

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Zusammenhang zwischen NOD2-Risikovarianten und klinischen sowie labordiagnostischen Entzündungsmarkern bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***  
**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Kerstin Katharina Augustin-Emmerichs  
geb. am: 24.12.1987 in Dillingen/Saar

Tag der Promotion: 16.06.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

1. Gutachter: Prof. Dr. Marcus Unger

2. Gutachter: Prof. Dr. Jörn Schattenberg

## Inhaltsverzeichnis

### **1 Zusammenfassung**

1.1	Zusammenfassung.....	6
1.2	Abstract.....	7

### **2 Einleitung**

2.1	Einleitung.....	8
2.1.1	Idiopathisches Parkinson Syndrom.....	8
2.1.2	Hirn-Darm-Achse.....	10
2.1.3	NOD2-Rezeptor.....	14
2.1.4	Calprotectin.....	15
2.1.5	Kurzkettige Fettsäuren.....	16
2.2	Fragestellung.....	17

### **3 Material und Methodik**

3.1	Ethikantrag.....	18
3.2	Studienkollektiv.....	18
3.2.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	18
3.3	Studienablauf.....	19
3.4	Datenerhebung.....	19
3.5	Anamnese.....	20
3.6	Fragebögen.....	20
3.6.1	Cleveland-Clinic-Constipation-Score.....	20
3.6.2	UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).....	20
3.6.3	NMSQ (Non-Motor-Symptoms-Questionnaire).....	21

3.6.4	MMST (Mini-Mental-Status-Test)	21
3.7	Blutproben zur NOD-Rezeptorvariantenbestimmung	22
3.7.1	Kühlung der Blutproben	22
3.7.2	Analyse der Blutproben	22
3.8	Stuhlproben	23
3.8.1	Analyse der Stuhlproben	24
3.9	LEDD-Äquivalenzdosis	24
3.10	Fehlende Daten	26
3.11	Statistische Auswertung	26
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	
4.1	Deskriptive Charakterisierung des Probandenkollektivs	28
4.1.1	Probandenanzahl, Altersverteilung, Geschlechterverteilung	28
4.1.2	Erkrankungsdauer und Ausprägung der Erkrankung	29
4.1.3	Gastrointestinale Vorerkrankungen, Ernährungsgewohnheiten und Familienanamnese	33
4.1.4	L-Dopa-Äquivalenzdosis	34
4.1.5	Cleveland-Clinic-Constipation-Score	36
4.1.6	NMSQ (Non-Motor-Symptoms-Questionnaire)	37
4.1.7	MMST /Mini-Mental-Status-Test)	38
4.2	Ergebnisse NOD2-Rezeptorvarianten und laborchemische Entzündungsparameter	39
4.2.1	NOD2-Risikovarianten	39
4.2.2	Fäkales Calprotectin und kurzkettige Fettsäuren im Stuhl	41
4.4	NOD2-Rezeptorvarianten und fäkales Calprotectin	50

<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	51
5.2	Diskussion Material und Methoden.....	51
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	53
5.4	Kritische Bewertung der Ergebnisse/Fazit.....	57
<b>6</b>	<b>Verzeichnisse</b>	
6.1	Abkürzungsverzeichnis.....	59
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	61
6.3	Tabellenverzeichnis.....	62
6.4	Literaturverzeichnis.....	63
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	
7.1	Probandeninformation und Einwilligung.....	73
7.2	Anamnesebogen.....	79
7.3	Fragebögen.....	84
7.3.1	UPDRS.....	84
7.3.2	NMSQ.....	95
7.3.3	MMST.....	96
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	98
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	99

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

Bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) lassen sich häufig subklinische intestinale inflammatorische Prozesse nachweisen. Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, zu welchen Morbus Crohn und Colitits ulcerosa zählen, spielt für die Entstehung von intestinalen Entzündungsprozessen der NOD2-Rezeptor eine wichtige Rolle. Zwischen dem idiopathischen Parkinson Syndrom (IPS) und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bestehen genetische sowie epidemiologische Überlappungen.

In der vorliegenden Arbeit bestimmten wir Risikovarianten des NOD2-Gens bei Patienten mit IPS. Die von uns untersuchten Risikovarianten sind von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bekannt. Die Analyse des NOD2-Gens erfolgte durch eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR). Wir erhoben klinische Daten mittels standardisierter klinischer Skalen (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Non Motor Symptoms Questionnaire, Mini Mental Status Test und Constipation Scoring System). Als Marker für das Vorliegen von Entzündungsprozessen im Darm bestimmten wir die Konzentration von Calprotectin im Stuhl durch Gaschromatographie.

Bei 32% der Probanden lag eine heterozygote Mutation des NOD2-Gens vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der klinischen Scores zwischen den heterozygoten Trägern einer NOD2-Risikovariante und denen, bei denen der NOD2-Wildtyp vorlag. Die Calprotectinkonzentrationen waren bei Probanden mit Vorliegen einer heterozygoten Risikovariante des NOD2-Gens höher als bei denen mit Vorliegen des Wildtyps, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die vorliegende Studie zeigt, dass das NOD2-Gen zumindest bei einer Subpopulation der IPS-Patienten eine Erklärung, für die bei IPS-Patienten häufig zu findende subklinische intestinale Inflammation darstellen könnte.

## 1.2 Abstract

In patients with Parkinson's disease (PD), subclinical intestinal inflammatory processes can often be detected. In chronic inflammatory bowel diseases, which include Crohn's disease and ulcerative colitis, the NOD2 receptor plays an important role in the development of intestinal inflammatory processes. There are genetic and epidemiological overlaps between PD and chronic inflammatory bowel disease.

In the present work we determined risk variants of the NOD2 gene in patients with PD. The analyzed risk variants are frequently found in chronic inflammatory bowel diseases. The NOD2 gene was analyzed using a polymerase chain reaction (PCR). We collected clinical data using standardized clinical scales (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Non Motor Symptoms Questionnaire, Mini Mental Status Examination and Constipation Scoring System). As a marker for the presence of an inflammatory processes in the gut, we determined the concentration of calprotectin in fecal samples by gas chromatography.

A heterozygous mutation of the NOD2 gene was found in 32% of the investigated subjects. There was no statistically significant difference in the clinical scores between the heterozygous carriers of a NOD2 risk variant and NOD2 wildtype carriers. The calprotectin concentrations were higher in subjects with a risk variant in the NOD2 gene than in those with the wildtype. Yet, this difference was not statistically significant.

The present study shows that the NOD2 gene could provide an explanation for the silent inflammation in the intestine that is often found in IPS patients, at least in a subpopulation of PD patients.

## 2 Einleitung

### 2.1 Einleitung

#### 2.1.1 Idiopathisches Parkinson Syndrom

Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Erkrankung.

In der aktuell noch geltenden S3-Leitlinie von 2016 (derzeit in Überarbeitung) wird die Prävalenz des IPS mit etwa 108 bis 257/100 000 Einwohner und die Inzidenz mit 11 bis 19 /100 000 Einwohner und Jahr angegeben [74].

Manifestiert sich die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr, wird sie als „früh beginnend“ umschrieben. Von einer „juvenilen Parkinson-Erkrankung“ spricht man, wenn die Diagnosestellung vor dem 21. Lebensjahr erfolgt [110]. Das IPS macht mit etwa 75% die größte Gruppe innerhalb der Parkinson Syndrome aus.

Ein Parkinsonsyndrom wird durch das Vorliegen der Leitsymptome Bradykinese/Akinese sowie mindestens eines der weiteren motorischen Symptome (Rigor und/oder Ruhetremor) definiert.

Innerhalb der Parkinsonsyndromen wird das IPS von symptomatischen, genetischen und atypischen Parkinsonsyndromen abgegrenzt, auf die in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden soll.

Da der neurodegenerative Prozess im Verlauf das gesamte zentrale und periphere Nervensystem betreffen kann, sind verschiedene fakultative Symptome möglich. Diese können sich durch sensorische, vegetative, psychische oder auch kognitive Störungen äußern. Bei den vegetativen Symptomen sind in diesen Zusammenhang unter anderem gastrointestinale Störungen zu nennen, unter denen insbesondere die Obstipation bei IPS-Patienten von Bedeutung ist [110].

Je nach Ausprägung der klinischen Symptomatik werden innerhalb des IPS drei Subgruppen unterschieden: akinetisch-rigider, Äquivalenz- und Tremordominanz-Typ.

Die Progredienz der Erkrankung, welche sich im Bereich der motorischen Funktionen manifestiert, ist in erster Linie zurückzuführen auf die Degeneration der melaninhaltigen dopaminergen Zellen in der Substantia nigra pars compacta und dem daraus resultierenden Dopaminmangel in den Basalganglien. Die Diagnosestellung erfolgt meist durch die sich manifestierenden motorischen Störungen. Retrospektiv betrachtet zeigen sich die nicht-motorischen Symptome oft schon lange vor dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Diese nicht-motorischen Symptome sind in ihrer klinischen Relevanz nicht zu unterschätzen, da diese oft die Lebensqualität der Patienten relevant beeinflussen.

Unter den neurodegenerativen Erkrankungen war das IPS (früher: Morbus Parkinson) die erste Erkrankung, für die eine effektive symptomatische medikamentöse Therapie entwickelt wurde [3]. Heute stellt das IPS weiterhin die am besten symptomatisch behandelbare neurodegenerative Erkrankung dar.

Neben der Degeneration der dopaminergen Zellen liegen histologisch beim IPS runde, eosinophile, konzentrische, zytoplasmatische Einschlüsse in den betroffenen Nervenzellen vor. Hauptbestandteil dieser Aggregate ist fehlgefaltetes  $\alpha$ -Synuklein (SNCA). In seiner physiologischen Form ist SNCA ein ungefaltetes monomeres, aus 140 Aminosäuren bestehendes Protein. Durch die Integration in den Transport synaptischer Vesikel hat SNCA unter anderem eine essenzielle Funktion im Dopaminstoffwechsel und spielt insbesondere eine Rolle in der Freisetzung von Neurotransmittern. Die Ursachen der Fehlfaltung und Aggregation des  $\alpha$ -Synuklein sind noch nicht vollständig bekannt. Aggregationsprozesse führen zu zytotoxischen Oligomeren. Zur Diskussion stehen verschiedene Mechanismen wie oxidativer Stress, regionale Veränderungen der Konzentration bestimmter Metallionen und posttranslationale Modifikationen [61]. Die Oligomere bilden sich im Verlauf zu Fibrillen und sind später als Lewy-Körperchen nachweisbar. Diese als Lewy-Körperchen bezeichneten Aggregate finden sich auch bei einer Gruppe weiterer neurodegenerativer Erkrankungen (den sogenannten Alpha-Synucleiopathien) und sind kein Alleinstellungsmerkmal des IPS [3]. Die Bedeutung der Lewy-Körperchen wird kontrovers diskutiert. Es besteht bisher kein Konsens, ob die Lewy-Körperchen zellschädigende Eigenschaften besitzen oder ihr Auftreten als eine Art Schutzfunktion bei Belastung einer Zelle durch SCNA interpretiert werden muss.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Pathogenese des IPS, zumindest bei einer Subpopulation, im enterischen Nervensystem, genauer im intramuralen Plexus des Magen und Darms, beginnt [7]. Einige Patienten zeigen eine Aggregation von SCNA im enterischen Nervensystem bereits Jahre bevor selbiges im zentralen Nervensystem nachweisbar ist [6,8]. Es wird angenommen, dass der neurodegenerative Prozess aufsteigend über den Nervus vagus stattfindet [7,47]. Dieses Modell erklärt die SCNA-Aggregation im ZNS, auch wenn es initial zu einer SCNA-Fehlfaltung im Darm kommt. Die SCNA-Fehlfaltung kann im Mausmodell durch oxidativen Stress und Entzündungen ausgelöst werden [30,59,78].

Eine kausale oder kurative Therapie für das IPS gibt es bisher nicht. Die Ätiologie ist ebenso bisher nicht abschließend erklärt. Eine multifaktorielle Genese mit Zusammenwirken von genetischen, metabolischen, immunologischen und auch umweltbedingten Einflussfaktoren wird angenommen.

### 2.1.2 Hirn-Darm-Achse

In den letzten Jahren ist zunehmend die Brain-Gut-Axis in den Fokus der Erforschung der Ätiologie der Parkinsonerkrankung gerückt. Die Brain-Gut-Axis ist ein Überbegriff für eine anatomische und funktionelle Verbindung des enterischen (ENS) und zentralen (ZNS) Nervensystems über anatomische Strukturen (N. vagus) sowie humorale und hormonelle Faktoren [22,26,64,95,98].

Neuroanatomisch unterscheiden wir das zentrale Nervensystem, bestehend aus Gehirn und Rückenmark sowie das periphere Nervensystem aus den Spinalnerven und den Hirnnerven III-XII. Beide Teile stehen anatomisch und funktionell in einer engen Verbindung miteinander. Das enterische oder auch intramurale Nervensystem funktioniert weitgehend autonom, wird aber vom vegetativen Nervensystem, Parasympathikus und Sympathikus, moduliert.

Der Nervus vagus stellt als 10. Hirnnerv eine wichtige Verbindung von Hirn und enterischem Nervensystem in der Peripherie dar und wird zum autonomen Nervensystem genauer zum Parasympathikus gezählt. Der N. vagus entspringt im Bereich der Medulla oblongata und hat das weitreichendste Innervationsgebiet aller Hirnnerven. Der parasympathische Einfluss auf das Verdauungssystem bewirkt eine verstärkte Sekretion und Peristaltik [90].

Im menschlichen Darm befinden sich unzählige Mikroorganismen. Den größten Anteil nehmen Bakterien ein, jedoch finden sich hier auch Hefen und Pilze. Viele innere und äußere Faktoren nehmen Einfluss auf die Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms eines Menschen. Hierzu zählen Ernährung, eingenommene Medikamente, das Alter sowie psychische und soziale Aspekte [10,56,100,106]. Über die Zusammensetzung und Artenvielfalt kann die Funktionalität beeinflusst werden. Die Funktionen des Darm-Mikrobioms sind vielfältig. Neben der Verdauung gehören insbesondere zahlreiche immunologische Funktionen dazu. Von den Bakterien freigesetzte Stoffwechselprodukte können im Mausmodell außerdem die Entwicklung und Funktion des Gehirns beeinflussen [33]. Eine gestörtes Darm-Mikrobiom kann sich negativ auf Hirnfunktionen auswirken [87]. Metabolite, Hormone oder Neurotransmitter können über das Darmepithel in den Blutkreislauf und so zum Gehirn transportiert werden, allerdings gibt es auch die Möglichkeit des Weges über intestinale Nervenzellen und dann über den Nervus vagus zum Gehirn. Eine weitere Möglichkeit der Kommunikation zwischen ENS und ZNS besteht über immunologische Prozesse und die Ausschüttung von Zytokinen [37].

Es gibt mehrere Studien zur Untersuchung des Darmmikrobioms bei IPS-Patienten. Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass IPS Patienten im Vergleich zu nicht-

erkrankten Personen ein Überwiegen proinflammatorischer Darmbakterien aufweisen [91]. Diese Studien konnten bisher nicht klären, ob die Veränderungen des Darmmikrobioms bei Parkinsonpatienten Ursache oder Folge der Parkinsonerkrankung darstellen, da diese Studien vorwiegend Querschnittstudien waren [48,62,89,101]. Die chronische Obstipation ist ein wichtiges und frühes, nicht-motorisches Symptom des IPS. Obstipation ist aber ein relativ unspezifisches Symptom und tritt, nicht ausschließlich bei Patienten mit Parkinson auf [76]. Oft ist eine Obstipation mit einem veränderten Darm-Mikrobiom assoziiert. Dieses veränderte Darm-Mikrobiom kann mit einer Erhöhung der Permeabilität der Darmepithelien einhergehen [13]. Dies erleichtert das Eindringen pathogener Keime über die Epithelschranke hinweg und begünstigt somit die Entstehung intestinaler inflammatorischer Prozesse. Ferner könnte die Obstipation auch die Resorption anderer Pathogene begünstigen.

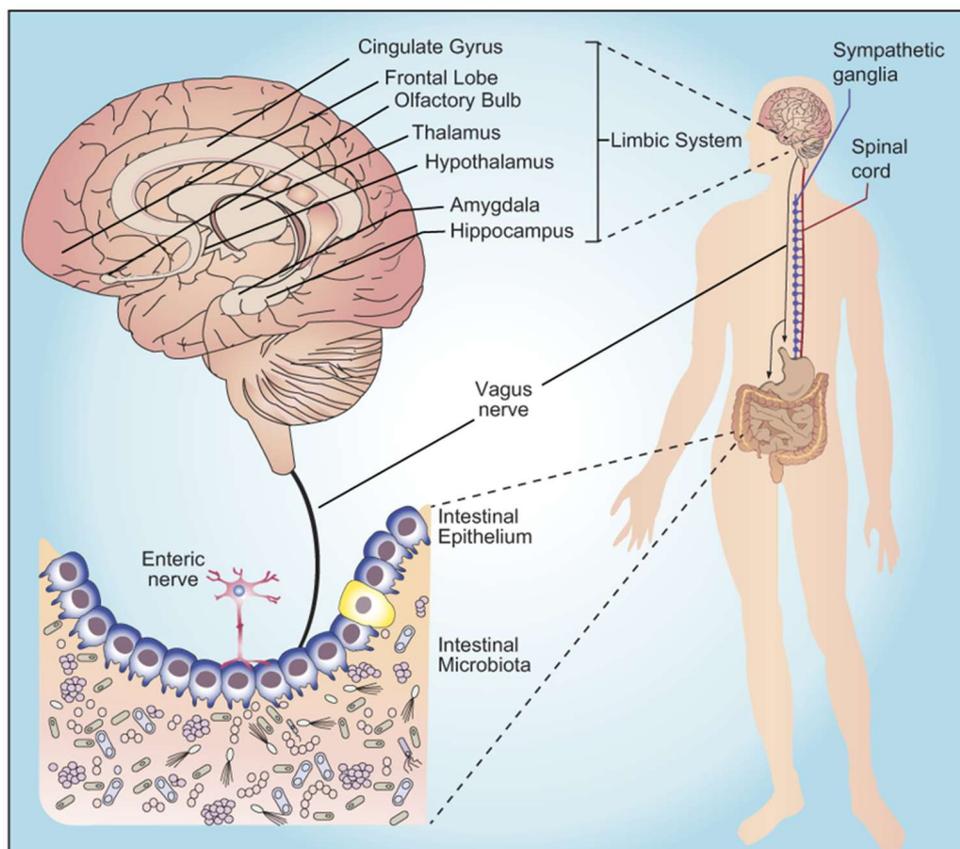


Abbildung 2.1: The Microbiota-Gut-Brain Axis

Abbildung aus Cryan et al. 2019

Wie bereits oben beschrieben gehen die nicht-motorischen Symptome den motorischen teilweise um einige Jahre voraus und spielen eine essenzielle Rolle für die

Lebensqualität der Patienten. Es handelt sich um Störungen im sensorischen, vegetativen, psychischen oder und kognitiven Bereich wie in Tabelle 2.1 gezeigt. Insbesondere die Obstipation kann sich bis zu 15 Jahre vor Auftreten motorischer Symptome/Einschränkungen des IPS bemerkbar machen [82].

Ebenso zeigen sich viele der nicht-motorischen Symptome im Verlauf der Erkrankung progredient. Die Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems wie orthostatische Dysregulation, urogenitale Störungen sowie die chronische Obstipation sind im Spätstadium des IPS sehr häufig vertreten. Mehr als die Hälfte der Erkrankten berichtet hiervon [45].

neuropsychiatrische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depression</li> <li>- Apathie, Anhedonie</li> <li>- frontal-exekutive Störung</li> <li>- Demenz</li> <li>- Psychose</li> <li>- Impulskontrollstörung</li> <li>- dopaminerges Dysregulationssyndrom</li> </ul>
Schlafstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schlaffragmentation, Insomnie</li> <li>- REM-Schlaf-Verhaltensstörung</li> <li>- Restless-Legs-Syndrom bzw. periodische Beinbewegungen im Schlaf</li> <li>- pathologische Tagesmüdigkeit</li> </ul>
autonome Dysfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- orthostatische Hypotension</li> <li>- urogenitale Störungen</li> <li>- Obstipation</li> </ul>
sensorische Symptome bzw. Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyposmie</li> <li>- Farbdiskriminationsstörung</li> <li>- Schmerz</li> </ul>

Tabelle 2.1: Übersicht nicht-motorischer Symptome bei IPS

(Oertel WH, Poewe W et al (Hrsg.) Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen, Thieme-Verlag 2020 S. 75 ff)

Sowohl aus dem Bereich der Gastroenterologie [71] als auch aus dem Bereich der Neurologie [49,50] wurden bereits intestinale inflammatorische Prozesse beim IPS

beschrieben. Houser et al. untersuchten Stuhlproben auf entzündliche Prozesse und fanden signifikant erhöhte Entzündungsmediatoren in Blutproben von Parkinson-Patienten [50].

In einer weiteren Studie wurden Biopsien des Colon ascendens bei Parkinsonpatienten und einer Kontrollkohorte untersucht [28]. Es wurden Entzündungsmediatoren sowie Marker für enterische Gliazellen untersucht. Hierbei gab es Hinweise, dass in einer Subpopulation von Patienten mit IPS eine (zumindest subklinische) intestinale Inflammation vorliegt.

