. (2006) vermuteten eine modifizierende Wirkung von Parkinsonmedikamenten auf die Synthese und Freisetzung von α -Synuklein und somit einen verzerrenden Einfluss auf α -Synuklein-Konzentrationsmessungen. Duran et al. (2010) konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den α -Synuklein-Plasmakonzentrationen von Parkinson-Patienten mit und ohne Medikation feststellen und folgerten daraus, dass α -Synuklein-Plasmakonzentrationen nicht durch Parkinsonmedikamente beeinflusst werden. Auch Mollenhauer et al. (2011) konnten keinen signifikanten Effekt der Levodopa-Äquivalenzdosis auf α -Synuklein-Konzentrationen im Blutserum von Parkinson-Patienten nachweisen.

Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen H-FABP-Serumkonzentration und der verabreichten Levodopa-Äquivalenzdosis in den Patientengruppen PD und PD-D. Höhere Levodopa-Äquivalenzdosen gingen dabei mit höheren H-FABP-Konzentrationen im Blutserum einher, allerdings sind auch diese Zusammenhänge als sehr

schwach zu beurteilen. Zum Zusammenhang von H-FABP-Serumkonzentrationen und Levodopa-Äquivalenzdosis gibt es bislang keine Angaben in der Literatur. Wada-Isoe et al. (2008) fanden in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der H-FABP-Serumkonzentration zwischen Parkinson-Patienten mit und ohne Behandlung mit Dopaminagonisten. Weitere Studien werden nötig sein, um einen eventuellen Einfluss verschiedener Parkinsonmedikamente auf H-FABP-Serumkonzentrationen zu evaluieren.

4.6 Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP in den MCI-Subtypen der Patientengruppe PD-MCI

Weder α -Synuklein- noch H-FABP-Serumkonzentrationen unterschieden sich signifikant zwischen den MCI-Subtypen in der PD-MCI-Patientenkohorte dieser Arbeit. Bisher gibt es in der Literatur keine Angaben zum Zusammenhang zwischen PD-MCI und beiden Proteinen. Erst seit 2012 gibt es einheitliche Diagnosekriterien für PD-MCI, die die Konsistenz in diesem Forschungsgebiet verbessern sollten (Litvan et al. 2012). Ob alle PD-MCI-Subtypen zu PD-D fortschreiten, sie sich hinsichtlich des Risikos der Demenzentwicklung unterscheiden und ihnen unterschiedliche neuropathologische Mechanismen zugrunde liegen, ist bislang nicht geklärt (Goldman und Litvan 2011; Delgado-Alvarado et al. 2016). Zukünftige Studien werden versuchen müssen, diese Fragen zu beantworten.

4.7 Serumkonzentrationen von α -Synuklein und H-FABP bei dementen und nicht dementen Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit konnte weder ein signifikanter Unterschied der α -Synuklein- noch der H-FABP-Serumkonzentrationen zwischen dementen und nicht dementen Patienten festgestellt werden. Somit scheint die Messung der beiden Proteine in Blutserum sich nicht zur Unterscheidung von dementen und nicht dementen Parkinson-Patienten zu eignen. Dies spricht nicht für die Eignung der Proteinserumkonzentrationen als diagnostischer Biomarker für Demenz bei Morbus Parkinson.

4.8 Longitudinale Analyse des Effekts der Levodopa-Äquivalenzdosis auf die gemessenen Proteinkonzentrationen

Im Rahmen dieser Arbeit konnte kein signifikanter Effekt der verabreichten Levodopa-Äquivalenzdosis auf die Veränderung der Serumkonzentration von α -Synuklein nach der Medikamentengabe nachgewiesen werden. Dies spricht wie auch die Ergebnisse von Duran et al. (2010) und Mollenhauer et al. (2011) dafür, dass die α -Synuklein-Konzentration in Blutserum nicht von Parkinsonmedikamenten beeinflusst wird.

Zwar konnte im Rahmen dieser Arbeit ein signifikanter Einfluss der Levodopa-Äquivalenzdosis auf die H-FABP-Serumkonzentration aufgezeigt werden, dieser bestand allerdings nur für die Medikamentengabe zum Zeitpunkt BL auf die Serumkonzentrationsveränderung zwischen den Zeitpunkten BL und 6 Mo. Lediglich 10,4 % (korrigiertes $R^2 = 0,104$, siehe Tabelle 17) der Serumkonzentrationsveränderung konnten durch die Levodopa-Äquivalenzdosisgabe erklärt werden. Insgesamt lässt sich daher folgern, dass auch die H-FABP-Serumkonzentration nicht entscheidend von Parkinsonmedikamenten beeinflusst wird.

Grundsätzlich ist zu bedenken, dass in die Berechnung der Levodopa-Äquivalenzdosis nach Tomlinson et al. (2010) verschiedene Medikamente und Medikamentengruppen eingehen (L-Dopa, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer, Amantadin und Apomorphin). Um präzise Aussagen zum Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen und einzelnen Parkinsonmedikamenten zu ermöglichen, wären Studien wünschenswert, die Patientengruppen enthalten, die im optimalen Fall lediglich mit einem Medikament oder einer Medikamentengruppe behandelt wurden.

4.9 Einschränkung der Aussagekraft dieser Arbeit

Folgende Umstände wirken sich einschränkend auf die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Arbeit aus. Die verwendete Kontrollgruppe bestand nicht aus gesunden Probanden, sondern aus neurologischen Patienten mit den in Tabelle 3 dargestellten heterogenen Hauptdiagnosen. Eine Kontrollgruppe gesunder Probanden wäre wünschenswert gewesen. Außerdem wäre zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse die Erhebung aller in der Patientengruppe erfassten klinischen Daten sowie Blutentnahmen zu allen Zeitpunkten ebenso in der Kontrollgruppe wünschenswert gewesen. Die Nichtverfügbarkeit der klinischen Daten PANDA, MMST, Demenz, Abschnitt III der UPDRS, Hoehn-und-Yahr-Stadien und Levodopa-Äquivalenzdosis in der Kontrollgruppe verhindern die Folgerung, dass die gefundenen Korrelationen krankheitsspezifisch sind. Zukünftige Studien sollten größere Kontrollgruppen enthalten und die Verfügbarkeit