Diese chronische intestinale Inflammation bei Patienten mit IPS lässt bereits die Brücke zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen schlagen. Es gibt jedoch weitere Befunde, die den Zusammenhang zwischen IPS und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untermauern.

In epidemiologischen Studien konnte eine Überlappung zwischen IPS und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gezeigt werden [63]. Villumsen et al konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, im Vergleich zur Normalbevölkerung, ein um 22% erhöhtes Risiko an einem IPS zu erkranken aufweisen [105].

Eine Untersuchung der Inzidenz von IPS bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konnte zeigen, dass die Behandlung mit einem TNF- $\alpha$ -Blocker das Risiko, an Parkinson zu erkranken, bei Patienten mit Morbus Crohn reduzierte [80].

Andere Studien haben eine genetische Prädisposition für Darmentzündungen bei Parkinson-Patienten untersucht. Die Relevanz des LRRK2-Gens, ein Gen, bei dem verschiedene SNPs (single nucleotide polymorphisms) und Mutationen das Risiko für eine familiäre Parkinson-Erkrankung und entzündliche Darmerkrankungen erhöhen wurde beschrieben [27,38]. Hierbei handelt es sich die Serin/Threoninkinase LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2) und man findet sie in verschiedenen Gewebetypen des menschlichen Körpers und in besonders hoher Konzentration in dopaminreichen Arealen des ZNS. Sie stellt das zweithäufigste Parkinson-assoziierte Gen dar. Bei Vorliegen einer Mutation kommt es zur Aktivitätserhöhung dieser Kinase. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass auf Bakterien und Viren, bei Vorliegen der Mutation eine stärkere Entzündungsreaktion erfolgt als bei Mäusen ohne diese Mutation. Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Morbus Crohn ebenfalls eine erhöhte Rate mit Mutation von LRRK2 vorliegt [5,54].

### 2.1.3 NOD2-Rezeptor

Der NOD2-Rezeptor (nucleotide-binding oligomerization domain) zählt zur Familie der Nod-like-Rezeptoren. Er ist ein Pattern-Recognition-Rezeptor und gehört zu dem angeborenen Immunsystem. Er ist für das Erkennen von Fremdstoffen wie Bakterienbestandteilen verantwortlich. Monozyten, dendritische Zellen und intestinale Epithelzellen exprimieren den NOD2-Rezeptor. Er dient zur Erkennung bakterieller Zellwandbestandteile, insbesondere Muramyldipeptide, ein Fragment des Peptidoglykans. Nach Bindung des Muramyl-Dipetids kommt es zur Stimulation und Aktivierung verschiedener Signalwege und zur Auslösung einer Immunreaktion. Durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B kommt es in der Folge dann zur Transkription und Produktion von Entzündungsmediatoren wie die Zytokine TNF (Tumornekrosefaktor) und IL-6 (Interleukin 6). Bei Vorliegen einer NOD2-Rezeptormutation kommt es zum Verlust der Fähigkeit zum Erkennen des Peptidoglykans. Hierdurch können sich pathogene Bakterien ungehindert verbreiten und es kommt infolgedessen zu einer intestinalen Dysbiose sowie einer erhöhten Permeabilität der Darmepithelzellen [81]. Siehe auch Abbildung 2.2.

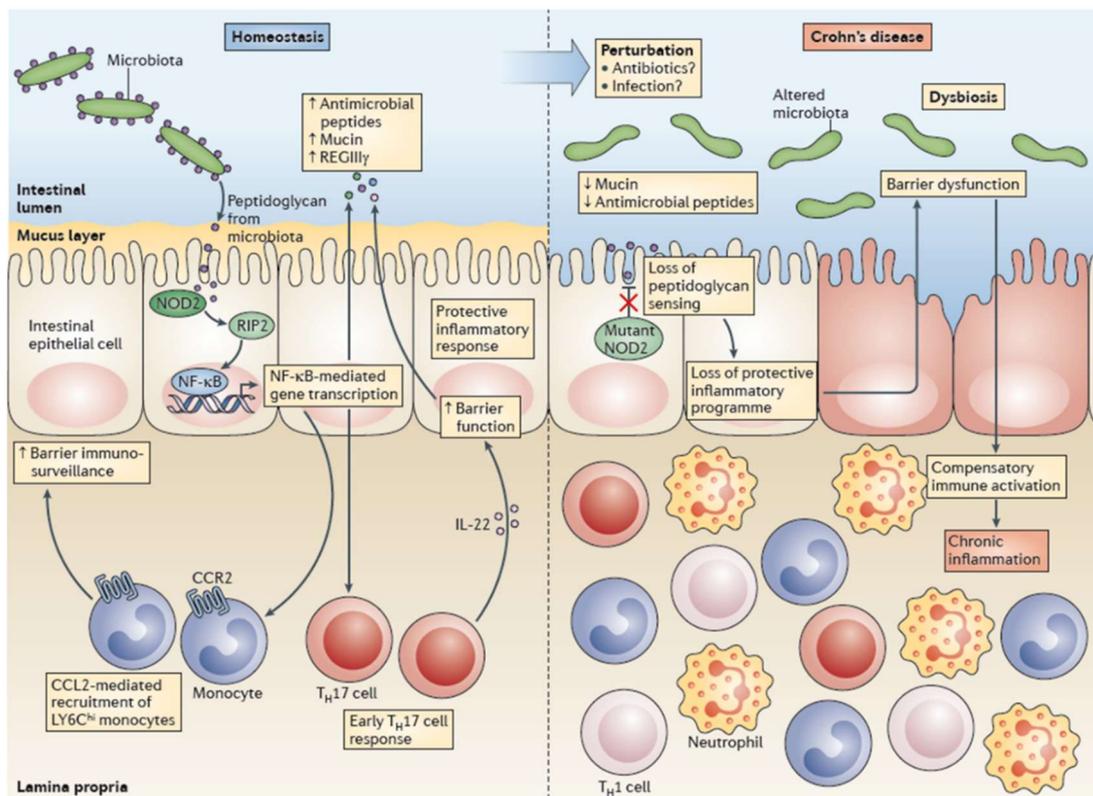


Abbildung 2.2: Rolle von NOD2 bei Morbus Crohn

Abbildung aus: Philpott et al. 2014: links: Reaktionskaskade bei Vorliegen des NOD2-Rezeptor-Wildtyps, rechts Reaktionskaskade bei Vorliegen einer NOD2-Rezeptor Mutation bei M. Crohn

NOD2 stellt ein Risikogen in der Pathogenese von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa dar. Hugot et al. gelang der erstmalige Nachweis einer Assoziation der NOD2-Varianten bei Morbus Crohn. Drei Risikovarianten für Morbus Crohn wurden in NOD2 (R702W, G908R und L1007 fs) beschrieben [53]. Für heterozygote Träger der Varianten wird ein 3-fach erhöhtes Risiko beschrieben, an M. Crohn zu erkranken. Bei homozygoten Trägern wird sogar ein 20-faches Risiko im Vergleich zum Vorliegen des Wildtyps (WT) beschrieben [23]. Ma et al konnten in einer chinesischen Kohorte von IPS-Patienten die Variante P268S des NOD2-Gens vermehrt nachweisen. Diese Mutation tritt ebenso vermehrt bei Morbus Crohn auf [1]. Allerdings war die Gruppe der Mutationsträger unter den IPS-Patienten lediglich mit nur 8 Probanden vertreten [66]. Ebenso sollte erwähnt sein, dass in der Literatur auch widersprüchliche Angaben zu finden sind. Appenzeller et al fanden in einer Kohorte von IPS-Patienten keine Assoziation zu NOD2-Varianten [4]. In dieser Studie erfolgte lediglich die genetische Untersuchung; gastroenterologische Symptome, insbesondere die Obstipation wurden nicht erhoben.

In der vorliegenden Arbeit wurden die bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen am häufigsten auftretenden Polymorphismen R702W (rs2066844), G908R (rs2066845), c.3020-/C (rs2066847), N289S (rs5743271) und c.958T>C (rs72796367) bei Patienten mit einem IPS untersucht.

In der gesunden Allgemeinbevölkerung treten heterozygote Mutationen des NOD2 Rezeptors in weniger als 11% der Fälle auf [57].

#### **2.1.4 Calprotectin**

Calprotectin ist ein Protein der S100-Proteinfamilie, welches im Zytosol von Epithelzellen, neutrophiler Granulozyten und Monozyten zu finden ist. Calprotectin ist Teil des angeborenen Immunsystems und hat eine antimikrobielle Wirkung. Bei intestinalen entzündlichen Prozessen erfolgt die Migration der Leukozyten in das Darmlumen und Calprotectin wird freigesetzt [94]. Im Stuhl kann dann die Konzentration von Calprotectin durch Gaschromatografie quantitativ bestimmt werden. Calprotectin wird in der Diagnostik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als Entzündungsmarker herangezogen. Calprotectin im Stuhl korreliert mit der Entzündungsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn und spiegelt hier auch eine subklinische Entzündungsaktivität wider. Patienten mit IPS zeigen, ähnlich wie Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen,

signifikant erhöhte Calprotectinkonzentrationen im Vergleich zu altersgleichen Personen ohne Parkinson Erkrankung [101].

Eine Untersuchung der fäkalen Calprotectinkonzentrationen von Schwartz et al 2018 bei IPS-Patienten, ergab im Vergleich zu einer Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied und ist somit wiederum ein Hinweis auf die Rolle der intestinalen Inflammation bei IPS-Patienten [52]. Fäkales Calprotectin als Aktivitätsmarker einer intestinalen Inflammation kann durch die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAID) oder Protonenpumpeninhibitoren (PPI) verändert sein. Unter der Einnahme von NSAID oder PPI wurden erhöhte Calprotectinkonzentrationen im Stuhl gemessen [85,86].

### 2.1.5 Kurzkettige Fettsäuren

Ballaststoffe, Proteine und Peptide die im oberen GI-Trakt nicht in ihre Grundbestandteile verdaut werden, werden durch Bakterien im Colon zersetzt. Die Stoffwechselprodukte dieser Prozesse sind hauptsächlich kurzkettige Fettsäuren (engl. Short-chained fatty acids (SCFA)) mit den Hauptvertretern Acetat, Butyrat und Propionat [25,83]. Sie sind gesättigte und unverzweigte Fettsäuren. Zu den kurzkettigen Fettsäuren zählen Fettsäuren mit einer Kohlenstoffkette bis maximal 4 C-Atomen, ab einer Kohlenstoffkette von 5 C-Atomen wird von mittelkettigen Fettsäuren gesprochen.

Name	Salz- und Esternamen	Abkürzung	Summenformel
Essigsäure	Acetate	ESS	CH <sub>3</sub> COOH
Propionsäure	Propionate	PROPS	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH
Buttersäure	Butyrate	BUTS	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH
Isobuttersäure	Isobutyrate	IBUTS	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH
Valeriansäure	Valerate	VAL	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH
Isovaleriansäure	Isovalerate	IVAL	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> COOH

Tabelle 2.2: Kurzkettige Fettsäuren

Auflistung der kurzkettigen Fettsäuren mit Abk. und Summenformel

Die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflusst die fäkale SCFA-Konzentration, da das metabolische Repertoire der Bakterien festlegt, ob und welche SCFA durch Fermentation von den Bakterien produziert werden. Ebenso sind die Ernährungsgewohnheiten mit dem jeweiligen Gehalt von zugeführten Ballaststoffen ein wichtiger

Einflussfaktor. Unter den kurzkettigen Fettsäuren zeigen Acetat, Butyrat und Propionat die höchsten Konzentrationen im Verdauungstrakt [31].

Kurzkettige Fettsäuren sind unter anderem beteiligt am Zellmetabolismus. Sie sind integriert in Signalkaskaden der Genexpression, spielen eine Rolle in der Ernährung der Enterozyten und sind wichtig für die Barrierefunktion des Darms. Bei erhöhter Darm-Permeabilität im Rahmen inflammatorischer Prozesse kann durch Hinzunahme von Butyrat die pathologisch erhöhte Permeabilität abgemindert werden [91].

Diese enge Verwobenheit mit intestinalen entzündlichen Prozessen machen den NOD2 Rezeptor neben der fäkalen Calprotectinkonzentration und SCFA-Konzentrationen bei der Frage nach intestinalen Entzündungsprozessen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom interessant.

## 2.2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Häufigkeit von NOD2-Risikovarianten bei Patienten mit IPS. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer größeren Kohorte zu untersuchen, ob NOD2-Risikovarianten bei einer Subpopulation von IPS-Patienten vermehrt vorkommen und damit eine Rolle in der Pathogenese des IPS untermauern. Zudem soll untersucht werden, ob IPS-Patienten mit einer NOD2-Risikovariante auch andere Marker aufweisen, die auf eine gastrointestinale Entzündungsaktivität hinweisen (Calprotectinkonzentrationen im Stuhl) und ob IPS Patienten mit NOD2-Risikovarianten häufiger oder stärker ausgeprägte gastrointestinale Symptome im Vergleich zu IPS-Patienten ohne NOD2-Risikovarianten zeigen.

Die vorliegende Arbeit soll mit den oben genannten Fragestellungen weitere Hinweise zur Pathogenese der Parkinsonerkrankung liefern und somit auch Anstoß für weitere Forschungsprojekte darstellen.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Ethikantrag**

Die vorliegende Studie 119/18 wurde als Erweiterung (Amendment) des Studienprotokolls 189/15 (RESISTA-PD) der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vorgelegt. Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes erteilte nach Ihrer Prüfung des Studienprotokolls ein positives Votum.

#### **3.2 Studienkollektiv**

Das Studienkollektiv umfasste 60 männliche und 40 weibliche Probanden mit der gesicherten Diagnose eines IPS. Die Probanden wurden im Zeitraum zwischen 2018 und 2021 rekrutiert und untersucht.

Die eingeschlossenen Probanden waren zum Teil bereits an der Studie 189/15 beteiligt (Anzahl n=43). Erweitert wurde diese Gruppe durch Patienten, die sich in ambulanter oder stationärer Behandlung der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes befanden, sowie durch Patienten in stationärer Behandlung an der Klinik für Neurologie der SHG-Kliniken Sonnenberg (Saarland Heilstätten GmbH), Sonnenbergstraße 10, 66119 Saarbrücken.

##### **3.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien für das Probandenkollektiv waren

- Diagnose eines idiopathischen Parkinson Syndroms nach Kriterien der UK Brain Bank [52]
- Volljährigkeit der Personen (ab dem 18. Lebensjahr) und Fähigkeit den Hintergrund der Studie sowie mögliche Risiken zu erfassen.
- Schriftliche Einwilligungserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren

- Nicht einwilligungsfähige Personen

- Personen mit nicht gesicherter Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms oder differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden anderen Ursachen eines Parkinson Syndroms

### **3.3 Studienablauf**

Nach Aufklärung durch einen approbierten Arzt über die Hintergründe, Fragestellung und Ablauf der Studie wurde von allen Probanden eine schriftliche Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie eingeholt.

Im Anschluss wurden eine Anamnese erhoben sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Daran anschließend, erfolgten eine Blutentnahme und die Instruktion zur Gewinnung einer Stuhlprobe im häuslichen Rahmen.

### **3.4 Datenerhebung**

Nach ausführlicher Erörterung der Sachlage zur Studie und entsprechender Aufklärung, sowie Einwilligung der Patienten wurden bei allen Patienten eine Anamnese anhand eines strukturierten Anamnesebogens (s. Anhang) erhoben und zwei EDTA-Röhrchen Blut entnommen (entsprechend ca. 5 - 10 ml Blut).

Standardisierte Fragebögen mit klinischen Skalen (s. Anhang) wurden ergänzt, sofern diese nicht bereits durch die Teilnahme an der Studie 189/15 vorlagen.

Bei allen Studienteilnehmer, die an der RESISTA-PD Studie teilgenommen hatten (n=43), lagen entsprechende Calprotectinwerte und Konzentrationen zu kurzkettigen Fettsäuren im Stuhl bereits vor und wurden nicht erneut bestimmt. Sofern Daten aus der Vorgängerstudie (Interventionsstudie) übernommen wurden, handelte es sich dabei ausschließlich um Baseline-Daten vor Intervention.

Allen weiteren Studienteilnehmer wurde das entsprechende Material zur Abgabe einer Stuhlprobe und eine Erklärung zur Entnahme einer Stuhlprobe übergeben.

Alle Daten wurden einmalig erhoben.

### **3.5 Anamnese**

Nach der klinischen Untersuchung wurden standardisierte Fragebögen, sowie ein speziell für diese Studie entworfener strukturierter Anamnesebogen (s. Anhang) mit den Patienten durchgegangen. Dieser strukturierte Anamnesebogen enthielt unter anderem Angaben zu gastrointestinalen Vorerkrankungen und Operationen, Medikation, Komorbiditäten und Familienanamnese und individuelle Ernährungsgewohnheiten. Gemäß den Kriterien der UK Brain Bank wurde das Kollektiv klinisch in drei motorische Untergruppen eingeteilt (Tremor-dominanter, akinetisch-rigider und Äquivalenz-Typ) [52].

### **3.6 Fragebögen**

Zum Einsatz kamen standardisierte klinische Skalen aus dem Bereich der Neurologie (s. Anhang). Ergänzt wurden Fragebögen aus dem Bereich der Gastroenterologie beziehungsweise auf Obstipation sowie Stuhlinkontinenz.

#### **3.6.1 Cleveland Clinic Constipation Score/Wexner-Score (Constipation Scoring System (CSS)), Agachan et al. 1996)**

Dieser Fragebogen besteht aus acht Fragen mit meist bis zu fünf abgestuften Antwortmöglichkeiten. Die Punktzahl erstreckt sich zwischen 0 und 30 Punkten. Die Fragen umfassen das Stuhlverhalten und ermöglichen die Einschätzung des Schweregrades einer Obstipation, sofern diese vorliegt. Die Punkte werden aus der Summe der am ehesten zutreffenden Antworten gebildet [2].

#### **3.6.2 UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)**

Der UPDRS ist eine einheitliche Bewertungsskala und ermöglicht die Symptombeurteilung sowie die Beurteilung des Schweregrades der Parkinsonerkrankung. Es handelt sich um eine interviewbasierte Erfassung mittels Punktesystem von 0-199. Der UPDRS besteht aus vier Teilen, welche nicht-motorische Beeinträchtigungen in Bezug auf das alltägliche Leben, motorische Einschränkungen im Alltag, motorische Befunde in der neurologisch körperlichen Untersuchung und Komplikationen der Therapie umfassen.

Der Test wurde bei allen Probanden in der ON-Phase (unter symptomatischer Therapie mit dopaminergen Substanzen) erhoben.

UPDRS Teil I umfasst kognitive Funktionen sowie Verhalten und Stimmung.

UPDRS Teil II deckt Aktivitäten des täglichen Lebens ab.

UPDRS Teil III spiegelt motorische Fähigkeiten wider [34].

### **3.6.3 NMSQ (Non-Motor-Symptoms-Questionnaire)**

Der NMSQ dient der Erfassung nicht-motorischer Krankheitssymptome beim IPS und erfasst diese mit 30 Fragen. Die erfragten Symptome kommen gehäuft bei Patienten mit IPS vor. Die Beantwortung der Fragen ist dichotom formuliert (ja/nein). Zur Auswertung des Fragebogens wird die Summe aller mit Ja beantworteten Fragen gebildet, sodass maximal 30 Punkte zu erreichen sind [17].

### **3.6.4 MMST (Mini-Mental-Status-Test)**

Der MMST dient der Abschätzung kognitiver Fähigkeiten älterer Menschen. Der Test dient in erster Linie als Screeningverfahren zur Erfassung relevanter kognitiver Defizite. Der Test ist nicht erkrankungsspezifisch. Es werden die Bereiche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfertigkeit, Erinnerungsvermögen und sprachliche Fertigkeiten abgedeckt. Insgesamt besteht der Test aus 30 Fragen bzw. Aufgaben, welche bei richtiger Beantwortung mit einem Punktwert von eins gewertet werden. Somit kann eine Höchstpunktzahl von 30 (keine kognitiven Beeinträchtigungen) erreicht werden. Liegt der erreichte Punktwert unter 24 Punkten, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit vor [21].

Zur Orientierung werden meist folgende Referenzbereiche verwendet:

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

### **3.7 Blutproben zur NOD-Rezeptorvariantenbestimmung**

Von jedem Patienten wurden am Untersuchungstag zwei S-Monovetten® EDTA K3E, Präparierung: K3 EDTA, 4,9 ml, Membranschraubkappe, Verschluss rot, Farbcode EU, (LxØ) ohne Verschluss: 90 x 13 mm, mit Papieretikett "Blutbank", Etikett/Druck: rot (Art.-Nr. 04.1931.010, Firma SARSTEDT AG & Co. KG, D-51588 Nümbrecht) Blut über eine Safety-Multifly®-Kanüle, Kanüle (ØxL): 21G x 3/4", Codierungsfarbe: grün, Schlauchlänge: 200 mm, mit Multi-Adapter, DEHP-frei, 1 Stück/Blister, steril, pyrogenfrei/endotoxinfrei (Art.-Nr. 85.1638.235, Firma SARSTEDT AG & Co. KG, D-51588 Nümbrecht) entnommen und zur Bestimmung der NOD2-Rezeptorvarianten nach vorheriger telefonischer Ankündigung an das gastroenterologische Labor der Klinik für Innere Medizin II - Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes über das hausinterne Rohrpostsystem versendet oder persönlich dort abgegeben.

#### **3.7.1 Kühlung der Blutproben**

Die Blutproben der Patienten aus der Klinik für Neurologie der SHG-Kliniken Sonnenberg (Saarland Heilstätten GmbH) wurden während des Transports gekühlt, da diese nicht auf direktem Weg dem gastroenterologischen Labor der Universitätsklinik des Saarlandes übergeben werden konnten. Hierzu wurde die QOOL Box M mit 4 Temperature Elements (Art. Nr. BC000558B) der Firma QOOL GmbH (D-97080 Würzburg) verwendet. Hiermit konnte eine längere Lagerung (> 24 Stunden) bei 4-8°C sichergestellt werden.

#### **3.7.2 Analyse der Blutproben**

Die Analyse der NOD2-Rezeptorvarianten erfolgte durch eine wissenschaftliche Kooperation mit dem gastroenterologischen Labor der Inneren Medizin II - Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar, Deutschland.

Hierzu wurden 5-10ml EDTA-Blut (Firma Sarstedt, EDTA-Röhrchen rot) benötigt. Das Blut konnte zu jeder Tageszeit entnommen werden, Nüchternheit war nicht erforderlich. Die kurzfristige (< 24 Stunden) Lagerung der Proben konnte bei Raumtemperatur

durchgeführt werden. Eine längere Lagerung (> 24 Stunden) erfolgte bei 4-8°C. Die Blutproben wurden anschließend per hausinterner Rohrpost versendet oder persönlich nach entsprechender Kühlung im Labor abgegeben.

Es erfolgte die Sequenzierung der Mutationen R702W (rs2066844), G908R (rs2066845), c.3020-/C (rs2066847), N289S (rs5743271) und c.958T>C (rs72796367).

Hierzu wurde die Extrahierung der DNA und die anschließende Analyse mit dem QIAamp® DNA Blood Kit, Blood DNA Extraction (Art. Nr. 51106, Fa. Qiagen, D- 40724 Hilden) und einem Spektralphotometer (Nanodrop, Fa. PEQLAB Biotechnologie GmbH, D- 91502 Erlangen) gemessen. Die Probe wurde dann einer Alleldiskriminierung (TaqMan Applied Biosystems) unterzogen, bei der Polymorphismen unter Verwendung von fluoreszierenden Sonden zurückverfolgt und mit der 7500 FAST 2.3 Software ausgewertet wurden. Alle Verfahren folgten den Anweisungen des Herstellers entsprechend [84].

### **3.8 Stuhlproben**

Das entsprechende Material zur Stuhlprobengewinnung wurde den Probanden in Form eines Sets übergeben und die Probanden wurden gebeten die entsprechende Probe in der bereits frankierten Box über die Post zu versenden. Das Material wurde zur Verfügung gestellt und analysiert durch das externe Labor MVZ Institut für Mikroökologie GmbH in Herborn.

Das Set zur Stuhlprobenentnahme bestand aus:

- Frankierter Versandbox
- Anleitung zur Probenentnahme und Verpackung
- Probenröhrchen
- Schutzbeutel
- Stuhlfänger als Papierstreifen
- Holzspatel
- Anforderungsbogen mit Laborauftrag, versehen mit dem jeweiligen Pseudonym

### 3.8.1 Analyse der Stuhlproben

Analysiert wurden die Stuhlproben im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation durch das MVZ Institut für Mikroökologie GmbH in Herborn, Deutschland. Im Labor wurde die Stuhlprobe zunächst gefriergetrocknet um anschließend mit 100 ml 5 M HCOOH und 400 ml Aceton gelöst und zentrifugiert (5 Minuten bei 4000 x g).

Die quantitative Messung der fäkalen Calprotectinkonzentration erfolgte mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit (ELISA) (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland). Durch die Bestimmung der Farbintensität war eine quantitative Analyse der Calprotectinkonzentration im Stuhl möglich.

Die Konzentration von Calprotectin wurde in  $\mu\text{g/g}$  pro g Stuhl angegeben. Calprotectin Werte unterhalb der Nachweisgrenze von  $< 20 \mu\text{g/g}$  gingen als konservative Schätzung mit  $19 \mu\text{g/g}$  in die Auswertung ein. Der Referenzbereich für Normalwerte von Calprotectin liegt bei  $< 50 \mu\text{g/g}$ . Mittels Gaschromatographie wurde die Quantifizierung der SCFA durchgeführt.

### 3.9 LEDD-Äquivalenzdosis

Um eine Vergleichbarkeit verschiedener Medikamente der dopaminergen Therapie zu ermöglichen, wurde für jeden Patienten die jeweilige Levodopa-Äquivalenzdosis (LEDD) anhand der Umrechnungsfaktoren der Tabelle 3.1 berechnet. Durch die LEDD können verschiedene Parkinsonmedikamente umgerechnet werden, indem die Dosierung eines Parkinsonmedikamentes mit einem standardisierten Faktor multipliziert wurde [99].

Aufgrund fehlender Datenlage war dies für den NMDA-Antagonisten Budipin nicht durchführbar und es wurde ein Multiplikationsfaktor von 1 gewählt (dies betraf 3 Patienten).

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Handelsname	Faktor
L-Dopa	L-Dopa	Levodopa comp®	x1 (pro 100mg)
		Levopar®	
	IR L-Dopa	Madopar®	
		Restex®	
	CR L-Dopa		x0,75
	ER L-Dopa (Depot)		x0,5
	Duodopa	Isicom®	x1,11

		Levodopa comp®	
		Nacom®	
		Sinemet®	
COMT-Inhibitor	Entacapone	Comtess®	x0,33
	Tolcapone	Tasmar®	x0,5
	Opicapone	Ongentys®	x0,5
Nonergot-derived dopa- mine receptor agonists	Pramipexol	Glepark®	x100
		Mirapexin®	
		Opryme®	
		Pramipexo®	
		Sifrol®	
	Ropinirole	Adarte®	x20
		Ralnea®	
		ReQuip®	
		Ropinirol®	
	Piribedil	Clarium®	x1
		Pronoran®	
		Trivastal®	
	Rotigotine	Leganto®	x30
		Neupro®	
Ergot-derived dopamine receptor agonists	Lisuride		
	Bromocriptine	Bromocriptin®	
		Kirim®	
		Pravidel®	
	Pergolide	Pergolid®	
	Cabergoline	Cabaseril®	
		Cabergolin®	
	DHEC	Almirid Cripar®	
MAOB-Inhibitor	Selegiline 10mg (oral)		x10
	Selegiline 1,25mg (sublingual)		x80
	Rasagiline	Azilect®	x100
		Rasagilin®	
	Safinamid	Xagado®	x1
	Budipin	Parkinsan®	x1

others	Amantadine	Amantadin®	
		PK-Merz®	x1
		Tregor®	
	Apomorphin		x10

Tabelle 3.1: Parkinsonmedikamente und Umrechnungsfaktor zur Bestimmung der LEDD nach Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease (Tomlinson et al. 2010)

### 3.10 Fehlende Daten

Allen Probanden wurde bei Studienaufnahme ein komplettes vorfrankiertes Set zur Entnahme der Stuhlprobe ausgehändigt. Es wurde im Gespräch die Entnahme erklärt und darauf hingewiesen, dass entsprechende Hinweise auch in dem Paket zu finden sind. Sofern ein neues Set benötigt wurde, weil beispielweise die Probe, die im Labor ankam, zu gering war oder ein Set verloren ging, konnte dies über den postalischen Weg den Probanden erneut zugeschickt werden.

Von 7 der 100 Probanden kam keine Stuhlprobe im Labor an und somit konnten aufgrund der fehlenden Probe keine Calprotectinkonzentration und keine fäkalen SCFA-Konzentrationen erhoben werden. Die Gründe konnten bei fehlender Erreichbarkeit der Probanden nicht erhoben werden.

### 3.11 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Studiendaten wurde unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics Version 29 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Ebenso wurden Grafiken und Tabellen mittels IBM Statistics Version 29 sowie Microsoft 365 Excel Version 2306 angefertigt.

Die erhobenen Parameter wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Nichtparametrische Daten (Packyears Nikotinikonsum, Calprotectin, SCFA) sind im weiteren als Median, Maximum und Minimum in eckigen Klammern angegeben; parametrische Daten (Alter, Krankheitsbeginn, Dauer, LEDD) sind als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern angegeben. Die Korrelation wurde mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten für metrische und parametrische Variablen, dem

Spearman-Korrelationskoeffizienten für die ordinale und nicht-parametrische metrische Variablen und dem Eta-Korrelationskoeffizienten für nominale Variablen getestet. Gruppenunterschiede zwischen nichtparametrischen Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test (MWU) oder dem Chi<sup>2</sup>-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) in Abhängigkeit von der Skalenebene und mit ungepaarten t-Test in parametrischen Daten getestet. Hier wurde der Levene-Test verwendet, um Varianzen zu testen. Signifikanz wurde für  $p < 0,05$  angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Charakterisierung des Probandenkollektivs

#### 4.1.1 Probandenanzahl, Altersverteilung, Geschlechterverteilung

Insgesamt nahmen 100 Probanden an der Studie teil. Hierunter waren 60 Männer und 40 Frauen vertreten.

Der Median für das Alter (in Jahren) lag bei 68,5 [48 – 86] Lebensjahren und unterschied sich nicht zwischen Männern und Frauen ( $p=0,882$ ).

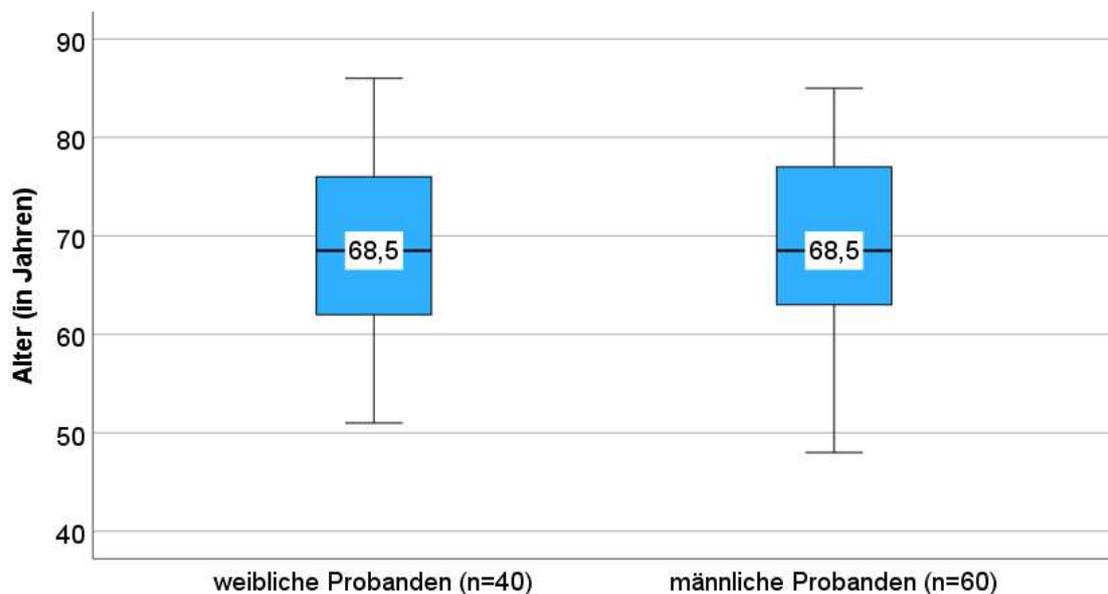


Abbildung 4.1: Altersverteilung nach Geschlecht

Legende: Geschlechtsbezogene Altersverteilung als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum.

Links: weiblich, Median=68,5, Min.=51, Max.=86, IQR=13

Rechts: männlich, Median=68,5, Min.=48, Max.=85, IQR=15

#### 4.1.2 Erkrankungsdauer und Ausprägung der Erkrankung

Der Zeitraum von Diagnosestellung des IPS, bis zum Studieneinschluss betrug im Median 84 Monate [0 – 440]. Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 62 Jahre [36 – 83].

Ebenso wurde die Dauer von den ersten Symptomen bis zum Studieneinschluss erhoben. Diese betrug im Median 102 Monate [12 – 440].

Alter und Krankheitsdauer korrelierten nicht ( $p=0,626$ ).

Weibliche und männliche Studienteilnehmer unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters (in Jahren) bei Erstdiagnose ( $p=0,176$ ).

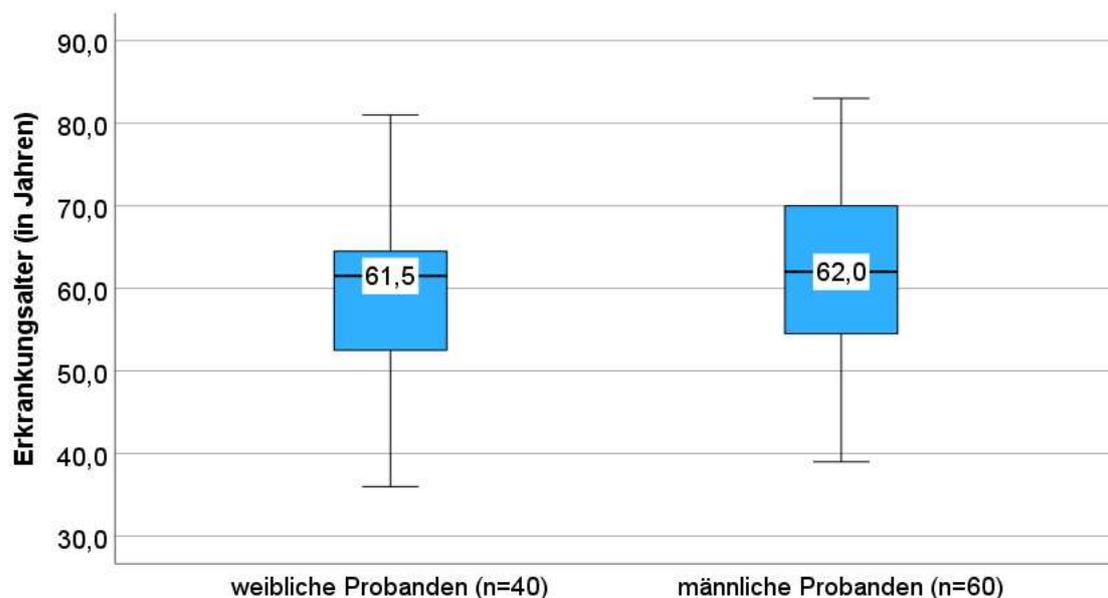


Abbildung 4.2: Erkrankungsalter nach Geschlecht

Legende: Geschlechtsbezogenes Erkrankungsalter als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum

Links: weiblich, Median=61,5, Min.=36, Max=81, IQR=12,5

Rechts: männlich, Median=62, Min.=39, Max=83, IQR=15,8

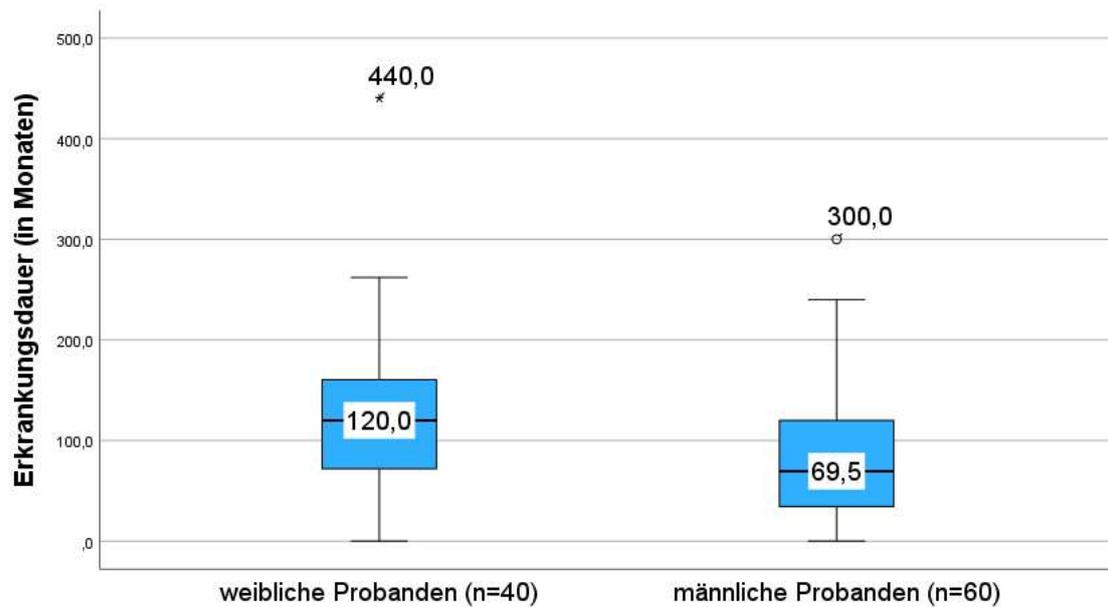


Abbildung 4.3: Erkrankungsdauer in Monaten nach Geschlecht

Legende Geschlechtsbezogene Erkrankungsdauer als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum

Links: weiblich, Median=120, Min=0, Max.=440, IQR=90,8

Rechts: männlich, Median=69,5, Min=0, Max.=300, IQR=86,3

Die Mehrzahl der Probanden zeigte den Subtyp eines akinetisch-rigiden IPS (65%). Der Tremordominanz-Typ war mit 14% vertreten und der Äquivalenz-Typ mit 21%.

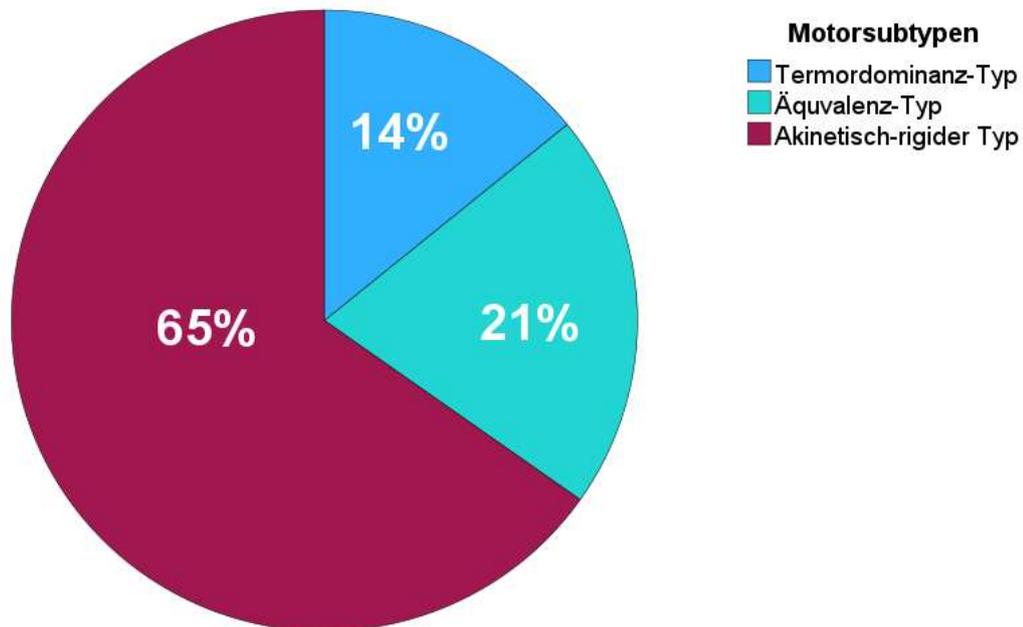


Abbildung 4.4: Verteilung der motorischen Subtypen der Kohorte

Legende Prozentuale Verteilung der Motorsubtypen

Zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung wurde die UPDRS-Punkteskala bei allen Probanden ermittelt. Die durch den UPDRS gemessene Beeinträchtigung durch die Parkinsonerkrankung war heterogen. Der Median des Gesamt-UPDRS lag bei 34 [3 – 81]. Teil I bis III wurden nochmals gesondert betrachtet. Der Median für UPDRS I (Kognition) betrug 2 [0 – 8]. Der Median für UPDRS II (Aktivitäten des täglichen Lebens) war vertreten mit 10 [1 – 30]. Der Median UPDRS III (motorisch) lag bei 20 [0 – 52].

Die UPDRS-Subskalenwerte korrelierten nicht mit der Krankheitsdauer (UPDRS I:  $p=0,224$ ; UPDRS II:  $p=0,081$ , UPDRS III:  $p=0,289$ ).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten (UPDRS I:  $p=0,997$ ; UPDRS II:  $p=0,593$ , UPDRS III:  $p=0,160$ ).

Die UPDRS-III (motorische Subskala) korrelierte mit dem MMST ( $p=0,003$ ).

Korrelationen zwischen UPDRS, NMSQ und CSS lassen sich auf ähnliche Items innerhalb der drei klinischen Skalen zurückführen und werden daher nicht dargestellt.