aller klinischen Daten für die Mehrheit der Studienteilnehmer sicherstellen. Eine weitere Beschränkung dieser Arbeit ist, dass die DLB-Patientengruppe lediglich aus drei Patienten bestand und sich signifikant in Alter und Krankheitsdauer von den restlichen Patientengruppen unterschied. Eine größere Stichprobengröße der Patientengruppe DLB sowie hinsichtlich demographischer Parameter vergleichbare Patientengruppen wären für zukünftige Untersuchungen wünschenswert. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit ist zudem zu bedenken, dass kardiale und andere Organdysfunktionen, die nachweislich für H-FABP-Erhöhungen im Blutserum verantwortlich sein können, nicht systematisch ausgeschlossen wurden. Außerdem wurden die Blutproben nicht auf Hämolyse und Thrombozytenrückstände hin untersucht und somit die α -Synuklein-Messwerte nicht hinsichtlich einer Verfälschung durch α -Synuklein aus hämolytierten Erythrozyten oder Thrombozytenrückständen kontrolliert. Wie alle Panelstudien unterliegen auch die DEMPARK-Studie und diese Arbeit dem Problem der Panelmortalität, womit Ausfälle von Probanden aufgrund von Verweigerung der Teilnahme, Tod oder anderen Gründen bezeichnet werden. Häufig sind die Ausfälle nicht zufällig, sondern systematisch, das heißt die Panelmortalität bestimmter Studiengruppen ist gegenüber anderen erhöht. Um systematische Verzerrungen aufgrund von zu kleinen Kohortengrößen zu verringern, wäre es in zukünftigen Studien sinnvoll, die Ergebnisse dieser Arbeit an größeren Kohorten wie z. B. der gesamten DEMPARK-Kohorte zu überprüfen. Idealerweise spiegeln Biomarker die pathophysiologischen Veränderungen wider, die einer Krankheit zugrunde liegen. Ein Defizit dieser Arbeit und aller bisherigen Studien ist, dass die Pathophysiologie von Morbus Parkinson, PD-D und DLB nicht eindeutig geklärt ist, wodurch die Suche nach geeigneten Biomarkern erschwert wird. Um passende Biomarker für die Diagnose und Verlaufsvorhersage von Morbus Parkinson, PD-D und DLB identifizieren zu können ist es daher essenziell die pathophysiologischen und molekularen Ursachen der Krankheiten in zukünftigen Studien weiter zu erforschen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Morbus Parkinson ist eine häufige neurodegenerative Erkrankung, die mit motorischen und nichtmotorischen Symptomen, darunter Demenz, einhergeht. Die Pathologie ist bislang unvollständig verstanden, allerdings wird dem Auftreten von α -synukleinhaltigen intraneuronalen Lewy-Körpern eine Schlüsselrolle zugesprochen. Die momentanen Therapieansätze sind rein symptomatisch und die Diagnose der Krankheit stützt sich auf das Auftreten motorischer Symptome. Es wäre wünschenswert, die Krankheit bereits in Krankheitsstadien vor dem Auftreten motorischer Symptome diagnostizieren zu können, um so ein früheres therapeutisches Eingreifen zu ermöglichen und die Therapieresultate zu verbessern. Dafür werden diagnostische Biomarker benötigt, die mit möglichst geringem Aufwand eine frühestmögliche Diagnose der Krankheit gestatten. α -Synuklein im Blutserum ist ein potenziell vielversprechender Biomarker, da α -Synuklein eng mit der Parkinsonpathologie zusammenhängt und Blutserum leicht zu gewinnen ist. Bis heute konnten α -Synuklein-Bestimmungen im Blut allerdings keine Hinweise darauf liefern, dass sie sich als ein verlässlicher diagnostischer Marker oder Verlaufsmarker für Morbus Parkinson verwenden lassen. Bisherige Studien zu α -Synuklein als Biomarker in Blut bei Morbus Parkinson zeigten widersprüchliche Ergebnisse, womöglich aufgrund uneinheitlicher Patientenkohorten und Messmethoden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten hinsichtlich der per Sandwich-ELISA-Methode gemessenen α -Synuklein-Serumkonzentrationen keinen signifikanten Unterschied zwischen neurologischen Kontrollen, PD-, PD-MCI-, PD-D- und DLB-Patienten, was nicht für die Eignung von α -Synuklein-Serumkonzentrationen als diagnostischer Marker für eine der Diagnosen spricht. Außerdem konnten im Rahmen dieser Arbeit entweder keine oder nur sehr schwach ausgeprägte Zusammenhänge zwischen der α -Synuklein-Konzentration im Blutserum und relevanten klinischen und demographischen Faktoren gezeigt werden. Dies spricht nicht für die Eignung von α -Synuklein-Serumkonzentrationen als klinischer Verlaufsmarker für Morbus Parkinson. Diese Ergebnisse sollten in zukünftigen Studien mit größeren Kohorten überprüft werden.

Demenz ist eine Komplikation, die im Laufe des Krankheitsverlaufs von Morbus Parkinson häufig auftritt und die Lebensqualität der Patienten maßgeblich beeinflusst. Es ist problematisch, die mit Parkinson assoziierten Demenzen PD-D und DLB von anderen Demenzformen, vor allem der Alzheimerdemenz, zu unterscheiden. Dies wäre allerdings essenziell, da sich aus der Unterscheidung therapeutische Konsequenzen ergeben. H-FABP im Blutserum wurde als möglicher diagnostischer Biomarker für DLB und PD-D vorgeschlagen. Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten keine signifikant erhöhten H-FABP-Serumkonzentrationen bei DLB- und PD-

D-Patienten im Vergleich mit neurologischen Kontrollen und nicht dementen Parkinson-Patienten aufzeigen und sprechen nicht für die Eignung von H-FABP-Serumkonzentrationen als diagnostischer Biomarker für PD-D oder DLB. Das Wissen um die Rolle von H-FABP im Zusammenhang mit Morbus Parkinson und Demenz ist derzeit begrenzt und erfordert weitere Forschung. Dabei ist abzuklären, ob PD-D- und DLB-Patienten tatsächlich erhöhte H-FABP-Serumkonzentrationen gegenüber Gesunden und Alzheimerpatienten aufweisen und welche pathophysiologischen Mechanismen dem zugrunde liegen. Dafür sind Studien mit größeren Kohorten als in den bisherigen Studien und Patienten mit Alzheimerdemenz als Vergleichsgruppe notwendig. Die Eignung von H-FABP-Konzentrationen als diagnostischer Biomarker für DLB und PD-D erscheint fraglich, weil die H-FABP-Blutkonzentration nachgewiesenermaßen von verschiedenen anderen Erkrankungen beeinflusst wird und somit eine geringe Spezifität für die Diagnose von DLB und PD-D haben dürfte.