	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS gesamt
Median	2	10	20	34
Minimum und Maximum	0-8	1-30	0-52	3-81
Minimum und Maximum des Tests	0-16	0-52	0-104	0-172

Tabelle 4.1: Ergebnisse UPDRS I-III

Legende: UPDRS-Kategorien I bis III mit Median, Min. und Max. der Kohorte und maximal möglichen Punktwerten

#### 4.1.3 Gastrointestinale Vorerkrankungen, Ernährungsgewohnheiten und Familienanamnese

In der Gruppe der Probanden gab es zwei Teilnehmer mit der Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED). Ein Proband hatte die Diagnose einer Colitits ulcerosa, ein anderer die Diagnose eines Morbus Crohn.

15% der Kohorte gaben an im Laufe ihres Lebens eine Infektion mit Helicobacter pylori-Infektion durchgemacht zu haben. 4 % gaben an, an einer Divertikulose oder Divertikulitis erkrankt zu sein und bei 42% lag ein Zustand nach Appendektomie vor.

Patienten mit oder ohne Appendektomie unterschieden sich nicht in den anderen klinischen Scores.

Unter den Probanden gaben 91% an sich durch Mischkost zu ernähren. Zwei Teilnehmer ernährten sich vegetarisch, ebenfalls zwei Probanden ernährten sich glutenfrei. Eine laktosefreie Ernährungsweise bestand bei drei Probanden und zwei Teilnehmer gaben andere Ernährungsformen an.

Gastrointestinale Vorerkrankungen	Colitits ulcerosa	1
	Morbus Crohn	1
	Gastritis	4
	Divertikulose	1
	Divertikulitis	1
	Refluxösophagitis	2
	Tumor des Darmes	1
	Appendektomie	42
Ernährungsform	Mischkost	91
	Vegetarisch	2
	Laktose-frei	3
	Gluten-frei	2
	Andere	2

Tabelle 4.2: Gastrointestinale Vorerkrankungen und Ernährungsgewohnheiten, n=100

6% der Patienten waren aktive Raucher mit einem Median von 19 Packyears [3-46], 40,3% hatten früher in ihrem Leben mit einem Median von 11,5 Packyears [1-44] geraucht. Die

Verteilung der Raucher war gleichmäßig innerhalb der männlichen und weiblichen Patienten. Rauchen beeinflusste weder die klinischen Scores noch die LEDD.

Anamnestisch berichteten 16 Teilnehmer, dass ein oder mehrere Familienmitglieder an einer Demenz erkrankt sind.

Bei 22 Probanden bestand die Diagnose eines IPS in der Familie.

#### 4.1.4 L-Dopa-Äquivalenzdosis

Der LEDD konnte bei insgesamt 83 Patienten erhoben werden.

Die mediane LEDD betrug 525,0 mg [40,0 – 2175,0]. Es gab keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,316$ ). Die LEDD korrelierte nicht mit dem Alter der Probanden ( $p=0,128$ ), aber mit der Krankheitsdauer ( $p=0,009$ ).

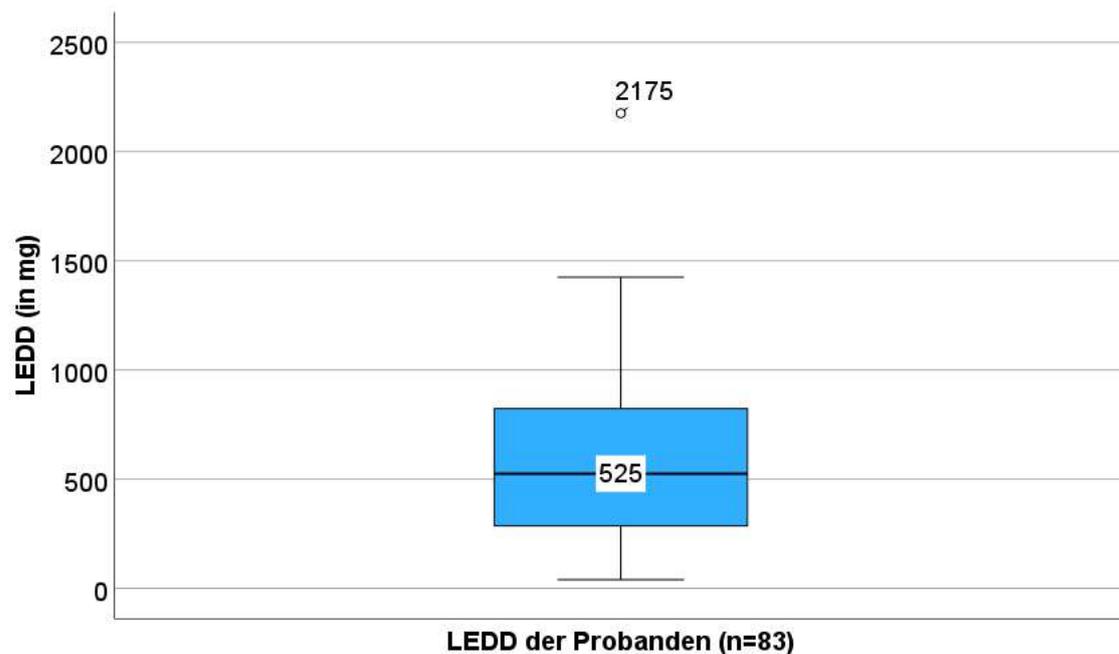


Abbildung 4.5: LEDD der Kohorte

Legende: LEDD der Gesamtgruppe als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum

Median=525,0, Min.=40,0, Max.=2175,0, IQR=549,0

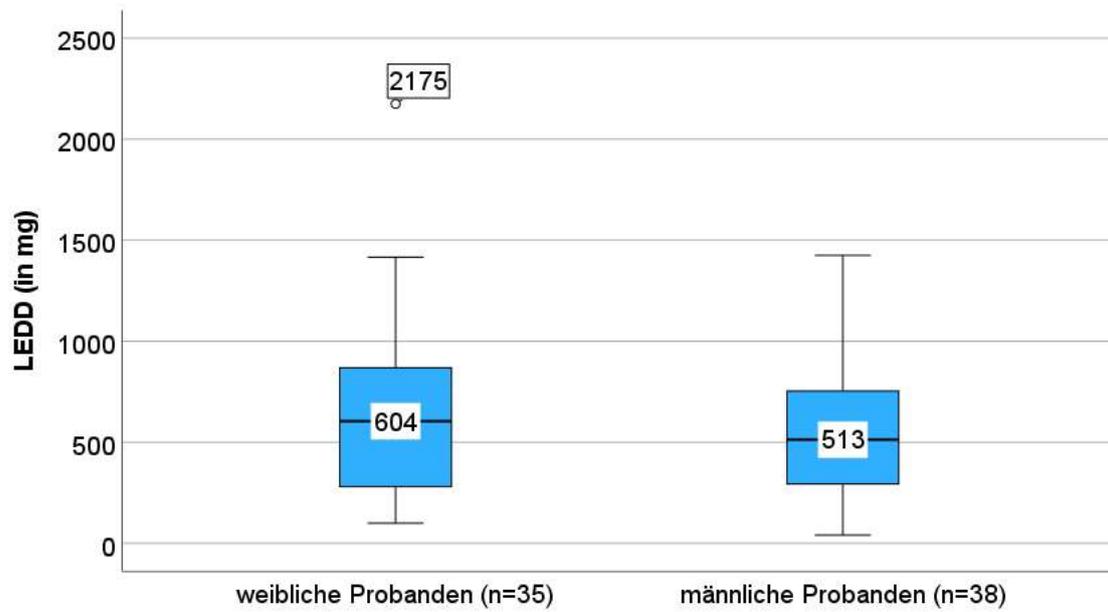


Abbildung 4.6: Geschlechterbezogene LEDD

Legende: Geschlechtsbezogene LEDD als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum

Links: weiblich, Median=604,0, Min.=100,0, Max.=2175,0, IQR=596,0

Rechts: männlich, Median=512,5, Min.=40,0, Max.=1425,0, IQR=463,9

#### 4.1.5 Cleveland Clinic Obstipation Score/Wexner-Score (Constipation Scoring System CSS, Agachan et al. 1996)

Der mediane CSS für Obstipation lag bei 1 [0 – 16]. Der Maximalwert von 30 wurde bei keinem Probanden erreicht. Es gab keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen ( $p=0,183$ ).

Das Alter korrelierte mit dem CSS ( $p=0,004$ ).

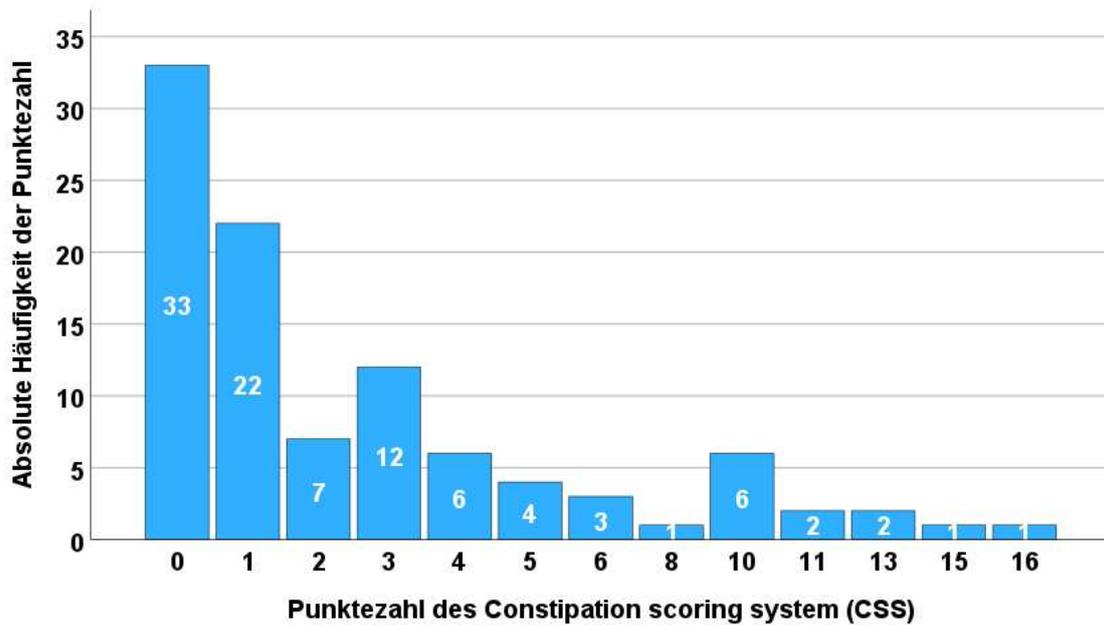


Abbildung 4.7: Verteilung der erreichten Punktwerte im CSS

Legende: Die Zahl am oberen Rand der Balken gibt die absolute Häufigkeit der Punktezahl wider.

#### 4.1.6 NMSQ (Non-motor-symptoms-questionnaire)

Der mediane NMSQ Punktwert lag bei 10 [2 – 22]. Auch hier gab es im Median keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen ( $p=0,869$ ). Die Maximalpunktzahl von 30 wurde bei keinem Probanden erreicht.

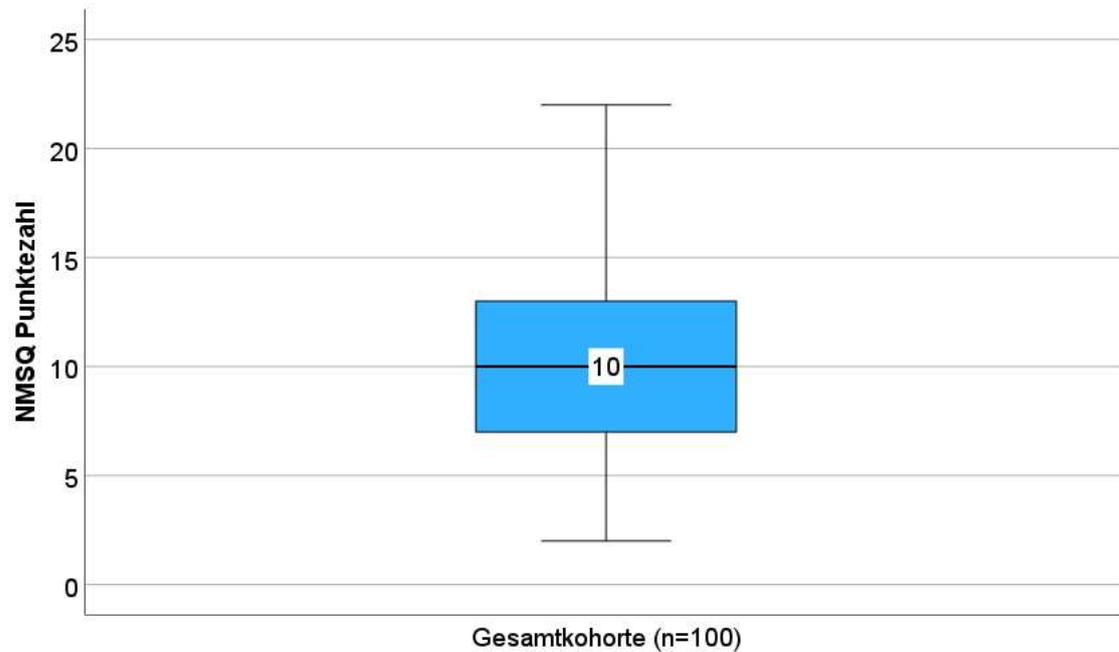


Abbildung 4.8 Verteilung der NMSQ-Punktezah

Legende: NMSQ-Punktezah als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum.

Median=10, Min.=2, Max.=22, IQR=6

#### 4.1.7 MMST (Mini Mental Status Test)

Im Median ergab der MMST einen Wert von 29 (n=91). Der niedrigste Wert war mit 23 vertreten und der höchste Wert mit der Maximalpunktzahl von 30.

Der Mini-Mental-Status-Test korrelierte invers und signifikant mit dem Patientenalter ( $p=0,001$ ). Die UPDRS III (motorische Subskala) korrelierte ebenfalls mit dem MMSE ( $p=0,003$ ).

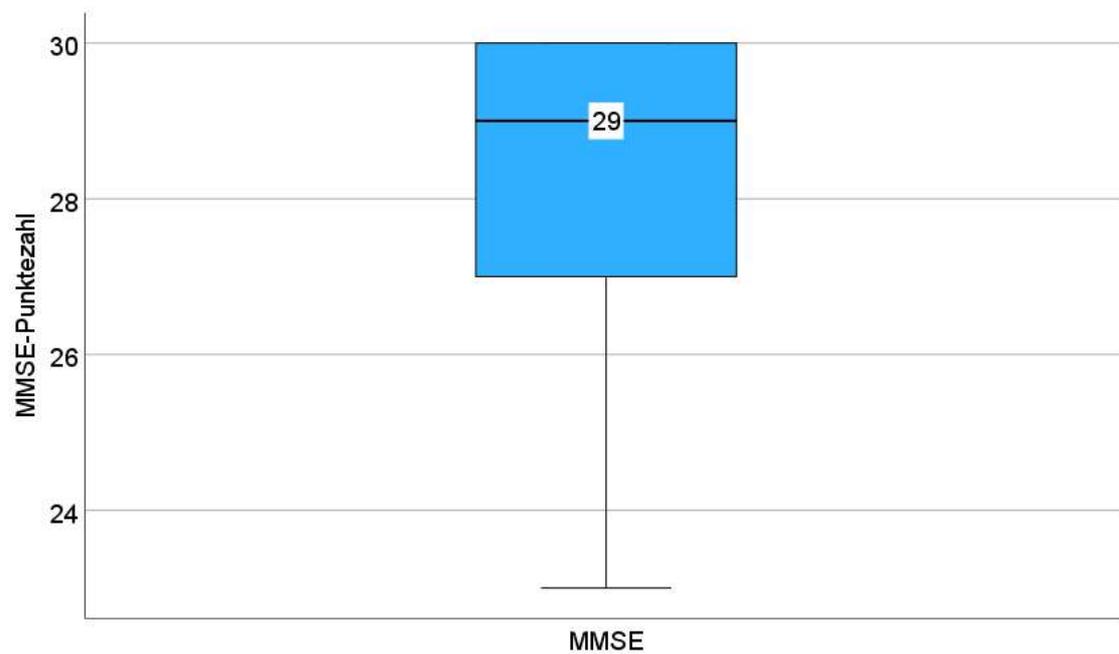


Abbildung 4.9: Punktzahl Mini-Mental-Status-Test

Legende: Punktzahl MMSE als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum.

Median=29, Min.=23, Max.=30, IQR=3

## 4.2 Ergebnisse NOD2-Rezeptorvarianten und laborchemische Entzündungsparameter

### 4.2.1 NOD2 – Risikovarianten

Eine heterozygote Mutation des NOD2-Gens war bei 32% der untersuchten IPS-Patienten vorhanden. Bei einem Patienten lagen zwei heterozygote Mutationen vor. Es gab keinen statistischen signifikanten Unterschied der klinischen Scores zwischen den heterozygoten Trägern einer NOD2-Risikovariante und denen bei den der Wildtyp vorlag. Dies zeigte sich für UPDRS gesamt  $p=0,059$ , NMSQ  $p=0,127$ , MMST  $p=0,296$  und CSS  $p=0,544$ . Frauen zeigten einen höheren Anteil an NOD2-Risiko-Allelen als Männer (37,5% vs. 28,3%) ohne statistische Signifikanz ( $p=0,336$ ).

Es gab keinen Probanden mit Vorliegen von homozygoten NOD2-Risiko-Allelen. Wenn im Folgenden von Trägern einer NOD2-Risikovariante gesprochen wird, ist immer das heterozygote Vorliegen gemeint.

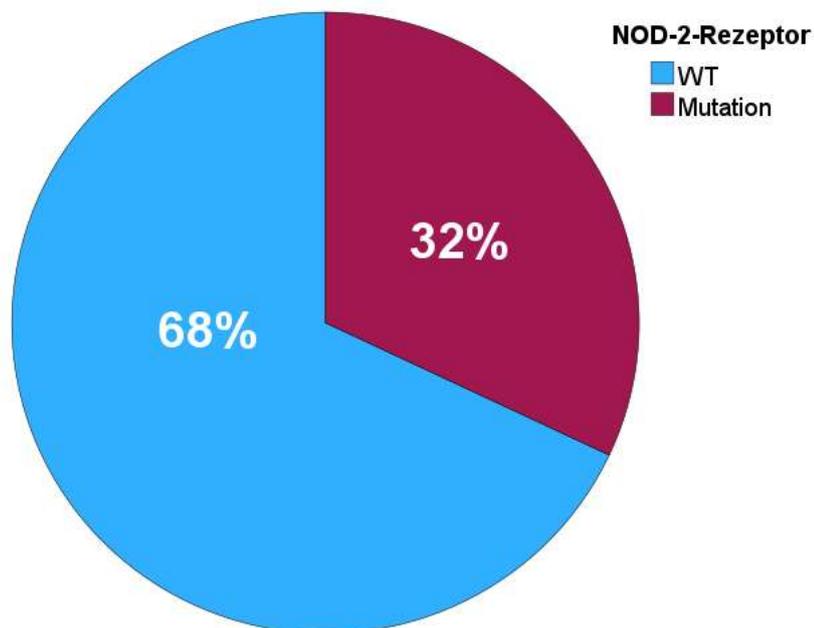


Abbildung 4.10: Verteilung der NOD2-Analysen

Legende: Prozentuale Verteilung des NOD2-Rezeptor-Wildtyps und der NOD2-Rezeptor-Mutation

		Männlich	Weiblich	Gesamt
NOD-2	WT	43	25	68
	Mutation	17	15	32
	Gesamt	60	40	100

Tabelle 4.3: Geschlechtsbezogene Mutationsverteilung

Die am häufigsten vorkommende NOD2-Variante war mit 17% R702W, gefolgt von 4,5% G908R. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Vorhandensein von Risikoallelen und den verschiedenen motorischer Subtypen ( $p=0,276$ ). Patienten mit Vorliegen einer NOD2-Risikovarianten wiesen eine etwas höhere LEDD auf, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,362$ ).

In der untersuchten Kohorte von IPS-Patienten zeigte das NOD2-Gen folgendes Verteilungsmuster zwischen Wildtyp und NOD2-Risikovarianten.

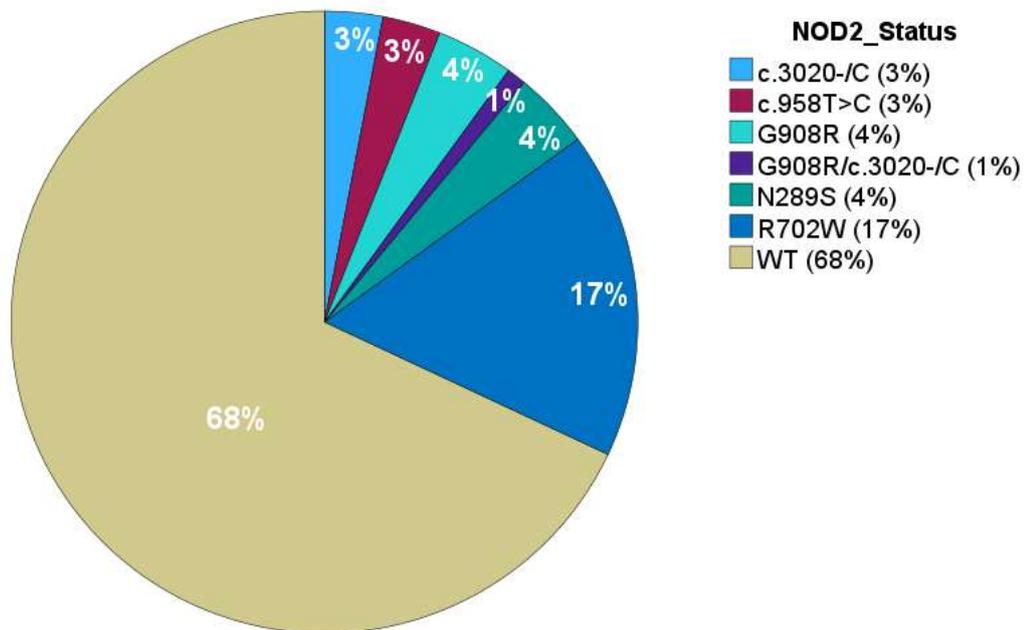


Abbildung 4.11: Verteilungsmuster NOD2-Wildtyp und NOD2-Risikovarianten

Legende: Prozentuale Verteilung des NOD2-Rezeptor-Wildtyps und der einzelnen NOD2-Rezeptor-Varianten

NOD2-Status	Calprotectin (Median)
Wildtyp (n=62)	39 [19-294] µg/g
Mutation (n=31)	58 [19-327] µg/g

Tabelle 4.4: Mediane Calprotectinwerte im Bezug zum NOD2-Status

Bei Vorliegen einer NOD2-Risikovariante zeigte sich im Median eine Calprotectinkonzentration oberhalb des Referenzwertes von 50 µg/g. Bei Vorliegen des NOD2-Wildtyps lag die Calprotectinkonzentration im Median innerhalb des Referenzbereichs. Dieser Unterschied zwischen IPS-Patienten mit NOD2-Risikovarianten und NOD2-Wildtyp war statistisch nicht signifikant ( $p=0,237$ ).

#### 4.2.2 Fäkales Calprotectin und kurzkettige Fettsäuren im Stuhl

In der gesamten Kohorte war das mediane fäkale Calprotectin 53 µg/g und somit leicht erhöht. Frauen (Median 53,5 µg/g, n=38) zeigten unbedeutend höhere fäkale Calprotectinkonzentrationen als Männer (Median 46 µg/g, n=55) ( $p=0,637$ ). Die fäkalen SCFA-Konzentrationen waren bei den weiblichen Probanden niedriger. Dies zeigte sich auf einem statistisch

signifikanten Niveau (s. Tabelle 4.7).

Bei Patienten mit Symptomen einer Obstipation war die Calprotectinkonzentration signifikant erhöht ( $p=0,016$ ).

N=93	Median
Calprotectin (µg/g)	53 [19; 327]
ESS (mmol/g)	5,9150 [0,2; 1334,65]
PROPS (mmol/g)	1,5 [0,03; 393,89]
BUTS (mmol/g)	0,77 [0,01; 652,93]
IBUTS (mmol/g)	0,33 [0,01; 36,86]
VALS (mmol/g)	0,28 [0,0; 51,05]
IVALS (mmol/g)	0,27 [0,0; 54,22]
ANTBUTS (%)	10,9 [1,0; 26,6]

Tabelle 4.5: Mediane fäkale Calprotectin- und SCFA-Konzentrationen

	Median		
	Weiblich (n=38)	Männlich (n=55)	Gesamt (n=93)
Calprotectin (µg/g)	53,5 [19; 294]	46 [19; 327]	p=0,637
ESS (mmol/g)	3,5 [0,2; 584,48]	29,46 [0,38; 1334,65]	p=0,080
PROPS (mmol/g)	1,04 [0,03; 276,87]	5,27 [0,05; 393,89]	p=0,077
BUTS (mmol/g)	0,52 [0,01; 19,43]	1,73 [0,05; 652,93]	p=0,026
IBUTS (mmol/g)	0,12 [0,01; 19,43]	0,55 [0,02; 36,86]	p=0,073
VALS (mmol/g)	0,15 [0,0; 21,12]	0,56 [0,02; 51,05]	p=0,028
IVALS (mmol/g)	0,12 [0,0; 30,98]	1,08 [0,0; 54,22]	p=0,007
BUTS (%)	9,5 [1,0; 23,2]	12,4 [2,1; 26,6]	p=0,110

Tabelle 4.6: Fäkale Calprotectin- und SCFA-Konzentrationen aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Probanden

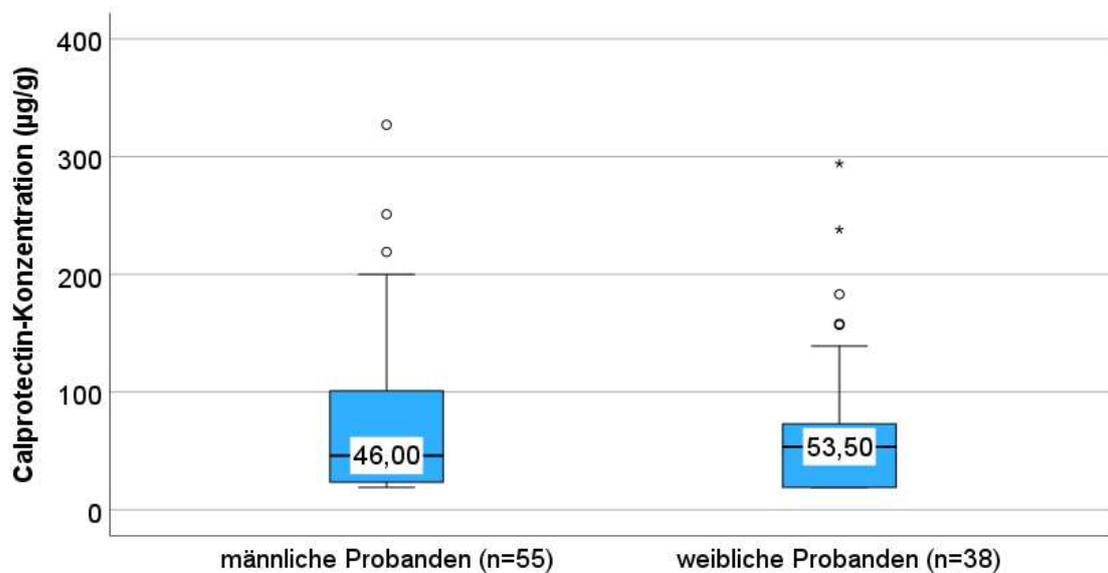


Abbildung 4.12: Fäkale Calprotectinkonzentration aufgeteilt nach weiblichem und männlichem Geschlecht

Legende: Geschlechtsbezogene Calprotectinkonzentration als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum

Links: männlich, Median=46, Min.=19, Max.=327, IQR=81

Rechts: weiblich, Median=53,5, Min.=19, Max.=294, IQR=54

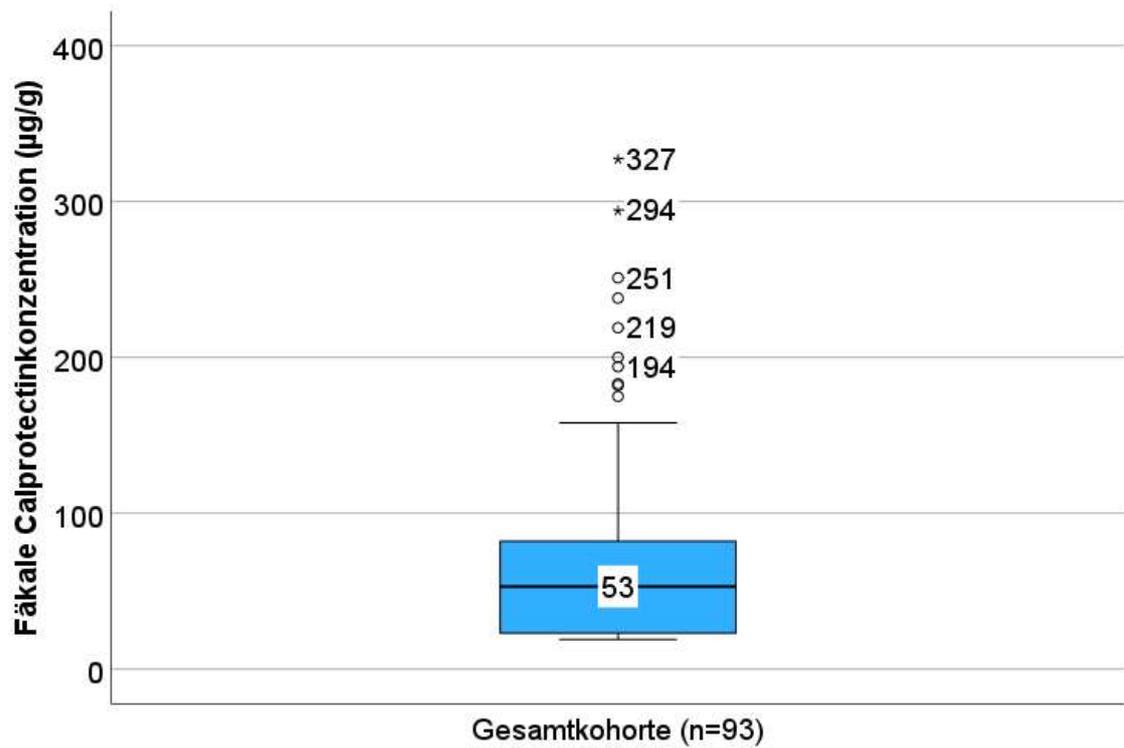


Abbildung 4.13: Verteilung der Calprotectinkonzentrationen der Gesamtkohorte

Legende: Calprotectinkonzentration als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum

Median=53, Min=19, Max=327, IQR=64,5

Patienten mit NOD2-Risikovarianten zeigten höhere Calprotectinkonzentrationen und niedrigere fäkale SCFA-Konzentrationen. Dieser deskriptive Unterschied war statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 4.7).

	Median		
	Wildtyp (n=62)	Mutiert (n=31)	Gesamt (n=93)
Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ )	39 [19; 294]	58,0 [19; 327]	p=0,237
ESS (mmol/g)	24,26 [0,2; 1334,65]	4,13 [0,38; 108,7]	p=0,444
PROPS (mmol/g)	4,32 [0,03; 393,89]	1,12 [0,05; 48,71]	p=0,544
BUTS (mmol/g)	1,9 [0,01; 652,93]	0,68 [0,06; 31,0]	p=0,417
IBUTS (mmol/g)	0,54 [0,01; 36,86]	0,18 [0,02; 6,49]	p=0,374
VALS (mmol/g)	0,58 [0,0; 51,05]	0,17 [0,03; 4,9]	p=0,448
IVALS (mmol/g)	1,0 [0,0; 54,22]	0,1 [0,0; 11,0]	p=0,269
BUTS (%)	10,0 [1,0; 26,6]	11,6 [1,5; 18,0]	p=0,760

Tabelle 4.7: Fäkale Calprotectin- und SCFA-Konzentration mit und ohne NOD2-Mutation sowie Gesamtkohorte

Wir fanden eine Tendenz zu niedrigen fäkalen Calprotectinkonzentrationen (Nie-Raucher: Median 41,5 µg/g, Raucher 32,5 µg/g) ( $p=0,615$ ) und höheren fäkalen SCFA-Konzentrationen bei Patienten mit einer Raucheranamnese, ebenfalls ohne statistische Signifikanz (s. Tabelle 4.8).

Die Ex-Raucher zeigten höhere Calprotectinkonzentrationen ( $p=51,5$  µg/g) und niedrigere SCFA-Konzentrationen als die aktiven Raucher. Auch dies war statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 4.9).

Es gab keine Korrelation zwischen Calprotectinkonzentration und der Angabe der Packyears ( $p=0,382$ ).

	Median				
	Nie-Raucher (n=34)	Aktive Raucher (n=6)	Ex-Raucher (n=22)	Aktive Raucher vs. Ex-Raucher	Aktive Raucher vs. Nie-Raucher
Calprotectin (µg/g)	41,5 [19; 238]	32,5 [19; 139]	51,5 [19; 200]	$p=0,262$	$p=0,615$
ESS (mmol/g)	5,02 [0,51; 141,66]	46,36 [2,54; 77,61]	3,52 [0,2; 584,48]	$p=0,198$	$p=0,120$
PROPS (mmol/g)	1,17 [0,07; 43,42]	12,02 [0,7; 27,53]	1,35 [0,03; 276,87]	$p=0,179$	$p=0,096$
BUTS (mmol/g)	0,5 [0,02; 24,46]	5,78 [0,47; 12,58]	0,7 [0,01; 102,18]	$p=0,198$	$p=0,272$
IBUTS (mmol/g)	0,17 [0,01; 4,87]	1,62 [0,08; 2,69]	0,19 [0,01; 19,43]	$p=0,218$	$p=0,120$
VALS (mmol/g)	0,16 [0,02; 5,27]	1,52 [0,14; 2,56]	0,28 [0,0; 21,12]	$p=0,263$	$p=0,218$
IVALS (mmol/g)	0,16 [0,0; 8,67]	2,08 [0,01; 4,02]	0,19 [0,0; 30,98]	$p=0,556$	$p=0,315$
BUTS (%)	9,75 [1,5; 18,8]	9,5 [4,9; 14,4]	10,2 [1,0; 18,3]	$p=0,595$	$p=0,622$

Tabelle 4.8: Fäkalen Calprotectinkonzentration und SCFA-Konzentrationen nach Raucherstatus

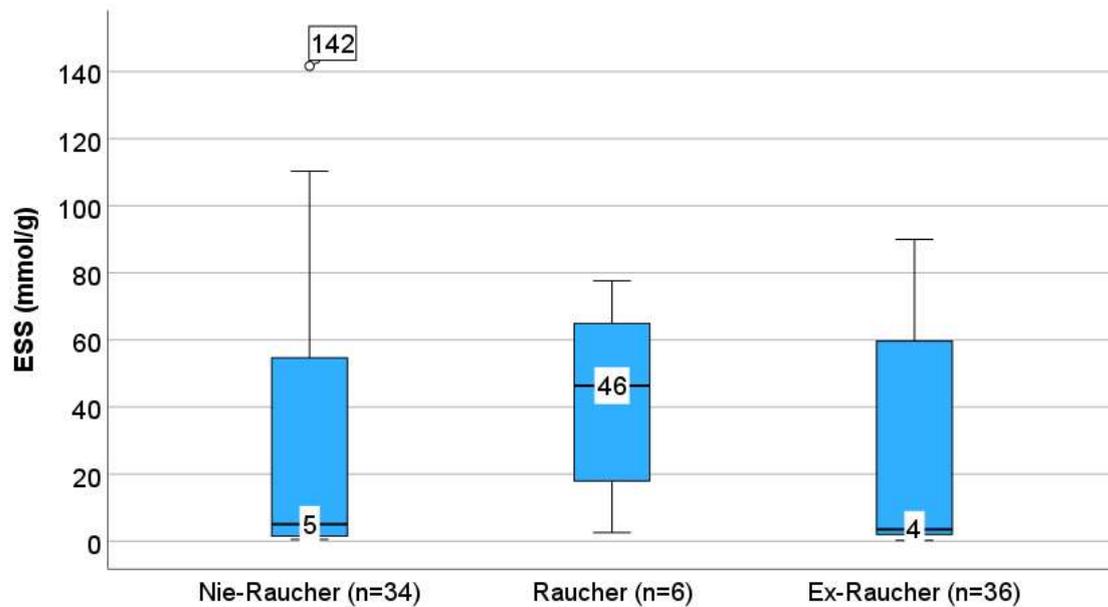


Abbildung 4.14: Unterschied der SCFA-Konzentrationen in Abhängigkeit der Raucheranamnese am Beispiel von Essigsäure.

Legende: Die SCFA-Konzentration in Abhängigkeit der Raucheranamnese am Beispiel von Essigsäure als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum. Ausreißer in der Gruppe der Ex-Raucher (584 mg) zur besseren Visualisierung nicht dargestellt

Links: Nie-Raucher, Median=5,02, Min.=0,51, Max.: 141,66, IQR=53,32

Mitte: Raucher, Median=46,35, Min=2,54, Max.=77,61, IQR=54,03

Rechts: Ex-Raucher, Median=3,51, Min.=0,2, Max.=548,48, IQR=57,9

Die Calprotectinkonzentrationen korrelierten positiv mit dem Alter ( $p=0,027$ ) und der Krankheitsdauer ( $p=0,015$ ).

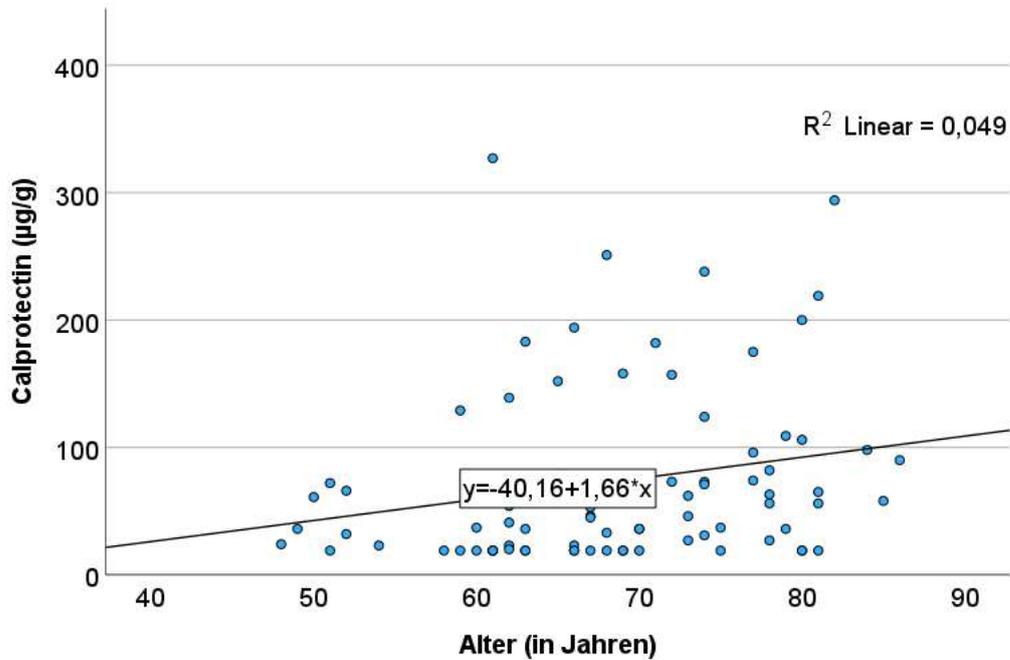


Abbildung 4.15: Zusammenhang zwischen Calprotectinkonzentration und Alter

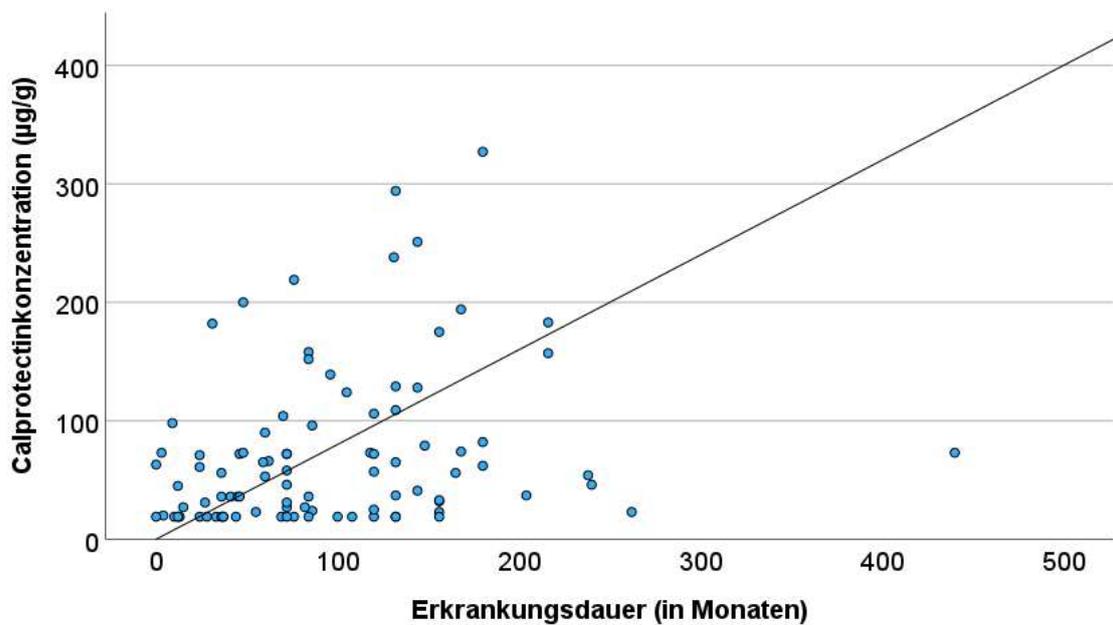


Abbildung 4.16: Zusammenhang zwischen Calprotectinkonzentration und Erkrankungsdauer

Es gab keine Korrelation zwischen der Calprotectinkonzentration und den individuellen SCFA-Konzentrationen (s. Tabelle 4.9).

n=93	Median	Calprotectin
ESS (mmol/g)	5,9150 [0,2; 1334,65]	p=0,150
PROPS (mmol/g)	1,5 [0,03; 393,89]	p=0,135
BUTS (mmol/g)	0,77 [0,01; 652,93]	p=0,420
IBUTS (mmol/g)	0,33 [0,01; 36,86]	p=0,650
VALS (mmol/g)	0,28 [0,0; 51,05]	p=0,584
IVALS (mmol/g)	0,27 [0,0; 54,22]	p=0,677
ANTBUTS (%)	10,9 [1,0; 26,6]	p=0,159

Tabelle 4.9: Mediane SCFA-Konzentrationen in Korrelation mit der Calprotectinkonzentration

Die medianen Calprotectinkonzentrationen sowie SCFA-Konzentrationen waren bei Patienten nach einer Appendektomie niedriger. Signifikant war dieses Ergebnis für die Calprotectinkonzentration ( $p=0,043$ ) jedoch ohne Signifikanz für die SCFA-Konzentration (s. Tabelle 4.10).