Im besten Fall spiegeln Biomarker die Veränderungen der der Krankheit zugrundeliegenden Pathophysiologie wider. Alle bisherigen Studien haben, ebenso wie diese Arbeit, das Manko, dass die Pathophysiologie von Morbus Parkinson, PD-D und DLB weiterhin nicht vollständig verstanden ist, wodurch die Suche nach geeigneten Biomarkern erschwert ist. Daher muss es das Ziel zukünftiger Forschung sein, ein besseres Verständnis der pathophysiologischen und molekularen Ursachen von Morbus Parkinson, PD-D und DLB zu erreichen, um dadurch passende Biomarker für Diagnose und Verlaufsvorhersage identifizieren zu können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Aarsland D, Kurz MW (2010): The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol* 20, 633–639

Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E (1999): Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 14, 866–874

Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K (2000): Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 48, 938–942

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sorensen P (2004a): The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 61, 1906–1911

Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG (2004b): Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 17, 164–171

Aarsland D, Zaccai J, Brayne C (2005): A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20, 1255–1263

Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, Deyn PP de, Tekin S, Emre M, Cummings JL (2007a): Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 36–42

Aarsland D, Kvaloy JT, Andersen K, Larsen JP, Tang MX, Lolk A, Kragh-Sorensen P, Marder K (2007b): The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol* 254, 38–45

Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G (2009): Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 72, 1121–1126

Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, Burn D, Barone P, Pagonabarraga J, Allcock L et al. (2010): Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 75, 1062–1069

Aarsland D, Muniz G, Matthews F (2011): Nonlinear decline of mini-mental state examination in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 334–337

Akbal E, Ozbek M, Gunes F, Akyurek O, Ureten K, Delibasi T (2009): Serum heart type fatty acid binding protein levels in metabolic syndrome. *Endocrine* 36, 433–437

- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989): The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12, 366–375
- Althaus A, Becker OA, Spottke A, Dengler R, Schneider F, Kloss M, Eggert K, Oertel WH, Dillmann U, Herting B et al. (2008): Frequency and treatment of depressive symptoms in a Parkinson's disease registry. *Parkinsonism Relat Disord* 14, 626–632
- Amer DA, Irvine GB, El-Agnaf OM (2006): Inhibitors of alpha-synuclein oligomerization and toxicity: a future therapeutic strategy for Parkinson's disease and related disorders. *Exp Brain Res* 173, 223–233
- Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Okuyama H, Nozaki N, Hirono O, Tsunoda Y, Miyashita T, Shishido T et al. (2005): Ongoing myocardial damage relates to cardiac sympathetic nervous disintegrity in patients with heart failure. *Ann Nucl Med* 19, 535–540
- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC (2001): Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 50, 56–63
- Auluck PK, Caraveo G, Lindquist S (2010): alpha-Synuclein: membrane interactions and toxicity in Parkinson's disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 26, 211–233
- Azzazy HME, Pelsers, Maurice M A L, Christenson RH (2006): Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem* 52, 19–29
- Ballard C, Kahn Z, Corbett A (2011): Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Drugs Aging* 28, 769–777
- Balzer-Geldsetzer M, Costa, Ana Sofia Ferreira Braga da, Kronenbürger M, Schulz JB, Röske S, Spottke A, Wüllner U, Klockgether T, Storch A, Schneider C et al. (2011): Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK). *Neuroepidemiology* 37, 168–176
- Barbour R, Kling K, Anderson JP, Banducci K, Cole T, Diep L, Fox M, Goldstein JM, Soriano F, Seubert P et al. (2008): Red blood cells are the major source of alpha-synuclein in blood. *Neurodegener Dis* 5, 55–59
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R et al. (2009): The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24, 1641–1649

- Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ (2011): alpha-Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature* 477, 107–110
- Bendor JT, Logan TP, Edwards RH (2013): The function of alpha-synuclein. *Neuron* 79, 1044–1066
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F (1973): Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20, 415–455
- Besong-Agbo D, Wolf E, Jessen F, Oechsner M, Hametner E, Poewe W, Reindl M, Oertel WH, Noelker C, Bacher M et al. (2013): Naturally occurring alpha-synuclein autoantibody levels are lower in patients with Parkinson disease. *Neurology* 80, 169–175
- Binas B, Han X-X, Erol E, Luiken, Joost J F P, Glatz JFC, Dyck DJ, Motazavi R, Adihetty PJ, Hood DA, Bonen A (2003): A null mutation in H-FABP only partially inhibits skeletal muscle fatty acid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285, 9
- Biomarkers Definitions Working Group (2001): Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69, 89–95
- Biundo R, Weis L, Bostantjopoulou S, Stefanova E, Falup-Pecurariu C, Kramberger MG, Geurtsen GJ, Antonini A, Weintraub D, Aarsland D (2016): MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. *J Neural Transm* 123, 431–438
- Borghi R, Marchese R, Negro A, Marinelli L, Forloni G, Zaccheo D, Abbruzzese G, Tabaton M (2000): Full length alpha-synuclein is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects. *Neurosci Lett* 287, 65–67
- Braak H, Del Tredici K (2010): Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr* 78 Suppl 1, 4
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U (2002): Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 249 Suppl 3, III/1-5
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos, Rob A I, Jansen Steur, Ernst N H, Braak E (2003): Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24, 197–211

- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K (2004): Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318, 121–134
- Breydo L, Wu JW, Uversky VN (2012): Alpha-synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 1822, 261–285
- Broeders M, Bie RM de, Velseboer DC, Speelman JD, Muslimovic D, Schmand B (2013): Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 81, 346–352
- Bronnick K, Ehrt U, Emre M, Deyn PP de, Wesnes K, Tekin S, Aarsland D (2006): Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 1136–1142
- Bronstein J, Carvey P, Chen H, Cory-Slechta D, DiMonte D, Duda J, English P, Goldman S, Grate S, Hansen J et al. (2009): Meeting report: consensus statement-Parkinson's disease and the environment: collaborative on health and the environment and Parkinson's Action Network (CHE PAN) conference 26-28 June 2007. *Environ Health Perspect* 117, 117–121
- Brooks DJ (2009): Imaging amyloid in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies with positron emission tomography. *Mov Disord* 24 Suppl 2, 7
- Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Sudhof TC (2010): Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science* 329, 1663–1667
- Burre J, Sharma M, Sudhof TC (2015): Definition of a molecular pathway mediating alpha-synuclein neurotoxicity. *J Neurosci* 35, 5221–5232
- Cabin DE, Shimazu K, Murphy D, Cole NB, Gottschalk W, McIlwain KL, Orrison B, Chen A, Ellis CE, Paylor R et al. (2002): Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein. *J Neurosci* 22, 8797–8807
- Caranci G, Piscopo P, Rivabene R, Traficante A, Riozzi B, Castellano AE, Ruggieri S, Vanacore N, Confaloni A (2013): Gender differences in Parkinson's disease: focus on plasma alpha-synuclein. *J Neural Transm* 120, 1209–1215
- Castagnet PI, Golovko MY, Barcelo-Coblijn GC, Nussbaum RL, Murphy EJ (2005): Fatty acid incorporation is decreased in astrocytes cultured from alpha-synuclein gene-ablated mice. *J Neurochem* 94, 839–849

- Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, Evidente VG, Shill HA, Adler CH (2007): Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22, 1272–1277
- Chahine LM, Stern MB, Chen-Plotkin A (2014): Blood-based biomarkers for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 20 Suppl 1, 103
- Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P (2005): The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 5, 275–283
- Chou KL, Amick MM, Brandt J, Camicioli R, Frei K, Gitelman D, Goldman J, Growdon J, Hurtig HI, Levin B et al. (2010): A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord* 25, 2501–2507
- Clarimon J, Kulisevsky J (2013): Parkinson's disease: from genetics to clinical practice. *Curr Genomics* 14, 560–567
- Clayton DF, George JM (1998): The synucleins: a family of proteins involved in synaptic function, plasticity, neurodegeneration and disease. *Trends Neurosci* 21, 249–254
- Coelho-Cerqueira E, Carmo-Gonçalves P, Pinheiro AS, Cortines J, Follmer C (2013): α -Synuclein as an intrinsically disordered monomer—fact or artefact? *FEBS J* 280, 4915–4927
- Compta Y, Valente T, Saura J, Segura B, Iranzo á, Serradell M, Junqué C, Tolosa E, Valdeoriola F, Muñoz E et al. (2015): Correlates of cerebrospinal fluid levels of oligomeric- and total- α -synuclein in premotor, motor and dementia stages of Parkinson's disease. *J Neurol* 262, 294–306
- Cremades N, Cohen SIA, Deas E, Abramov AY, Chen AY, Orte A, Sandal M, Clarke RW, Dunne P, Aprile FA et al. (2012): Direct observation of the interconversion of normal and toxic forms of alpha-synuclein. *Cell* 149, 1048–1059
- da Costa CA, Ancolio K, Checler F (2000): Wild-type but not Parkinson's disease-related Ala53 -- Thr mutant alpha -synuclein protects neuronal cells from apoptotic stimuli. *J Biol Chem* 275, 24065–24069
- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM (1999): The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 122 (Pt 8), 1437–1448
- Davie CA (2008): A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 86, 109–127

- Del Tredici K, Braak H (2012): Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord* 27, 597–607
- Del Tredici K, Braak H (2013): Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84, 774–783
- Deleersnijder A, Gerard M, Debyser Z, Baekelandt V (2013): The remarkable conformational plasticity of alpha-synuclein: blessing or curse? *Trends Mol Med* 19, 368–377
- Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, Jimenez-Urbieta H, Rodriguez-Oroz MC (2016): Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 31, 861–881
- Desplats P, Lee H-J, Bae E-J, Patrick C, Rockenstein E, Crews L, Spencer B, Masliah E, Lee S-J (2009): Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 13010–13015
- Dettmer U, Newman AJ, Luth ES, Bartels T, Selkoe D (2013): In vivo cross-linking reveals principally oligomeric forms of alpha-synuclein and beta-synuclein in neurons and non-neural cells. *J Biol Chem* 288, 6371–6385
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016): Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Langfassung. http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_langfassung_ips_2016.pdf, abgerufen am 08.08.2016
- Dev KK, Hofele K, Barbieri S, Buchman VL, van der Putten H (2003): Part II: alpha-synuclein and its molecular pathophysiological role in neurodegenerative disease. *Neuropharmacology* 45, 14–44
- Devic I, Hwang H, Edgar JS, Izutsu K, Presland R, Pan C, Goodlett DR, Wang Y, Armaly J, Tumas V et al. (2011): Salivary alpha-synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* 134, e178
- Diener H-C: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5., vollst. überarb. Aufl; Thieme, Stuttgart, New York, NY 2012
- Ding TT, Lee S-J, Rochet J-C, Lansbury PT, JR (2002): Annular alpha-synuclein protofibrils are produced when spherical protofibrils are incubated in solution or bound to brain-derived membranes. *Biochemistry* 41, 10209–10217

- Donaghy PC, McKeith IG (2014): The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther* 6, 46
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A et al. (2007): Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68, 384–386
- Downes JJ, Priestley NM, Doran M, Ferran J, Ghadiali E, Cooper P (1999): Intellectual, Mnemonic, and Frontal Functions in Dementia with Lewy Bodies: A Comparison with Early and Advanced Parkinson's Disease. *Behavioural Neurology* 11, 173–183
- Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T (2009): Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* 72, 432–438
- 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
- Duran R, Barrero FJ, Morales B, Luna JD, Ramirez M, Vives F (2010): Plasma alpha-synuclein in patients with Parkinson's disease with and without treatment. *Mov Disord* 25, 489–493
- Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, Kemppainen N, Villemagne VL, O'Keefe G, Nagren K, Chaudhury KR et al. (2008): Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with 11CPIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 1331–1338
- El-Agnaf OMA, Salem SA, Paleologou KE, Cooper LJ, Fullwood NJ, Gibson MJ, Curran MD, Court JA, Mann DMA, Ikeda S-i et al. (2003): Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma. *FASEB J* 17, 1945–1947
- El-Agnaf OMA, Salem SA, Paleologou KE, Curran MD, Gibson MJ, Court JA, Schlossmacher MG, Allsop D (2006): Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J* 20, 419–425
- Elgh E, Domellof M, Linder J, Edstrom M, Stenlund H, Forsgren L (2009): Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 16, 1278–1284
- Emre M (2003): Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2, 229–237

- 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
- Erro R, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Moccia M, Longo K, Cozzolino A, Giordano F, Rosa A de, Michele G de et al. (2013): Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84, 14–17
- Fahn S, Elton RL, UPDRS program members (1987): Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Recent developments in Parkinson's disease* 1987, 153–163
- Fauvet B, Mbefo MK, Fares M-B, Desobry C, Michael S, Ardah MT, Tsika E, Coune P, Prudent M, Lion N et al. (2012): alpha-Synuclein in central nervous system and from erythrocytes, mammalian cells, and Escherichia coli exists predominantly as disordered monomer. *J Biol Chem* 287, 15345–15364
- Fletcher P, Leake A, Marion MH (2011): Patients with Parkinson's disease dementia stay in the hospital twice as long as those without dementia. *Mov Disord* 26, 919
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198
- Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA (2004): The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 127, 550–560
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G (2010): What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 75, 1270–1276
- Foulds PG, Mitchell JD, Parker A, Turner R, Green G, Diggle P, Hasegawa M, Taylor M, Mann D, Allsop D (2011): Phosphorylated alpha-synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J* 25, 4127–4137
- Foulds PG, Diggle P, Mitchell JD, Parker A, Hasegawa M, Masuda-Suzukake M, Mann DMA, Allsop D (2013): A longitudinal study on alpha-synuclein in blood plasma as a biomarker for Parkinson's disease. *Sci Rep* 3, 2540
- Gao L, Tang H, Nie K, Wang L, 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
- Gasser T (2005): Genetics of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 18, 363–369

- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999): Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 56, 33–39
- George JM (2002): The synucleins. *Genome Biol* 3, REVIEWS3002
- Geser F, Wenning GK, Poewe W, McKeith I (2005): How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art. *Mov Disord* 20 Suppl 12, 20
- Ghosh D, Singh PK, Sahay S, Jha NN, Jacob RS, Sen S, Kumar A, Riek R, Maji SK (2015): Structure based aggregation studies reveal the presence of helix-rich intermediate during alpha-Synuclein aggregation. *Sci Rep* 5, 9228
- Glatz JF, van der Vusse, G J, Simoons ML, Kragten JA, van Dieijen-Visser MP, Hermens WT (1998): Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 272, 87–92
- Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, Sambrook MA, Bannister P (1997): Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62, 243–252
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman, SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R et al. (2008): Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23, 2129–2170
- Goldman JG, Litvan I (2011): Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva Med* 102, 441–459
- Gomperts SN (2014): Imaging the role of amyloid in PD dementia and dementia with Lewy bodies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 14, 472
- Gorostidi A, Bergareche A, Ruiz-Martinez J, Marti-Masso JF, Cruz M, Varghese S, Qureshi MM, Alzahmi F, Al-Hayani A, Lopez dMA et al. (2012): Alpha-synuclein levels in blood plasma from LRRK2 mutation carriers. *PLoS One* 7, e52312
- Gould N, Mor DE, Lightfoot R, Malkus K, Giasson B, Ischiropoulos H (2014): Evidence of native alpha-synuclein conformers in the human brain. *J Biol Chem* 289, 7929–7934
- Graubner B: ICD-10-GM 2016 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikationen der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 1. Aufl; Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2015

- Guardia-Laguarta C, Area-Gomez E, Rub C, Liu Y, Magrane J, Becker D, Voos W, Schon EA, Przedborski S (2014): alpha-Synuclein is localized to mitochondria-associated ER membranes. *J Neurosci* 34, 249–259
- Guillaume E, Zimmermann C, Burkhard PR, Hochstrasser DF, Sanchez J-C (2003): A potential cerebrospinal fluid and plasmatic marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Proteomics* 3, 1495–1499
- Gupta V, Gark RK, Khattri S (2015): Serological Analysis of Alpha-synuclein and NF- κ B in Parkinson's Disease Patients. *J Clin Diagn Res* 9, BCO1-4
- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L et al. (2011): Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21, 718–779
- Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH (2014): The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 29, 634–650
- Hansen C, Angot E, Bergstrom A-L, Steiner JA, Pieri L, Paul G, Outeiro TF, Melki R, Kallunki P, Fog K et al. (2011): alpha-Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest* 121, 715–725
- Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M (2011): Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature* 475, 324–332
- Hazui H, Negoro N, Nishimoto M, Muraoka H, Murai M, Takeshita H, Ohishi Y, Fukumoto H, Morita H, Hanafusa T (2005): Serum heart-type fatty acid-binding protein concentration positively correlates with the length of aortic dissection. *Circ J* 69, 958–961
- Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R (2005): Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 20, 190–199
- Henchcliffe C, Dodel R, Beal MF (2011): Biomarkers of Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies. *Prog Neurobiol* 95, 601–613
- Henriksen A-L, St Dennis C, Setter SM, Tran JT (2006): Dementia with lewy bodies: therapeutic opportunities and pitfalls. *Consult Pharm* 21, 563–575

- Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ (2002): A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 52, 276–284
- Heuckeroth RO, Birkenmeier EH, Levin MS, Gordon JI (1987): Analysis of the tissue-specific expression, developmental regulation, and linkage relationships of a rodent gene encoding heart fatty acid binding protein. *J Biol Chem* 262, 9709–9717
- Hoehn MM, Yahr MD (1967): Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427–442
- 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
- Horvath J, Herrmann FR, Burkhard PR, Bouras C, Kovari E (2013): Neuropathology of dementia in a large cohort of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 19, 864-8; discussion 864
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992): Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 55, 181–184
- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ (2001): Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 57, 1497–1499
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ (2002): The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 125, 861–870
- Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, van Deerlin V, Lee VM, Leverenz JB, Montine TJ, Duda JE et al. (2012): Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 72, 587–598
- Iwai A, Masliah E, Yoshimoto M, Ge N, Flanagan L, Silva HA de, Kittel A, Saitoh T (1995): The precursor protein of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. *Neuron* 14, 467–475
- Jakes R, Spillantini MG, Goedert M (1994): Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett* 345, 27–32
- Jankovic J (2008): Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 368–376

- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K (2006): Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 21, 1343–1349
- Jellinger KA (2003): Neuropathological spectrum of synucleinopathies. *Mov Disord* 18 Suppl 6, 12
- Jellinger KA (2010): Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *J Cell Mol Med* 14, 457–487
- Johnson DK, Galvin JE (2011): Longitudinal changes in cognition in Parkinson's disease with and without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31, 98–108
- Kaczynska A, Pelters, Maurice M A L, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JFC, Pruszczyk P (2006): Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 371, 117–123
- 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, Kalia SK (2015): alpha-Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 28, 375–381
- Kalia LV, Kalia SK, McLean PJ, Lozano AM, Lang AE (2013): alpha-Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann Neurol* 73, 155–169
- Kang J-H, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, Siderowf A, Caspell C, Coffey CS, Waligorska T, Taylor P, Pan S, Frasier M et al. (2013): Association of cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42, T-tau, P-tau181, and alpha-synuclein levels with clinical features of drug-naive patients with early Parkinson disease. *JAMA Neurol* 70, 1277–1287
- Karpinar DP, Balijs MB, Kugler S, Opazo F, Rezaei-Ghaleh N, Wender N, Kim HY, Taschenberger G, Falkenburger BH, Heise H et al. (2009): Pre-fibrillar alpha-synuclein variants with impaired beta-structure increase neurotoxicity in Parkinson's disease models. *EMBO J* 28, 3256–3268
- Klein JC, Eggers C, Kalbe E, Weisenbach S, Hohmann C, Vollmar S, Baudrexel S, Diederich NJ, Heiss WD, Hilker R (2010): Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 74, 885–892