	Median		
	Appendektomie n=41	Keine Appendektomie n=52	Gesamt (n=93)
Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ )	46 [19; 238]	59,5 [19; 327]	p=0,043
ESS (mmol/g)	2,86 [0,2; 1334,65]	8,17 [0,38; 110,28]	p=0,092
PROPS (mmol/g)	0,91 [0,03; 393,89]	2,19 [0,05; 48,71]	p=0,097
BUTS (mmol/g)	0,67 [0,01; 652,93]	1,22 [0,02; 41,92]	p=0,127
IBUTS (mmol/g)	0,1 [0,01; 36,86]	0,52 [0,02; 7,28]	p=0,086
VALS (mmol/g)	0,14 [0,0; 51,05]	0,32 [0,02; 5,09]	p=0,061
IVALS (mmol/g)	0,11 [0,0; 54,22]	0,69 [0,0; 11,52]	p=0,119
BUTS (%)	11,9 [1,0; 26,6]	10,5 [1,1; 23,2]	p=0,327

Tabelle 4.10: Fäkale Calprotectin- und SCFA-Konzentrationen mit und ohne Appendektomie sowie Gesamtkohorte

Bezüglich der dopaminergen Therapie gab es keine Korrelation von Calprotectinkonzentration und der LEDD ( $p=0,120$ ).

Des Weiteren wurde bei allen Probanden die Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAID) und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erhoben. Auf PPI griffen 14 Probanden regelmäßig und 18 Probanden bei Bedarf zurück. NSAID wurde von einem Probanden regelmäßig und von 30 Probanden bei Bedarf eingenommen. Die Einnahme von PPI ( $p=0,136$ ) zeigte ebenso wie die Einnahme von NSAID ( $p=0,429$ ) keinen Einfluss auf die Calprotectinkonzentrationen.

10 der Probanden gaben an in den 6 Wochen vor Einschluss in die Studie ein Antibiotikum eingenommen zu haben. Dies hatte keinen Einfluss auf die Calprotectinkonzentration ( $p=0,922$ ).

#### 4.4 NOD2-Rezeptor-Varianten und fäkales Calprotectin

Bei Vorliegen der NOD2-Risikovariante R702W lagen 70,58% der gemessenen fäkalen Calprotectinkonzentrationen über dem Referenzwert von 50 µg/g und bei Vorliegen der NOD2-Risikovariante G908R lagen 80% der fäkalen Calprotectinkonzentrationen über dem Referenzwert. Dies erwies sich ohne statistische Signifikanz ( $p=0,237$ ). Wenn NOD2 als Wildtyp vorlag, lag die Calprotectinkonzentration in 50% der Fälle unterhalb des Referenzwerts.

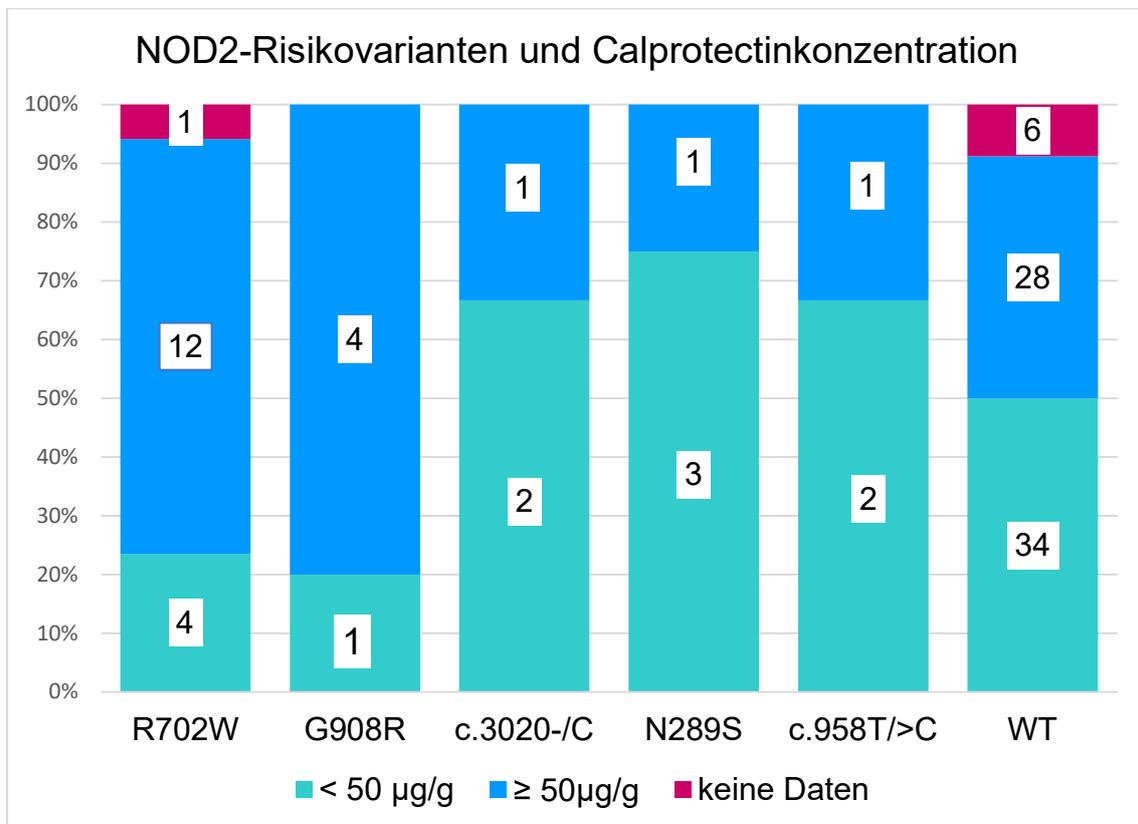


Abbildung 4.17: NOD2-Varianten nach Calprotectinkonzentration

Legende: Absolute Häufigkeit der NOD2-Varianten und des Wildtyps in Korrelation der Calprotectinkonzentration < 50 µg/g, ≥ 50 µg/g und ohne Calprotectinwerte. Zur besseren Darstellbarkeit auf 100% skaliert.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorhandensein von NOD2-Risikovarianten bei IPS-Patienten und in diesem Zusammenhang klinische sowie labordiagnostische Entzündungsmarker untersucht. In der Studienkohorte wurde eine deutlich erhöhte Häufigkeit von heterogenen NOD2-Risikovarianten im Vergleich zur in der Literatur berichteten Häufigkeit bei gesunden Kollektiven nachgewiesen [57]. Bei IPS-Patienten mit NOD2-Risikovariante waren die Calprotectinkonzentrationen deskriptiv höher und die SCFA-Konzentrationen deskriptiv niedriger, allerdings jeweils ohne statistische Signifikanz. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den fäkalen SCFA-Konzentrationen zwischen den weiblichen und männlichen Probanden. Die Calprotectinkonzentrationen war im Geschlechtervergleich ohne signifikanten Unterschied.

### **5.2 Diskussion Material und Methodik**

Die Rücklaufraten der angeforderten Stuhlproben (welche die Probanden zu Hause entnehmen mussten) für die entsprechenden laborchemischen Untersuchungen war sehr gut (93%), was durch die einmalige Erhebung sicherlich begünstigt wurde, da der Aufwand für die Probanden auf ein Minimum reduziert werden konnte. Es wurden weitestgehend eigenständige sowie mobile IPS-Patienten in die Studie eingeschlossen, um die Möglichkeit zur selbstständigen Entnahme der Stuhlproben zu erhöhen und damit eine hohe Rücklaufquote zu erreichen. Lediglich 7 der 100 Probanden gaben kein Material zur Untersuchung des Stuhls ab.

Die epidemiologischen Merkmale unserer Kohorte wiesen keine Besonderheiten auf. Alter, Geschlecht und Raucheranamnese verteilten sich erwartungsgemäß.

In westlichen Populationen sind Männer etwas häufiger vom idiopathischen Parkinsonsyndrom betroffen als Frauen mit einem Faktor von etwa 1,46 [110]. Dies spiegelte sich auch in unserer Studienkohorte wider.

Die Erfassung klinischer Daten erfolgte über standardisierte Fragebögen sowie etablierte klinische Skalen und stellte somit ein valides Verfahren dar. Die Daten wurden am Tag des Studieneinschlusses erhoben. Die Erhebung erfolgte bei 88 Probanden durch die gleiche Person. 5 Probanden wurden durch einen Facharzt für Neurologie befragt

und untersucht. 7 weitere Probanden wurden durch eine Assistenzärztin der Klinik für Neurologie erhoben. Geringe Abweichungen in der Befragung sind somit nicht auszuschließen. Aufgrund der Standardisierung der Fragebögen wurden mögliche untersucherbedingte Einflussfaktoren auf ein Minimum reduziert.

Die klinischen Fragebögen in einem persönlichen Gespräch zu erheben, erwies sich aufgrund von Rückfragen der Probanden zu einzelnen Fragen als richtig. Eine anonyme Evaluation hätte zu Fehlinterpretationen führen können und zur Verzerrung der Ergebnisse durch subjektive Interpretation. Zudem war eine klinische Untersuchung der Probanden zur fachlichen Einschätzung motorischer Defizite z. B. im Rahmen der Erhebung des UPDRS obligat.

Alle teilnehmenden Probanden der Studie erhielten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine dopaminerge Therapie. Bestimmte Medikamente wie COMT-Inhibitoren können das Darmmikrobiom beeinflussen [19,46,89,101]. Schwiertz et al. fanden keinen Einfluss von Entacapone oder Levodopa auf die fäkale Calprotectinkonzentration [91].

Ein Einfluss der dopaminergen Therapie in ihrer ganzen Vielfalt der unterschiedlichen Präparate auf die Calprotectin- und SCFA-Konzentrationen kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Ebenso ist zu berücksichtigen, dass ein kleiner Teil der Kohorte (zum Teil bedarfsweise) auf nichtsteroidale Antirheumatika und Protonenpumpeninhibitoren zurückgriff. Diese beiden Medikamente können prinzipiell einen Einfluss auf die Calprotectinkonzentration im Stuhl haben [85,86].

Neben den bereits genannten Medikamenten beeinflusst auch die individuelle Ernährungsform das Darmmikrobiom. Chicco et al. konnten bei CED-Patienten einen Einfluss der Ernährung auf inflammatorische Marker finden [20]. Ebenso soll eine vegetarische Ernährungsweise einen Einfluss auf eine größere Vielfalt des Mikrobioms haben und zu einer höheren Konzentration von SCFA führen [100].

Die NOD2-Rezeptor-Analyse wurde durch das gastroenterologische Labor der Klinik für Innere Medizin II - Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar, Deutschland durchgeführt. Die hierbei beteiligten Mitarbeiter erhielten pseudonymisierte Proben ohne klinische Angaben zu den jeweiligen Patienten. Eine Verblindung war somit gegeben. Es wurde ein bereits etabliertes Verfahren zur allelischen Diskriminierung angewendet und kein neues Sequenzierungsverfahren entwickelt.

Die Untersuchung der Stuhlproben stellt ebenso ein etabliertes nicht invasives Verfahren zur Erlangung von Kenntnissen über Vorgänge im Darm dar. Calprotectin als

Aktivitätsmarker intestinaler inflammatorischer Prozesse stellt die bestmögliche und einfachste Form einer nicht-invasiven Untersuchung auf das Vorliegen einer intestinalen Inflammation dar.

Die Analyse der Stuhlproben erfolgte durch eine wissenschaftliche Kooperation mit dem MVZ Institut für Mikroökologie GmbH in Herborn, Deutschland. Hier kam eine etablierte Analyse zur Bestimmung der fäkalen Calprotectinkonzentration und der fäkalen SCFA-Konzentrationen zum Einsatz.

Auch hier erhielten die involvierten Mitarbeiter lediglich eine pseudonymisierte Probe ohne klinische Angaben zu den jeweiligen Probanden.

### 5.3 Diskussion der Ergebnisse

Ein Hauptergebnis dieser Arbeit ist die überraschend hohe Häufigkeit von 32% an Trägern von NOD2-Risikovarianten unter den untersuchten Patienten mit IPS. Im Vergleich zur in der Literatur berichteten Häufigkeit bei gesunden Kollektiven [57] zeigte die von uns untersuchte Kohorte eine erhöhte Prävalenz von Risikovarianten des NOD2-Gens.

NOD2-Status	Prozentualer Anteil [%] der ExAC-Datenbank	Prozentualer Anteil [%] Studienkollektiv
WT	88,5	68
R702W	4,8	17
G908R	1,4	4,5
c.3020-/C	2,2	3,5
N289S	0,7	4
c.958T>C	2,4	3

Tabelle 5.1: Vergleich der Prävalenz NOD2-Varianten des Studienkollektivs mit der Prävalenz in der ExAC-Datenbank [57]

IPS-Patienten mit NOD2-Risikovarianten zeigten im Vergleich zu NOD2-Wildtyp IPS-Patienten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht, motorische Subtypen oder andere der untersuchten klinischen Parameter. Deskriptiv waren bei den IPS-Patienten mit NOD2-Risikovariante die fäkalen Calprotectinkonzentrationen höher ( $p=0,237$ ) und die SCFA-Konzentrationen niedriger (ESS  $p=0,444$ , PROPS  $p=0,544$ ,

BUT  $p=0,417$ , IBUTS  $p=0,374$ , VALS  $p=0,448$ , IVALS  $p=0,269$ ). Diese Ergebnisse waren nicht signifikant. Eine entsprechende Veränderung von Calprotectin und der SCFA passt zu dem bekannten Befund, dass NOD2-Risikovarianten mit einer höheren intestinalen Permeabilität und Inflammation assoziiert sind [29,93]. Es besteht die Möglichkeit, dass unsere Kohorte zu klein war, um eine Signifikanz bzgl. der Assoziation zwischen NOD2-Risikovarianten und Calprotectin und SCFA nachzuweisen. Außerdem ist davon auszugehen, dass eine NOD2-Risikovariante nicht den einen, sondern einen von mehreren, zum Teil noch unbekanntem, prädisponierenden Faktoren für eine intestinale Inflammation und das Auftreten eines IPS darstellt. Da das IPS bereits per se mit einer intestinalen Inflammation assoziiert ist, könnte im Verlauf der Parkinsonerkrankung die gesamte (subklinische) intestinale Inflammation den Unterschied in der Ausprägung der entzündlichen Prozesse zwischen Trägern einer NOD2-Risikovariante und Trägern des NOD2-Wildtyps verwässern.

Die mittlere fäkale Calprotectinkonzentration war mit  $53 \mu\text{g/g}$  im Vergleich zum Referenzbereich ( $< 50 \mu\text{g/g}$ ) leicht erhöht. Dies zeigen auch andere Studien, die erhöhte Marker für inflammatorische Prozesse im Darm bei Parkinsonpatienten nachweisen konnten [50,91].

Bislang existiert kein allgemeingültiger Referenzbereich für SCFA, sodass nicht von „zu hohen“ oder „zu niedrigen“ Werten gesprochen werden kann. Allerdings zeigten die Befunde an unserer Kohorte, dass diese viel niedrigere fäkale SCFA-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Kohorten (historische Kohorte) aufwies [16,51].

Calprotectin selbst korrelierte in unserer Studie mit der Krankheitsdauer und dem Alter der IPS-Patienten. Während bekannt ist, dass ältere Menschen höhere fäkale Calprotectinkonzentrationen aufweisen [77], ist die Korrelation zwischen Calprotectinkonzentrationen und der Krankheitsdauer interessant, da die Krankheitsdauer bei unserem Kollektiv nicht mit dem Alter korrelierte. Unabhängig davon korrelierte Calprotectin mit dem CSS, was einen Zusammenhang zwischen intestinaler Inflammation und nicht-motorischen Parkinson-Symptomen nahelegen könnte. Die Korrelation der SCFA untereinander lässt sich auf die verwandte Synthesewege zurückführen.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der SCFA-Konzentrationen zwischen männlichen und weiblichen Probanden ohne signifikanten Unterschied für die Calprotectinkonzentration. Wie bereits diskutiert, könnten geschlechtsspezifische Faktoren auf das Darmmikrobiom, Entzündungen und SCFA-Synthese haben [44]. Bei den weiblichen Probanden waren die Calprotectinkonzentrationen im Median höher und die SCFA-Konzentrationen im Median niedriger als bei den männlichen Probanden. Diese

Konstellation lässt eine ausgeprägtere Inflammation bei weiblichen IPS-Patientinnen vermuten. Dies ist ein weiterer interessanter Aspekt. Wenn die fäkalen SCFA-Konzentrationen ebenso wie die IPS-Ätiologie durch eine Dysbiose, Entzündung und SCNA-Fehlfaltung beeinflusst werden, könnten niedrigere SCFA-Konzentrationen mit einem höheren IPS-Risiko verbunden sein (da IPS-Patienten niedrigere fäkale SCFA-Konzentrationen ausweisen) [101].

Frauen sollten in diesem Fall häufiger an einem IPS erkranken als Männer, da sie in unserer Studie niedrigere fäkale SCFA-Konzentrationen aufwiesen. Es sei denn, Frauen besitzen einen unabhängigen Mechanismus („Schutzfaktor“) gegen IPS bzw. Neurodegeneration. Dies könnte entweder Östrogen sein, von dem bekannt ist, dass es neuroprotektive Wirkungen besitzt [38] oder ein anderer Faktor, der noch nicht identifiziert wurde. Immerhin zeigen epidemiologische Daten, dass Männer etwas häufiger von IPS betroffen sind als Frauen [15].

Wenn fäkale SCFA-Konzentrationen (und als möglicher Ausgangspunkt das Darmmikrobiom) nicht an der IPS-Ätiologie beteiligt sind, würde dies für die Theorie sprechen, dass das veränderte Darmmikrobiom bei IPS lediglich eine Folge von nicht-motorischen IPS-Symptomen wie Obstipation sein könnte. In diesem Fall wären höhere CSS-Werte bei IPS-Frauen zu erwarten – was in unserem Kollektiv nicht der Fall war. Daher sollte diskutiert werden, ob Darmentzündungen (einschließlich NOD2-Risikoallelen) in der männlichen Subpopulation von IPS eine größere Rolle spielen.

Das Lebenszeitrisiko für die Erforderlichkeit einer Appendektomie wird auf 7-8% geschätzt [96,97]. Dennoch war mit 42% bei auffallend vielen Patienten eine Appendektomie in der Anamnese zu finden. Die Appendektomie stellt in der Parkinsonforschung ein viel diskutiertes Thema dar. In unserer Studie hatte die Appendektomie keinen Einfluss auf die klinischen Scores. Es fiel jedoch auf, dass die fäkalen Calprotectinkonzentrationen nach Appendektomie signifikant niedriger waren, während die SCFA-Konzentrationen keinen Unterschied zeigten. Zudem ist es auffallend, dass die Quote an Appendektomien in unserer Kohorte höher ist als in anderen [24,55].

Die Appendektomie in Zusammenhang mit dem IPS wird kontrovers diskutiert.

Eine Studie aus Japan fand heraus, dass eine Veränderung des Darmmikrobioms nach Appendektomie entsteht. Sie fanden bei IPS-Patienten signifikant mehr Bakterien aus der Familie der Enterobacteriaceae. Nach Meinung der Autoren induzieren die Enterobacteriaceae die Entstehung von nicht löslichem  $\alpha$ -Synuclein im Darm und im Blinddarm werden Aggregate von alpha-Synuclein deponiert [73]. Nach der Appendektomie verändert sich die Zusammensetzung des Darmmikrobioms. Diese Veränderung des

Darmmikrobioms könnte Einfluss auf die Entstehung des IPS nehmen, sodass die Appendektomie die initiale Veränderung sein könnte.

Eine Arbeit von Killinger et al. kam zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit einer Appendektomie in der Geschichte die Inzidenz und Prävalenz des IPS geringer war. Hier folgern die Autoren, dass die Appendektomie einen protektiven Faktor darstellen könnte [58].

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse der beiden Arbeiten, bleibt unklar, welchen Einfluss eine Appendektomie auf das IPS bzw. dessen Entstehung haben könnte. Die Veränderung des Darmmikrobioms könnte hierbei der Schlüssel sein. Jedoch ist kürzlich eine weitere Arbeit erschienen, die keinen Effekt einer Appendektomie auf die Entwicklung einer Parkinsonerkrankung nachweisen konnte [55,65].

Wenn man sich die nicht-motorischen Symptome, allem voran die GI-Symptome ansieht, welche bereits vor der Diagnose des IPS auftreten können, wäre es ebenso möglich, dass diese Symptome bei einzelnen Patienten als Appendizitis fehlgedeutet wurden und nachfolgend eine Appendektomie erfolgte. Hier sollten zukünftige Studien anknüpfen, um mögliche weitere Faktoren zu finden, die die widersprüchlichen Ergebnisse der zuvor genannten Studien erklären könnten.