- Klepac N, Trkulja V, Relja M, Babic T (2008): Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study. *Eur J Neurol* 15, 128–133
- Korchounov A, Schipper HI, Preobrazhenskaya IS, Kessler KR, Yakhno NN (2004): Differences in age at onset and familial aggregation between clinical types of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 19, 1059–1064
- Kruse N, Schulz-Schaeffer WJ, Schlossmacher MG, Mollenhauer B (2012): Development of electrochemiluminescence-based singleplex and multiplex assays for the quantification of α -synuclein and other proteins in cerebrospinal fluid. *Methods* 56, 514–518
- Lashuel HA, Petre BM, Wall J, Simon M, Nowak RJ, Walz T, Lansbury Jr PT (2002): α -Synuclein, Especially the Parkinson's Disease-associated Mutants, Forms Pore-like Annular and Tubular Protofibrils. *Journal of Molecular Biology* 322, 1089–1102
- 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
- Laske C, Fallgatter AJ, Stransky E, Hagen K, Berg D, Maetzler W (2011): Decreased alpha-synuclein serum levels in patients with Lewy body dementia compared to Alzheimer's disease patients and control subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31, 413–416
- Lau LM de, Breteler MM (2006): Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5, 525–535
- Lee PH, Lee G, Park HJ, Bang OY, Joo IS, Huh K (2006): The plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neural Transm* 113, 1435–1439
- Lessig S, Nie D, Xu R, Corey-Bloom J (2012): Changes on brief cognitive instruments over time in Parkinson's disease. *Mov Disord* 27, 1125–1128
- Levy G, Tang MX, Louis ED, Cote LJ, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K (2002): The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 59, 1708–1713
- Li Q-X, Mok SS, Loughton KM, McLean CA, Cappai R, Masters CL, Culvenor JG, Horne MK (2007): Plasma alpha-synuclein is decreased in subjects with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 204, 583–588

- Liao J, Chan CP-y, Cheung Y-c, Lu J-h, Luo Y, Cautherley, George W H, Glatz, Jan F C, Renneberg R (2009): Human heart-type fatty acid-binding protein for on-site diagnosis of early acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 133, 420–423
- Lin C-H, Wu R-M (2015): Biomarkers of cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 431–443
- Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M et al. (2007): DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 68, 812–819
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Troster AI, Weintraub D (2011): MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 26, 1814–1824
- Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH et al. (2012): Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 27, 349–356
- Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (2012): Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science* 338, 949–953
- Magdalinou N, Lees AJ, Zetterberg H (2014): Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85, 1065–1075
- Malek N, Swallow D, Grosset KA, Anichtchik O, Spillantini M, Grosset DG (2014): Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand* 130, 59–72
- Marques O, Outeiro TF (2012): Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. *Cell Death Dis* 3, e350
- Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M: *Neurologie (Duale Reihe)*, 7. vollst. überarb. und erw. Aufl; Thieme, Stuttgart 2013
- Matsui Y, Satoh K, Mutsukura K, Watanabe T, Nishida N, Matsuda H, Sugino M, Shirabe S, Eguchi K, Kataoka Y (2010): Development of an ultra-rapid diagnostic method based on heart-type fatty acid binding protein levels in the CSF of CJD patients. *Cell Mol Neurobiol* 30, 991–999

- McGhee DJM, Royle PL, Thompson PA, Wright DE, Zajicek JP, Counsell CE (2013): A systematic review of biomarkers for disease progression in Parkinson's disease. *BMC Neurol* 13, 35
- McKeith IG (2006): Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis* 9, 417–423
- McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E (1992): Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 305, 673–678
- McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH, Thompson P (1994): The clinical diagnosis and misdiagnosis of senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Br J Psychiatry* 165, 324–332
- 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
- McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, Padovani A, Giubbini R, Bonuccelli U, Volterrani D et al. (2007): Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 6, 305–313
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984): Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939–944
- Milber JM, Noorigian JV, Morley JF, Petrovitch H, White L, Ross GW, Duda JE (2012): Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology* 79, 2307–2314
- Miller DW, Hague SM, Clarimon J, Baptista M, Gwinn-Hardy K, Cookson, Singleton AB (2004): Alpha-synuclein in blood and brain from familial Parkinson disease with SNCA locus triplication. *Neurology* 62, 1835–1838
- Miller DW, Crawley A, Gwinn-Hardy K, Lopez G, Nussbaum R, Cookson, Singleton AB, Hardy J, Dogu O (2005): Unaltered alpha-synuclein blood levels in juvenile Parkinsonism with a parkin exon 4 deletion. *Neurosci Lett* 374, 189–191

- Mollenhauer B (2014): Quantification of α -synuclein in cerebrospinal fluid: How ideal is this biomarker for Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 20, S76-S79
- Mollenhauer B, Steinacker P, Bahn E, Bibl M, Brechlin P, Schlossmacher MG, Locascio JJ, Wiltfang J, Kretschmar HA, Poser S et al. (2007): Serum heart-type fatty acid-binding protein and cerebrospinal fluid tau: marker candidates for dementia with Lewy bodies. *Neurodegener Dis* 4, 366–375
- Mollenhauer B, El-Agnaf OMA, Marcus K, Trenkwalder C, Schlossmacher MG (2010a): Quantification of alpha-synuclein in cerebrospinal fluid as a biomarker candidate: review of the literature and considerations for future studies. *Biomark Med* 4, 683–699
- Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W, Trenkwalder C (2010b): Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Dtsch Arztebl Int* 107, 684–691
- Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, Sixel-Doring F, Trenkwalder C, Schlossmacher MG (2011): alpha-Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol* 10, 230–240
- Mollenhauer B, Trautmann E, Otte B, Ng J, Spreer A, Lange P, Sixel-Döring F, Hakimi M, Vonsattel J-P, Nussbaum R et al. (2012): α -Synuclein in human cerebrospinal fluid is principally derived from neurons of the central nervous system. *J Neural Transm* 119, 739–746
- Mollenhauer B, Rochester L, Chen-Plotkin A, Brooks D (2014): What can biomarkers tell us about cognition in Parkinson's disease? *Mov Disord* 29, 622–633
- Mondon K, Gochard A, Marque A, Armand A, Beauchamp D, Prunier C, Jacobi D, Toffol B de, Autret A, Camus V et al. (2007): Visual recognition memory differentiates dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 738–741
- Mullin S, Schapira A (2015): The genetics of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 114, 39–52
- Murphy EJ, Barcelo-Coblijn G, Binas B, Glatz JFC (2004): Heart fatty acid uptake is decreased in heart fatty acid-binding protein gene-ablated mice. *J Biol Chem* 279, 34481–34488
- Murphy EJ, Owada Y, Kitanaka N, Kondo H, Glatz JFC (2005): Brain arachidonic acid incorporation is decreased in heart fatty acid binding protein gene-ablated mice. *Biochemistry* 44, 6350–6360
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B (2005): Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65, 1239–1245

- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, Haan RJ de (2008): Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 70, 2241–2247
- Myers-Payne SC, Hubbell T, Pu L, Schnutgen F, Borchers T, Wood WG, Spener F, Schroeder F (1996): Isolation and characterization of two fatty acid binding proteins from mouse brain. *J Neurochem* 66, 1648–1656
- Nayashida N, Chihara S, Tayama E, Akasu K, Kai E, Kawara T, Aoyagi S (2001): Influence of renal function on serum and urinary heart fatty acid-binding protein levels. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 42, 735–740
- Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, Abner EL, Schmitt FA, Cooper G, Xu LO, Smith CD, Markesbery WR (2010): Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 257, 359–366
- Niizeki T, Takeishi Y, Takabatake N, Shibata Y, Konta T, Kato T, Kawata S, Kubota I (2007): Circulating Levels of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein in a General Japanese Population. *Circ J* 71, 1452–1457
- Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y (2004): Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease with dementia. *Mov Disord* 19, 60–67
- Olanow CW, Tatton WG (1999): Etiology and pathogenesis of Parkinson’s disease. *Annu Rev Neurosci* 22, 123–144
- Ovallath S, Deepa P (2013): The history of parkinsonism: descriptions in ancient Indian medical literature. *Mov Disord* 28, 566–568
- Pacheco CR, Morales CN, Ramirez AE, Munoz FJ, Gallegos SS, Caviedes PA, Aguayo LG, Opazo CM (2015): Extracellular alpha-synuclein alters synaptic transmission in brain neurons by perforating the neuronal plasma membrane. *J Neurochem* 132, 731–741
- Palmqvist S, Hansson O, Minthon L, Londos E (2009): Practical suggestions on how to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer’s disease with common cognitive tests. *Int J Geriatr Psychiatry* 24, 1405–1412
- Park MJ, Cheon SM, Bae HR, Kim SH, Kim JW (2011): Elevated levels of alpha-synuclein oligomer in the cerebrospinal fluid of drug-naive patients with Parkinson’s disease. *J Clin Neurol* 7, 215–222

- Park S-Y, Kim M-H, Kim O-J, Ahn H-J, Song J-Y, Jeong J-Y, Oh S-H (2013): Plasma heart-type fatty acid binding protein level in acute ischemic stroke: comparative analysis with plasma S100B level for diagnosis of stroke and prediction of long-term clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 115, 405–410
- Pelsters MM, Glatz JF (2005): Detection of brain injury by fatty acid-binding proteins. *Clin Chem Lab Med* 43, 802–809
- Pelsters MM, Hanhoff T, van der Voort D, Arts B, Peters M, Ponds R, Honig A, Rudzinski W, Spener F, de Kruijk, JR et al. (2004): Brain- and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain: tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem* 50, 1568–1575
- Pelsters MM, Hermens WT, Glatz JF (2005): Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 352, 15–35
- Peraza LR, Colloby SJ, Firbank MJ, Greasy GS, McKeith IG, Kaiser M, O'Brien J, Taylor J-P (2015): Resting state in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: commonalities and differences. *Int J Geriatr Psychiatry*
- Petersen RC (2004): Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256, 183–194
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R et al. (1997): Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276, 2045–2047
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013): The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 9, 63
- Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ (2002): Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17, 867–876
- Recasens A, Dehay B (2014): Alpha-synuclein spreading in Parkinson's disease. *Front Neuroanat* 8, 159
- Rey N, Petit G, Bousset L, Melki R, Brundin P (2013): Transfer of human α -synuclein from the olfactory bulb to interconnected brain regions in mice: *Acta Neuropathologica*. *Acta Neuropathol* 126, 555–573
- Reynish E, Fratiglioni L, Prince M, Bickel H, Kiejna A, Georges J (2006): EUROCODE: Report of WP 7 2006 Prevalence of Dementia in Europe. <http://ec.europa.eu/>

health/achive/ph_information/dissemination/diseases/docs/eurocode. pdf, abgerufen am: 16.09.2015

Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Forstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P et al. (2008): Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 255, 255–264

Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, Ross GW, Strickland D, Eeden, Stephen K. Van Den, Gorell J (2007): Pooled Analysis of Tobacco Use and Risk of Parkinson Disease. *Arch Neurol* 64, 990–997

Roberts HL, Brown DR (2015): Seeking a mechanism for the toxicity of oligomeric α -synuclein. *Biomolecules* 5, 282–305

Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Curb JD et al. (2000): Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 283, 2674–2679

Saleh H, Saleh A, Yao H, Cui J, Shen Y, Li R (2015): Mini review: linkage between alpha-Synuclein protein and cognition. *Transl Neurodegener* 4, 5

Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS, Warren K, Jeste DV (2000): Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 15, 794–802

Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE, Rocca WA (2013): Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurol* 70, 1396–1402

Schaap FG, Binas B, Danneberg H, van der Vusse, G J, Glatz JF (1999): Impaired long-chain fatty acid utilization by cardiac myocytes isolated from mice lacking the heart-type fatty acid binding protein gene. *Circ Res* 85, 329–337

Schapira AHV, Olanow CW, Greenamyre JT, Bezdard E (2014): Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *Lancet* 384, 545–555

Scherzer CR, Feany MB (2004): Yeast genetics targets lipids in Parkinson's disease. *Trends Genet* 20, 273–277

- Schreiber A, Specht B, Pelsers MM, Glatz JF, Borchers T, Spener F (1998): Recombinant human heart-type fatty acid-binding protein as standard in immunochemical assays. *Clin Chem Lab Med* 36, 283–288
- Schulz JB (2005): Molekulare Ursachen der Parkinson Krankheit. *Neuroforum* XI, 112–119
- Schulz-Schaeffer WJ (2012): Neurodegeneration in Parkinson disease: moving Lewy bodies out of focus. *Neurology* 79, 2298–2299
- Schulz-Schaeffer WJ (2015): Is Cell Death Primary or Secondary in the Pathophysiology of Idiopathic Parkinson's Disease? *Biomolecules* 5, 1467–1479
- Selkoe D, Dettmer U, Luth E, Kim N, Newman A, Bartels T (2014): Defining the native state of alpha-synuclein. *Neurodegener Dis* 13, 114–117
- Sharon R, Goldberg MS, Bar-Josef I, Betensky RA, Shen J, Selkoe DJ (2001): alpha-Synuclein occurs in lipid-rich high molecular weight complexes, binds fatty acids, and shows homology to the fatty acid-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 9110–9115
- Sharon R, Bar-Joseph I, Frosch MP, Walsh DM, Hamilton JA, Selkoe DJ (2003): The Formation of Highly Soluble Oligomers of α -Synuclein Is Regulated by Fatty Acids and Enhanced in Parkinson's Disease. *Neuron* 37, 583–595
- Shi M, Zabetian CP, Hancock AM, Ghingina C, Hong Z, Yearout D, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D et al. (2010): Significance and confounders of peripheral DJ-1 and alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 480, 78–82
- 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
- Shi M, Liu C, Cook TJ, Bullock KM, Zhao Y, Ghingina C, Li Y, Aro P, Dator R, He C et al. (2014): Plasma exosomal alpha-synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 128, 639–650
- Shioda N, Yamamoto Y, Watanabe M, Binas B, Owada Y, Fukunaga K (2010): Heart-type fatty acid binding protein regulates dopamine D2 receptor function in mouse brain. *J Neurosci* 30, 3146–3155
- Shioda N, Yabuki Y, Kobayashi Y, Onozato M, Owada Y, Fukunaga K (2014): FABP3 protein promotes alpha-synuclein oligomerization associated with 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity. *J Biol Chem* 289, 18957–18965

- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A et al. (2009): Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361, 1651–1661
- Smith LM, Schiess MC, Coffey MP, Klaver AC, Loeffler DA (2012): alpha-Synuclein and anti-alpha-synuclein antibodies in Parkinson's disease, atypical Parkinson syndromes, REM sleep behavior disorder, and healthy controls. *PLoS One* 7, e52285
- Spillantini MG, Divane A, Goedert M (1995): Assignment of human alpha-synuclein (SNCA) and beta-synuclein (SNCB) genes to chromosomes 4q21 and 5q35. *Genomics* 27, 379–381
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M (1997): Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388, 839–840
- Steinacker P, Mollenhauer B, Bibl M, Cepek L, Esselmann H, Brechlin P, Lewczuk P, Poser S, Kretschmar HA, Wiltfang J et al. (2004): Heart fatty acid binding protein as a potential diagnostic marker for neurodegenerative diseases. *Neurosci Lett* 370, 36–39
- Stinton C, McKeith I, Taylor J-P, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, Cambridge V, Mason J, Thomas A, O'Brien JT (2015): Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 172, 731–742
- Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D (2012): Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology* 11, 697–707
- Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K (1991): Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 24, 195–201
- Taylor KSM, Cook JA, Counsell CE (2007): Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 78, 905–906
- Thomas B, Beal MF (2007): Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 16 Spec No. 2, 94
- Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J (2000): Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 54, 407–411

- 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
- Tolosa E, Wenning G, Poewe W (2006): The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5, 75–86
- Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y (2009): Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 72, 20
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE (2010): Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25, 2649–2653
- Treglia G, Stefanelli A, Cason E, Cocciolillo F, Di Giuda D, Giordano A (2011): Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple-system atrophy: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 113, 823–829
- Tyedmers J, Mogk A, Bukau B (2010): Cellular strategies for controlling protein aggregation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11, 777–788
- Uitti RJ, Baba Y, Whaley NR, Wszolek ZK, Putzke JD (2005): Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. *Neurology* 64, 1925–1930
- Van Den Eeden, Stephen K, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM (2003): Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am. J. Epidemiol.* 157, 1015–1022
- Veerkamp JH, Zimmerman AW (2001): Fatty acid-binding proteins of nervous tissue. *J Mol Neurosci* 16, 133
- Volpicelli-Daley LA, Luk KC, Patel TP, Tanik SA, Riddle DM, Stieber A, Meaney DF, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (2011): Exogenous α -Synuclein Fibrils Induce Lewy Body Pathology Leading to Synaptic Dysfunction and Neuron Death. *Neuron* 72, 57–71
- Vossius C, Larsen JP, Janvin C, Aarsland D (2011): The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 1541–1544
- Wada-Isoe K, Imamura K, Kitamaya M, Kowa H, Nakashima K (2008): Serum heart-fatty acid binding protein levels in patients with Lewy body disease. *J Neurol Sci* 266, 20–24

- Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H (2007): The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology* 27, 494–506
- Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H (2013): The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol* 47, 495–508
- Wider C, Ross OA, Wszolek ZK (2010): Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol* 23, 388–393
- Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA (2007): Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 130, 1787–1798
- Williams-Gray CH, Evans, JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kollachana BS, Weinberger, Sawcer SJ et al. (2009): The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 132, 2958–2969
- Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, Grunblatt E, Hock C, Scheltens P, Hampel H, Vanderstichele H, Iqbal K, Galasko D et al. (2005): Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry* 6, 69–84
- Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, Hetzer C, Loher T, Vilar M, Campioni S et al. (2011): In vivo demonstration that alpha-synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 4194–4199
- Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J (2011): Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 26 Suppl 1, 58
- Wodzig KW, Pelsers MM, van der Vusse, G J, Roos W, Glatz JF (1997): One-step enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for plasma fatty acid-binding protein. *Ann Clin Biochem* 34 (Pt 3), 263–268
- Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J (2004): Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 637–639
- World Health Organization: Dementia: A Public Health Priority; World Health Organization 2012
- Wunderlich MT, Hanhoff T, Goertler M, Spener F, Glatz JFC, Wallesch C-W, Pelsers, Maurice M A L (2005): Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischaemic stroke. *J Neurol* 252, 718–724

Zhang Z-X, Dong Z-H, Román GC (2006): Early Descriptions of Parkinson Disease in Ancient China. *Arch Neurol* 63, 782–784

Zimmermann-Ivol CG, Burkhard PR, Le Floch-Rohr J, Allard L, Hochstrasser DF, Sanchez J-C (2004): Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study. *Mol Cell Proteomics* 3, 66–72

Internetquellen

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016): Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Langfassung. http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_langfassung_ips_2016.pdf, abgerufen am 08.08.2016

Reynish E, Fratiglioni L, Prince M, Bickel H, Kiejna A, Georges J (2006): EUROCODE: Report of WP 7 2006 Prevalence of Dementia in Europe. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_information/dissemination/diseases/docs/eurocode.pdf, abgerufen am 16.09.2015