Überraschenderweise fanden wir keine Korrelation zwischen Krankheitsdauer, Alter und UPDRS. Intuitiv wäre eine Assoziation zwischen Krankheitsdauer und UPDRS Werten (Symptomlast) zu erwarten gewesen. Allerdings hängt die berichtete Krankheitsdauer zum einem davon ab, zu welchem Zeitpunkt die Patienten die Symptome wahrnahmen und als störend empfanden (und dann in der Folge die Diagnose gestellt wurde) und zum anderen wird der UPDRS auch von der medikamentösen Therapie beeinflusst.

Der MMSE korrelierte invers und signifikant mit dem Patientenalter ( $p=0,001$ ). Die Korrelation von MMSE und Alter überrascht nicht, da das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für eine dementielle Entwicklung ist.

Die Korrelation zwischen LEDD und der Krankheitsdauer ist ein stimmiges Ergebnis. Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung. Die dopaminerge Therapie hat zum Ziel, das fehlende Dopamin zu ersetzen. Eine kausale Therapie gibt es bisher nicht, sodass unter der Anti-Parkinson-Therapie der neurodegenerative Prozess voranschreitet und weiter dopaminerge Zellen degenerieren. Somit kommt es zu einem zunehmenden Dopaminmangel. Der immer größer werdende Mangel muss durch Anpassung der Substitution und somit durch die steigende Dosierung der Medikamente kompensiert werden. Mit zunehmender Dosierung

der Medikamente steigt die LEDD. Somit entspricht diese Korrelation dem, was bei einer kontinuierlich optimierten Therapie zu erwarten ist.

#### **5.4 Kritische Bewertung der Ergebnisse/Fazit**

Ziel dieser Arbeit war es den Zusammenhang zwischen NOD2-Risikovarianten und klinischen sowie labordiagnostischen Entzündungsmarkern bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein gehäuftes Vorkommen von NOD2-Risikovarianten bei IPS-Patienten. Dieses Ergebnis und die erhöhten Konzentrationen des fäkalen Inflammationsmarker Calprotectin bei IPS-Patienten untermauern die Relevanz einer intestinalen Inflammation in der Pathogenese des idiopathischen Parkinsonsyndroms.

Die Häufigkeit von NOD2-Risikoallelen innerhalb des untersuchten Kollektivs lag mit 32% deutlich höher als die in der Allgemeinbevölkerung angenommene Häufigkeit. Hier wird die Häufigkeit der NOD2-Risikovarianten in der Literatur mit 6-10% [57,68] angegeben. Eine ähnlich hohe Häufigkeit an NOD2-Risikoallelen wie bei dem von uns untersuchten Kollektiv wurden in Studien mit Morbus Crohn-Kollektiven [14,60,68] beschrieben. Die aktuelle Prävalenz von Morbus Crohn liegt bei etwa 3000 von 100.000 [74], etwa 0,3%. In dem von uns untersuchten Kollektiv war nur ein Proband mit der Diagnose eines Morbus Crohn, was 1% entspricht. Eine genetische Verbindung zwischen Morbus Crohn und Morbus Parkinson über ein anderes Gen, LRRK2, ist bekannt [9].

Da in der Kohorte keine Korrelation zwischen dem Vorliegen von NOD2-Risikovarianten und den fäkalen Calprotectinkonzentrationen zu finden war, wäre auch hier die Untersuchung einer größeren Kohorte aussagekräftiger. Es besteht zudem die Möglichkeit, dass das gehäufte Vorkommen von NOD2-Risikoallelen in unserer Kohorte ein unabhängiges Merkmal ist und nicht direkt mit erhöhten Inflammationsmarkern in Verbindung steht. In Bezug auf die Bedeutung der fäkalen Inflammationsmarker beim IPS ist es ratsam, in einer größeren Kohorte weitere Einflussfaktoren wie Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und NSAID auszuschließen, um so noch validere Daten zu gewinnen. Die Zusammensetzung des Darmmikrobioms bei Vorliegen einer NOD2-Risikovariante bei IPS-Patienten zu untersuchen wäre ein weiterer Ansatzpunkt, um Einflussfaktoren zu erfassen.

Die Bedeutung des NOD2-Gens wird beim idiopathischen Parkinsonsyndrom kontrovers diskutiert. Während im Mausmodell eine Förderung der dopaminergen Neurodegeneration durch NOD2 gezeigt wurde [18], fand eine chinesische Studie ein NOD2-Risikoallel, welches das Risiko an einem IPS zu erkranken, erhöht [66]. Eine andere Studie (genetisch-epidemiologische Assoziationsstudie/Fall-Kontroll-Studie) fand keine Assoziation zwischen NOD2 und dem IPS, obwohl die Möglichkeit einer pathophysiologischen Relevanz nicht ausgeschlossen werden konnte [4].

Die vorliegende Studie zeigt, dass das Gen NOD2 zumindest bei einer Subpopulation der IPS-Patienten eine Rolle, für die bei IPS-Patienten häufig zu findende *silent inflammation* im Darm darstellen könnte.

Zukünftige Studien sollten auch regionale Unterschiede berücksichtigen und männliche und weibliche Subpopulationen mit idiopathischem Parkinsonsyndrom getrennt untersuchen.

Ob das Vorliegen von NOD2-Risikovarianten einen Faktor in der Pathogenese des IPS darstellt, muss in weiteren Studien untersucht werden. Ebenso müssen weitere Untersuchungen klären, ob und inwieweit NOD2-Risikovarianten mit dem Ausmaß der intestinalen Inflammation in Verbindung stehen und welchen Einfluss das Darmmikrobiom in diesem Zusammenhang spielt. Die Häufigkeit der NOD2-Risikovariante, die sich bei dem von uns untersuchten Kollektiv zeigte, weist zusammen mit anderen Daten zur intestinalen Inflammation beim IPS jedoch darauf hin, dass diese Fragestellungen für ein besseres Verständnis der Pathogenese des IPS relevant sein können und hilft so bei der Hypothesengenerierung und -überprüfung in zukünftigen Studien. Schließlich werfen unsere Daten die Frage auf, ob es einen Subtyp des IPS geben könnte, bei dem die Vulnerabilität an einem IPS zu erkranken oder die klinische Ausprägung des IPS, durch das Vorhandensein von NOD2-Risikovarianten moduliert wird.

## 6 Verzeichnisse

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

BUTS	Butyrat
CCI	Cleveland-Clinic-Incontinence Scale
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CRP	c-reaktives Protein
CSS	Constipation Scoring System
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESS	Essigsäure
IBUTS/ISOBUTS	Isobutytrat
IL	Interleukin
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
IVALS	Isovalerat
LEDD	Levodopa equivalent doses
LRRK	Leucin-rich repeat kinase
MMST	Mini-Mental-State Examination
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NMDA	N-methyl-D-aspartat-Rezeptor
NMSQ	Non-motor-symptoms-questionnaire
NSAID	Nicht-steroidale-Antirheumatiker
NOD	Nucleotide Binding Oligomerisation Domain Containing
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Parkinson's disease
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PROPS	Propionat
PY	Packyears
SCFA	short-chained fatty acid(s)
SCNA	$\alpha$ -Synuclein
SW	Shapiro Wilk Test
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor

u. a.	Unter anderem
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VALS	Valerat
WT	Wildtyp
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2.1: The Microbiota-Gut-Brain Axis.....	11
Abbildung 2.2: Rolle von NOD2 bei Morbus Crohn.....	14
Abbildung 4.1: Altersverteilung nach Geschlecht.....	28
Abbildung 4.2: Erkrankungsalter nach Geschlecht.....	29
Abbildung 4.3: Erkrankungsdauer in Monaten nach Geschlecht.....	30
Abbildung 4.4: Verteilung der motorischen Subtypen der Kohorte.....	31
Abbildung 4.5: LEDD der Kohorte.....	34
Abbildung 4.6: Geschlechterbezogene LEDD.....	35
Abbildung 4.7: Verteilung der erreichten Punktwerte im CSS.....	36
Abbildung 4.8: Verteilung der NMSQ-Punktezahl.....	37
Abbildung 4.9: Punktezahl Mini-Mental-Status-Test.....	38
Abbildung 4.10: Verteilung der NOD2-Analysen.....	39
Abbildung 4.11: Verteilungsmuster NOD2-Wildtyp und NOD2-Risikovarianten .....	40
Abbildung 4.12: Fäkale Calprotectinkonzentration aufgeteilt nach weiblichem und männlichem Geschlecht.....	42
Abbildung 4.13: Verteilung der Calprotectinkonzentrationen der Gesamtkohorte .....	43
Abbildung 4.14: Unterschied der SCFA-Konzentrationen in Abhängigkeit der Rau- cheranamnese am Beispiel von Essigsäure.....	46
Abbildung 4.15: Zusammenhang zwischen Calprotectinkonzentration und Alter .....	47
Abbildung 4.16: Zusammenhang zwischen Calprotectinkonzentration und Erkrän- kungsdauer.....	47
Abbildung 4.17 NOD2-Varianten nach Calprotectinkonzentration.....	
.....50	

### 6.3 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2.1:	Übersicht nicht-motorischer Symptome bei IPS..... 12
Tabelle 2.2:	Kurzkettige Fettsäuren..... 16
Tabelle 3.1:	Parkinsonmedikamente und Umrechnungsfaktor zur Bestimmung der LEDD..... 24 - 26
Tabelle 4.1:	Ergebnisse UPDRS I-III..... 32
Tabelle 4.2:	Gastrointestinale Vorerkrankungen und Ernährungsgewohnheiten ..... 33
Tabelle 4.3:	Geschlechtsbezogene Mutationsverteilung..... 40
Tabelle 4.4:	Mediane Calprotectinwerte verbunden mit dem NOD2-Status ..... 41
Tabelle 4.5:	Mediane fäkale Calprotectin- und SCFA-Konzentrationen... 41
Tabelle 4.6:	Fäkale Calprotectin- und SCFA-Konzentrationen aufgeteilt nach weiblichen und männlichen Probanden..... 42
Tabelle 4.7:	Fäkale Calprotectin- und SCFA-Konzentration mit und ohne NOD2-Variante sowie Gesamtkohorte..... 44
Tabelle 4.8:	Fäkale Calprotectinkonzentration und SCFA-Konzentrationen nach Raucherstatus..... 45
Tabelle 4.9:	Mediane SCFA-Konzentrationen in Korrelation mit der Calprotec- tinkonzentration..... 48
Tabelle 4.10:	Fäkale Calprotectin- und SCFA-Konzentrationen mit und ohne Ap- pendektomie sowie Gesamtkohorte..... 48
Tabelle 5.1:	Vergleich der Prävalenz NOD2-Varianten des Studienkollektivs mit der Prävalenz in der ExAC-Datenbank..... 53

## 6.4 Literaturverzeichnis

1. Abdelnaby H, Ndiaye N, D'Amico F, Fouad A, Hassan S, Elshafey A, Al Hashash W, Faisal M, Alshamali Y, Al-Taweel T, Peyrin-Biroulet L (2021) NOD2/CARD15 polymorphisms (P268S, IVS8<sup>+158</sup>, G908R, L1007fs, R702W) among Kuwaiti patients with Crohn's disease: A case-control study. *Saudi J Gastroenterol* 27:249
2. Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD (1996) A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum* 39:681–685
3. Alvarez-Fischer D, Deuschl G, Oertel WH, Poewe W, Balint B, Bartsch T, Berg D, Boesch S, Bürk K, Djamshidian A (2020) Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. 2. überarbeitete Auflage edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
4. Appenzeller S, Thier S, Papengut F, Klein C, Hagenah J, Kasten M, Berg D, Srujijes K, Gasser T, Schreiber S, Deuschl G, Kuhlenbäumer G (2012) No association between *NOD2* variants and Parkinson's disease: Letters: New Observations. *Mov Disord* 27:1191–1192
5. Bae JR, Lee BD (2015) Function and dysfunction of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2): Parkinson's disease and beyond. *BMB Rep* 48:243–248
6. Borghammer P (2018) How does parkinson's disease begin? Perspectives on neuro-anatomical pathways, prions, and histology: Where Does Parkinson's Disease Begin? *Mov Disord* 33:48–57
7. Borghammer P, Van Den Berge N (2019) Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Park Dis* 9:S281–S295
8. Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K (2006) Gastric  $\alpha$ -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 396:67–72
9. Brudek T (2019) Inflammatory Bowel Diseases and Parkinson's Disease. *J Park Dis* 9:S331–S344
10. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, Pontone S, Severi C (2019) Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol* 25:2706–2719
11. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C (2015) The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 28:203–209
12. Caruso R, Warner N, Inohara N, Núñez G (2014) NOD1 and NOD2: Signaling, Host Defense, and Inflammatory Disease. *Immunity* 41:898–908
13. Caspani G, Kennedy S, Foster JA, Swann J (2019) Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microb Cell Graz Austria* 6:454–481

14. Cavanaugh J (2006) NOD2: Ethnic and geographic differences. *World J Gastroenterol* 12:3673
15. Cerri S, Mus L, Blandini F (2019) Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Park Dis* 9:501–515
16. Chai L, Luo Q, Cai K, Wang K, Xu B (2021) Reduced fecal short-chain fatty acids levels and the relationship with gut microbiota in IgA nephropathy. *BMC Nephrol* 22:209
17. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW (2006) International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study: Nonmotor Symptoms and PD. *Mov Disord* 21:916–923
18. Cheng L, Chen L, Wei X, Wang Y, Ren Z, Zeng S, Zhang X, Wen H, Gao C, Liu H (2018) NOD2 promotes dopaminergic degeneration regulated by NADPH oxidase 2 in 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation* 15:243
19. Chiang H-L, Lin C-H (2019) Altered Gut Microbiome and Intestinal Pathology in Parkinson's Disease. *J Mov Disord* 12:67–83
20. Chicco F, Magri S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F, Tumbarello F, Urru E, Melis A, Casula L, Fantini MC, Usai P (2021) Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis* 27:1–9
21. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, Thom VM, Nash KJE, Elhamoui H, Milligan R, Patel AS, Tsivos DV, Wing T, Phillips E, Kellman SM, Shackleton HL, Singleton GF, Neale BE, Watton ME, Cullum S (2016) Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*
22. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cussotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 99:1877–2013
23. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJP, Mascheretti S, Sanderson J, Forbes A, Mansfield J, Schreiber S, Lewis CM, Mathew CG (2002) The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 122:867–874
24. Dahbour SS, Subuh A, Haddad R, Al-Samardali T, Dahbour A (2021) The role of appendectomy in the development of Parkinson's disease: a retrospective study in a teaching hospital in Jordan. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 57:94

25. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K (2019) The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16:461–478
26. De Vadder F, Grasset E, Mannerås Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, Bäckhed F (2018) Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc Natl Acad Sci* 115:6458–6463
27. Derkinderen P, Neunlist M (2018) Crohn’s and Parkinson disease: is LRRK2 lurking around the corner? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15:330–331
28. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen J-M, Neunlist M, Derkinderen P (2013) Colonic inflammation in Parkinson’s disease. *Neurobiol Dis* 50:42–48
29. D’Inca R, Annese V, Di Leo V, Latiano A, Quaino V, Abazia C, Vettorato MG, Sturniolo GC (2006) Increased intestinal permeability and NOD2 variants in familial and sporadic Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 23:1455–1461
30. Dodiya HB, Forsyth CB, Voigt RM, Engen PA, Patel J, Shaikh M, Green SJ, Naqib A, Roy A, Kordower JH, Pahan K, Shannon KM, Keshavarzian A (2020) Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson’s disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson’s disease. *Neurobiol Dis* 135:104352
31. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O’Connell TM, Bunger MK, Bultman SJ (2011) The Microbiome and Butyrate Regulate Energy Metabolism and Autophagy in the Mammalian Colon. *Cell Metab* 13:517–526
32. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JPA (2004) Differential Effects of NOD2 Variants on Crohn’s Disease Risk and Phenotype in Diverse Populations: A Metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 99:2393–2404
33. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mahlakoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M (2015) Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 18:965–977
34. Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee (1987) The Unified Parkinson’s Disease Rating Scale. URL: <https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Task-Force-Papers/unified.pdf>
35. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) “Mini-mental state”. *J Psychiatr Res* 12:189–198
36. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, Estes JD, Dodiya HB, Keshavarzian A (2011) Increased Intestinal Permeability Correlates with Sigmoid Mucosa alpha-Synuclein Staining and Endotoxin Exposure Markers in Early Parkinson’s Disease. *PLoS ONE* 6:e28032
37. Frahm C, Witte OW (2019) Mikrobiom und neurodegenerative Erkrankungen. *Gastroenterol* 14:166–171

38. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, Lees CW, Balschun T, Lee J, Roberts R, Anderson CA, Bis JC, Bumpstead S, Ellinghaus D, Festen EM, Georges M, Green T, Haritunians T, Jostins L, Latiano A, Mathew CG, Montgomery GW, Prescott NJ, Raychaudhuri S, Rotter JI, Schumm P, Sharma Y, Simms LA, Taylor KD, Whiteman D, Wijmenga C, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Cohen A, Colombel J-F, Cottone M, Stronati L, Denson T, De Vos M, D’Inca R, Dubinsky M, Edwards C, Florin T, Franchimont D, Garry R, Glas J, Van Gossum A, Guthery SL, Halfvarson J, Verspaget HW, Hugot J-P, Karban A, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, Mowat C, Newman W, Panés J, Phillips A, Proctor DD, Regueiro M, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Seibold F, Steinhardt AH, Stokkers PCF, Torkvist L, Kullak-Ublick G, Wilson D, Walters T, Targan SR, Brant SR, Rioux JD, D’Amato M, Weersma RK, Kugathasan S, Griffiths AM, Mansfield JC, Vermeire S, Duerr RH, Silverberg MS, Satsangi J, Schreiber S, Cho JH, Annesse V, Hakonarson H, Daly MJ, Parkes M (2010) Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn’s disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42:1118–1125
39. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H (2013) Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504:446–450
40. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, Labigne A, Thomas G, Philpott DJ, Sansonetti PJ (2003) Nod2 Is a General Sensor of Peptidoglycan through Muramyl Dipeptide (MDP) Detection. *J Biol Chem* 278:8869–8872
41. Green PS, Simpkins JW (2000) Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci* 18:347–358
42. Grimes CL, Ariyananda LDZ, Melnyk JE, O’Shea EK (2012) The Innate Immune Protein Nod2 Binds Directly to MDP, a Bacterial Cell Wall Fragment. *J Am Chem Soc* 134:13535–13537
43. Hacke W, Poeck K, Wick W, Herausgeber (2016) *Neurologie*. 14., überarb. Aufl edition. Springer, Berlin Heidelberg
44. He S, Li H, Yu Z, Zhang F, Liang S, Liu H, Chen H, Lü M (2021) The Gut Microbiome and Sex Hormone-Related Diseases. *Front Microbiol* 12:711137
45. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson’s disease: The inevitability of dementia at 20 years: Twenty Year Sydney Parkinson’s Study. *Mov Disord* 23:837–844
46. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD, Peddada SD, Factor SA, Molho E, Zabetian CP, Knight R, Payami H (2017) Parkinson’s disease and Parkinson’s disease medications have distinct signatures of the gut microbiome: PD, Medications, and Gut Microbiome. *Mov Disord* 32:739–749

47. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, Wang Z-Y, Roybon L, Melki R, Li J-Y (2014) Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol (Berl)* 128:805–820
48. Hopfner F, Künstner A, Müller SH, Künzel S, Zeuner KE, Margraf NG, Deuschl G, Baines JF, Kuhlenbäumer G (2017) Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Res* 1667:41–45
49. Houser MC, Tansey MG (2017) The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson’s disease pathogenesis? *Npj Park Dis* 3:3
50. Houser MC, Chang J, Factor SA, Molho ES, Zabetian CP, Hill-Burns EM, Payami H, Hertzberg VS, Tansey MG (2018) Stool Immune Profiles Evince Gastrointestinal Inflammation in Parkinson’s Disease: Stool Inflammatory Profiles in PD Patients. *Mov Disord* 33:793–804
51. Høverstad T, Fausa O, Bjørneklett A, Bøhmer T (1984) Short-Chain Fatty Acids in the Normal Human Feces. *Scand J Gastroenterol* 19:375–381
52. 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 Psychiatry* 55:181–184
53. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J-P, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O’Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel J-F, Sahbatou M, Thomas G (2001) Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn’s disease. *Nature* 411:599–603
54. Hui KY, Fernandez-Hernandez H, Hu J, Schaffner A, Pankratz N, Hsu N-Y, Chuang L-S, Carmi S, Villaverde N, Li X, Rivas M, Levine AP, Bao X, Labrias PR, Haritunians T, Ruane D, Gettler K, Chen E, Li D, Schiff ER, Pontikos N, Barzilai N, Brant SR, Bressman S, Cheifetz AS, Clark LN, Daly MJ, Desnick RJ, Duerr RH, Katz S, Lencz T, Myers RH, Ostrer H, Ozelius L, Payami H, Peter Y, Rioux JD, Segal AW, Scott WK, Silverberg MS, Vance JM, Ubarretxena-Belandia I, Foroud T, Atzmon G, Pe’er I, Ioannou Y, McGovern DPB, Yue Z, Schadt EE, Cho JH, Peter I (2018) Functional variants in the *LRRK2* gene confer shared effects on risk for Crohn’s disease and Parkinson’s disease. *Sci Transl Med* 10:eaai7795
55. Ishizuka M, Shibuya N, Takagi K, Hachiya H, Tago K, Suda K, Aoki T, Kubota K (2021) Appendectomy Does Not Increase the Risk of Future Emergence of Parkinson’s Disease: A Meta-analysis. *Am Surg* 87:1802–1808
56. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B (2015) Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 48:186–194
57. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, Collins RL, Laricchia KM, Ganna A, Birnbaum DP, Gauthier LD, Brand H, Solomonson M, Watts NA, Rhodes D, Singer-Berk M, England EM, Seaby EG, Kosmicki JA, Walters RK, Tashman K, Farjoun Y, Banks E, Poterba T, Wang A, Seed C, Whiffin

- N, Chong JX, Samocha KE, Pierce-Hoffman E, Zappala Z, O'Donnell-Luria AH, Minikel EV, Weisburd B, Lek M, Ware JS, Vittal C, Armean IM, Bergelson L, Cibulskis K, Connolly KM, Covarrubias M, Donnelly S, Ferreira S, Gabriel S, Gentry J, Gupta N, Jeandet T, Kaplan D, Llanwarne C, Munshi R, Novod S, Petrillo N, Roazen D, Ruano-Rubio V, Saltzman A, Schleicher M, Soto J, Tibbetts K, Tolonen C, Wade G, Talkowski ME, Genome Aggregation Database Consortium, Aguilar Salinas CA, Ahmad T, Albert CM, Ardissino D, Atzmon G, Barnard J, Beaugerie L, Benjamin EJ, Boehnke M, Bonnycastle LL, Bottinger EP, Bowden DW, Bown MJ, Chambers JC, Chan JC, Chasman D, Cho J, Chung MK, Cohen B, Correa A, Dabelea D, Daly MJ, Darbar D, Duggirala R, Dupuis J, Ellinor PT, Elosua R, Erdmann J, Esko T, Färkkilä M, Florez J, Franke A, Getz G, Glaser B, Glatt SJ, Goldstein D, Gonzalez C, Groop L, Haiman C, Hanis C, Harms M, Hiltunen M, Holi MM, Hultman CM, Kallela M, Kaprio J, Kathiresan S, Kim B-J, Kim YJ, Kirov G, Kooner J, Koskinen S, Krumholz HM, Kugathasan S, Kwak SH, Laakso M, Lehtimäki T, Loos RJJ, Lubitz SA, Ma RCW, MacArthur DG, Marrugat J, Mattila KM, McCarroll S, McCarthy MI, McGovern D, McPherson R, Meigs JB, Melander O, Metspalu A, Neale BM, Nilsson PM, O'Donovan MC, Ongur D, Orozco L, Owen MJ, Palmer CNA, Palotie A, Park KS, Pato C, Pulver AE, Rahman N, Remes AM, Rioux JD, Ripatti S, Roden DM, Saleheen D, Salomaa V, Samani NJ, Scharf J, Schunkert H, Shoemaker MB, Sklar P, Soininen H, Sokol H, Spector T, Sullivan PF, Suvisaari J, Tai ES, Teo YY, Tiinamaija T, Tsuang M, Turner D, Tusie-Luna T, Vartiainen E, Vawter MP, Ware JS, Watkins H, Weersma RK, Wessman M, Wilson JG, Xavier RJ, Neale BM, Daly MJ, MacArthur DG (2020) The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* 581:434–443
58. Killinger BA, Madaj Z, Sikora JW, Rey N, Haas AJ, Vepa Y, Lindqvist D, Chen H, Thomas PM, Brundin P, Brundin L, Labrie V (2018) The vermiform appendix impacts the risk of developing Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 10:ear5280
  59. Lema Tomé CM, Tyson T, Rey NL, Grathwohl S, Britschgi M, Brundin P (2013) Inflammation and  $\alpha$ -Synuclein's Prion-like Behavior in Parkinson's Disease—Is There a Link? *Mol Neurobiol* 47:561–574
  60. Lesage S, Zouali H, Cézard J-P, Colombel J-F, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chamaillard M, Jannot A-S, Thomas G, Hugot J-P (2002) CARD15/NOD2 Mutational Analysis and Genotype-Phenotype Correlation in 612 Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Hum Genet* 70:845–857
  61. Levin J, Högen T, Hillmer AS, Bader B, Schmidt F, Kamp F, Kretzschmar HA, Bötzel K, Giese A (2011) Generation of Ferric Iron Links Oxidative Stress to  $\alpha$ -Synuclein Oligomer Formation. *J Park Dis* 1:205–216
  62. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, Jin F, Qin B (2017) Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci* 60:1223–1233
  63. Lin J-C, Lin C-S, Hsu C-W, Lin C-L, Kao C-H (2016) Association Between Parkinson's Disease and Inflammatory Bowel Disease: a Nationwide Taiwanese Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 22:1049–1055

64. Lomax AE, Mawe GM, Sharkey KA (2005) Synaptic facilitation and enhanced neuronal excitability in the submucosal plexus during experimental colitis in guinea-pig: Submucosal neurophysiology during colitis. *J Physiol* 564:863–875
65. Lu H, Shen Q, Xie D, Zhao Q, Xu Y (2020) Lack of association between appendectomy and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 32:2201–2209
66. Ma Q, An X, Li Z, Zhang H, Huang W, Cai L, Hu P, Lin Q, Tzeng C-M (2013) P268S in NOD2 associates with susceptibility to Parkinson's disease in Chinese population. *Behav Brain Funct* 9:19
67. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoc'h K (2017) Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clin Chem Lab Med CCLM* 55:
68. Mathew CG (2004) Genetics of inflammatory bowel disease: progress and prospects. *Hum Mol Genet* 13:161R – 168
69. MetaHIT Consortium (additional members), Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto J-M, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P (2011) Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473:174–180
70. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, Abdi M, Jalalifar S, Karimitabar Z, Teimoori A, Keyvani H, Zamani F, Yousefimashouf R, Karampoor S (2021) Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomed Pharmacother* 139:111661
71. Mulak A (2015) Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 21:10609
72. Müller B, Rasmusson AJ, Just D, Jayarathna S, Moazzami A, Novicic ZK, Cunningham JL (2021) Fecal Short-Chain Fatty Acid Ratios as Related to Gastrointestinal and Depressive Symptoms in Young Adults. *Psychosom Med* 83:693–699
73. Nakahara K, Nakane S, Ishii K, Ikeda T, Ando Y (2023) Gut microbiota of Parkinson's disease in an appendectomy cohort: a preliminary study. *Sci Rep* 13:2210
74. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG (2017) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* 390:2769–2778
75. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar J-P, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH (2001) A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411:603–606

76. Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N (2019) Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Front Med* 6:19
77. Park SY (2020) Age-Related Fecal Calprotectin Concentrations in Healthy Adults. *Korean J Clin Lab Sci* 52:181–187
78. Paxinou E, Chen Q, Weisse M, Giasson BI, Norris EH, Rueter SM, Trojanowski JQ, Lee VM-Y, Ischiropoulos H (2001) Induction of  $\alpha$ -Synuclein Aggregation by Intracellular Nitritative Insult. *J Neurosci* 21:8053–8061
79. Perez L-H, Butler M, Creasey T, Dzink-Fox J, Gounarides J, Petit S, Ropenga A, Ryder N, Smith K, Smith P, Parkinson SJ (2010) Direct Bacterial Killing In Vitro by Recombinant Nod2 Is Compromised by Crohn's Disease-Associated Mutations. *PLoS ONE* 5:e10915
80. Peter I, Dubinsky M, Bressman S, Park A, Lu C, Chen N, Wang A (2018) Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Incidence of Parkinson Disease Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Neurol* 75:939
81. Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE (2014) NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol* 14:9–23
82. Postuma RB, Gagnon J-F, Pelletier A, Montplaisir J (2013) Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: Prodromal Autonomic Changes in Parkinson's. *Mov Disord* 28:597–604
83. Priyadarshini M, Kotlo KU, Dudeja PK, Layden BT (2018) Role of Short Chain Fatty Acid Receptors in Intestinal Physiology and Pathophysiology. Wiley URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c170050>
84. QUIAGEN (2016) DNA purification from blood or body fluids (Spin Protocol). QIAamp® DNA Mini and Blood Mini Handbook, p.26.
85. Rendek Z, Falk M, Grodzinsky E, Wahlin K, Kechagias S, Svernlöv R, Hjortswang H (2016) Effect of oral diclofenac intake on faecal calprotectin. *Scand J Gastroenterol* 51:28–32
86. Rendek Z, Falk M, Grodzinsky E, Kechagias S, Hjortswang H (2023) Oral omeprazole and diclofenac intake is associated with increased faecal calprotectin levels: a randomised open-label clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 35:52–58
87. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet M-F, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK (2016) Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 167:1469-1480.e12
88. Santos PCR dos, Barbieri FA, Orcioli-Silva D, Simieli L, Gobbi LTB (2014) Effects of Physical Activity Levels on Fatigue Perception in Patients with Parkinson's Disease and Neurologically Healthy Individuals. *Health (N Y)* 06:2927–2933
89. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola-Rautio J, Pohja M, Kinnunen E, Murros K, Auvinen P

- (2015) Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 30:350–358
90. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2012) *Prometheus Leratlas der Anatomie*. 3. edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
  91. Schwiertz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Bürmann J, Faßbender K, Schäfer K-H, Unger MM (2018) Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 50:104–107
  92. Secher T, Normand S, Chamaillard M (2013) NOD2 prevents emergence of disease-predisposing microbiota. *Gut Microbes* 4:353–356
  93. Sidiq T, Yoshihama S, Downs I, Kobayashi KS (2016) Nod2: A Critical Regulator of Ileal Microbiota and Crohn's Disease. *Front Immunol* 7:
  94. Sipponen T, Kolho K-L (2015) Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 50:74–80
  95. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, Neunlist M (2010) Short-Chain Fatty Acids Regulate the Enteric Neurons and Control Gastrointestinal Motility in Rats. *Gastroenterology* 138:1772-1782.e4
  96. Stewart B, Khanduri P, McCord C, Ohene-Yeboah M, Uranues S, Vega Rivera F, Mock C (2013) Global disease burden of conditions requiring emergency surgery. *Br J Surg* 101:e9–e22
  97. Stöß C, Nitsche U, Neumann P-A, Kehl V, Wilhelm D, Busse R, Friess H, Nimptsch U (2021) Acute Appendicitis: Trends in Surgical Treatment. *Dtsch Arztebl Int*
  98. Suply E, De Vries P, Soret R, Cossais F, Neunlist M (2012) Butyrate enemas enhance both cholinergic and nitrenergic phenotype of myenteric neurons and neuromuscular transmission in newborn rat colon. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 302:G1373–G1380
  99. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE (2010) Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease: Systematic Review of LED Reporting in PD. *Mov Disord* 25:2649–2653
  100. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, Kahleova H (2019) The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr* 6:47
  101. Unger MM, Spiegel J, Dillmann K-U, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, Faßbender K, Schwiertz A, Schäfer K-H (2016) Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* 32:66–72
  102. University Psychiatric Clinic Ljubljana, Ljubljana, Slovenia, Zalar B, Haslberger A, University of Vienna, Department of Nutritional Sciences, Vienna, Austria, Peterlin B, Clinical Institute of Medical Genetics, University Medical Centre

Ljubljana, Ljubljana, Slovenia (2018) THE ROLE OF MICROBIOTA IN DEPRESSION - A BRIEF REVIEW. *Psychiatr Danub* 30:136–141

103. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF (2018) Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations: SCFAs alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol* 596:4923–4944
104. van der Hee B, Wells JM (2021) Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends Microbiol* 29:700–712
105. Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, Jess T, Brudek T (2019) Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study 1977–2014. *Gut* 68:18–24
106. Weis S, Schwartz A, Unger MM, Becker A, Faßbender K, Ratering S, Kohl M, Schnell S, Schäfer K-H, Egert M (2019) Effect of Parkinson's disease and related medications on the composition of the fecal bacterial microbiota. *Npj Park Dis* 5:28
107. Wilson ID, Nicholson JK (2017) Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl Res* 179:204–222
108. Wu M, Tian T, Mao Q, Zou T, Zhou C, Xie J, Chen J (2020) Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice. *Transl Psychiatry* 10:350
109. Zheng H, Xu P, Jiang Q, Xu Q, Zheng Y, Yan J, Ji H, Ning J, Zhang X, Li C, Zhang L, Li Y, Li X, Song W, Gao H (2021) Depletion of acetate-producing bacteria from the gut microbiota facilitates cognitive impairment through the gut-brain neural mechanism in diabetic mice. *Microbiome* 9:145
110. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Idiopathisches Parkinson-Syndrom. (2016).

## 7 Anhang

### 7.1 Probandeninformation und Einwilligung

#### **UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES**

Neurologische Klinik

Direktor:  
Prof. Dr. med. K. Faßbender



Klinik für Neurologie, UKS, Kirrberger Straße, 66421 Homburg / Saar

Homburg, den 14.08.2019

Neurologische Klinik

☎ 06841 / 16 - 2 41 00 (Pforte)

PD Dr. med. Marcus Unger

✉ [marcus.unger@uks.eu](mailto:marcus.unger@uks.eu)

Dr. med. Anouck Becker

✉ [anouck.becker@uks.eu](mailto:anouck.becker@uks.eu)

#### **Patienteninformation für Teilnehmer an der Studie**

**Zusammenhang zwischen NOD2-Varianten und Risikovarianten anderer Gene und Markern einer klinischen oder subklinischen intestinalen Entzündung bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung**

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie über den Hintergrund, Zweck und Ablauf der oben genannten Studie informieren und Sie im Ihre Teilnahme bitten.

Für nähere Information zu dieser Studie und als Ansprechpartner bei einer Teilnahme an dieser Studie stehen Ihnen die im Folgenden genannten Ärzte gerne zur Verfügung:

PD Dr. med. Marcus Unger  
Verantwortl. Studienleiter  
Klinik für Neurolog  
Univ.klinikum d. Saarlandes  
Kirrberger Straße  
66421 Homburg/Saar  
Tel.: 06841 16 24100  
[marcus.unger@uks.eu](mailto:marcus.unger@uks.eu)

Dr. Anouck Becker  
Studienärztin  
Klinik für Neurologie  
Univ.klinikum d. Saarlandes  
Kirrberger Straße  
66421 Homburg/Saar  
Tel.: 06841 16 24100  
[anouck.becker@uks.eu](mailto:anouck.becker@uks.eu)

## Hintergrund für die Durchführung dieser Studie

Wissenschaftliche Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Entzündungsprozesse im Darm eine Rolle bei der Entstehung der Parkinson Erkrankung spielen könnten. Es gibt darüber hinaus Gemeinsamkeiten zwischen der Parkinson Erkrankung und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Wir möchten deshalb untersuchen, ob es bei einer Gruppe von Parkinson Patienten Überlappungen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in Bezug auf das Erbmateriale gibt (also gemeinsame genetische Veränderungen) und in Bezug auf eine veränderte Zusammensetzung des Stuhls gibt (Bakterien im Stuhl und Konzentration eines Entzündungsmarkers im Stuhl).

Um dies herauszufinden, möchten wir Gene untersuchen, die bei Entzündungsprozessen im Darm eine wichtige Rolle spielen (z.B. das NOD2-Gen). Von einigen Genen (wie dem NOD2-Gen) ist bekannt, dass Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen häufiger Veränderungen aufweisen, als Personen, die nicht an chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen leiden. In Bezug auf die Parkinson Erkrankungen gibt es bisher für das NOD2-Gen keine einheitlichen Ergebnisse. Es ist denkbar, dass bei einer Gruppe von Parkinson Patienten Veränderungen im NOD2-Gen ebenfalls eine Rolle spielen: nämlich bei Parkinson Patienten, bei denen sich auch andere Hinweise auf Entzündungsprozesse im Darm finden (z.B. bestimmte Symptome oder Veränderungen in der Zusammensetzung des Stuhls). Neben dem NOD2-Gen gibt es eine Reihe weiterer Gene, die in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen könnten. Wir möchten daher das gesamte Erbmateriale von Parkinson Patienten untersuchen, um mehr über die Bedeutung von genetischen Varianten für Entzündungsprozesse im Darm bei der Parkinson Erkrankung zu erfahren. Im Folgenden können Sie sich über den Ablauf dieser Studie informieren. Ihr Arzt wird Ihnen in einem persönlichen Aufklärungsgespräch noch weitere Informationen geben und Ihre Fragen beantworten.

## Durchführung und Ablauf der Studie

Die Studie wird an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Die Namen der beteiligten Ärzte mit Kontaktmöglichkeiten finden Sie auf der ersten Seite dieses Schreibens.

Wenn Sie sich für eine freiwillige Teilnahme an der Studie entscheiden, werden Ihnen einige Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand und Ihrer Medikation gestellt und Sie werden gebeten einige Fragebögen zu Ihrem Befinden und Ihrem Gesundheitszustand auszufüllen. Sie werden körperlich und neurologisch untersucht. Um die oben beschriebenen Untersuchungen durchführen zu können, werden Ihnen zwei Röhrchen Blut entnommen (etwa 15 ml). Aus dieser Blutprobe kann dann Ihr Erbmateriale isoliert und Ihre

Seite 2 von 6

Patienteninformation/-einwilligung Version12082019

Erbinformation analysiert werden. Ferner benötigen wir eine Stuhlprobe, um die bakterielle Zusammensetzung des Stuhls und die Konzentration eines Entzündungsmarkers im Stuhl zu untersuchen. Die Stuhlproben können Sie beim Toilettengang zuhause entnehmen und uns in einem vorfrankierten Umschlag zukommen lassen. Die entsprechenden Probenröhrchen und eine Anleitung erhalten Sie nach Einschluss in die Studie. Das Probenröhrchen ist für den Versand nur mit einer Patientennummer gekennzeichnet und enthält keine persönlichen Daten von Ihnen.

Für die Analyse der genetischen Veränderungen wird ein **anonymisierter Datensatz** (bestehend aus Blutprobe, Ergebnis der Stuhlanalyse und Angaben zu Alter, Geschlecht sowie Begleiterkrankungen und -symptomen) auch an das Labor einer US-amerikanischen Universität verschickt, mit der wir im Rahmen dieser Studie für die genetischen Analysen zusammenarbeiten. Anonymisierung bedeutet, dass alle Daten (auch rückwirkend) nicht mehr ihrer Person zugeordnet werden können. Das in den USA geltende Datenschutzniveau unterscheidet sich vom bei uns geltenden Datenschutz. **Bitte lesen Sie sich daher auch die Ausführungen im Abschnitt Datenschutz genau durch.**

#### **Risiken und Komplikationen**

Außer einer einmaligen Blutentnahme und einer etwa 60 Minuten dauernden Untersuchung und Befragung finden keine Maßnahmen statt. Bei der Blutentnahme kann es zu einer Verletzung des Gefäßes mit nachfolgendem Blutaustritt aus dem Gefäß und Hämatombildung („blauer Fleck“) kommen. Dies kann kurzfristig mit lokalen Schmerzen einhergehen. In sehr seltenen Fällen kann es bei einer Blutentnahme auch zu Nervenverletzungen kommen. Die Gewinnung der Stuhlproben erfolgt wie oben beschrieben nicht-invasiv zuhause, so dass hierbei nicht von Risiken oder Komplikationen für Sie auszugehen ist.

#### **Mögliche Bedeutung der gewonnenen Befunde für Sie als Parkinson Patient(in)**

Die durch die genetische Analyse gewonnenen Ergebnisse werden mit Angaben, die Sie zu Ihren Beschwerden machen und mit den Ergebnissen der Stuhlprobenanalyse in Verbindung gebracht. Die durch die genetische Analyse gewonnen Erkenntnisse haben keine Bedeutung für die Diagnose, die Therapie oder die Verlaufsprognose der Parkinson Erkrankungen. Im Unterschied zu Untersuchungen, die im Rahmen von Routineuntersuchungen (außerhalb von Studien) durchgeführt werden, ziehen Sie keinen persönlichen Nutzen aus diesen Untersuchungen. Die Untersuchungen dienen dem Erkenntnisgewinn, d.h. sie sollen helfen, mehr über die Entstehung der Parkinson

Erkrankung und die an der Krankheitsentstehung beteiligten Prozesse zu erfahren. **Da das Ergebnis der genetischen Analyse keine Bedeutung für Diagnose und Therapie und auch keine Rückschlüsse auf die Prognose zulässt, werden Ihnen die Ergebnisse der genetischen Analyse nicht mitgeteilt.** Zudem ist eine Mitteilung individueller Ergebnisse an Sie durch die erfolgte Anonymisierung auch rein technisch nicht mehr möglich, da die ermittelten Befunde nicht mehr einer bestimmten Person zugeordnet werden können.

#### **Freiwilligkeit und Widerruf der Einwilligung**

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie haben zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen das Recht, Ihre Zustimmung zu widerrufen (ein Widerruf der Einwilligung in mündlicher Form ist hierfür ausreichend), ohne dass sich diese Entscheidung nachteilig für Sie auswirken wird. Bei Widerruf Ihrer Einwilligung haben Sie das Recht, die Löschung aller bis dahin erhobenen personenbezogenen Daten zu verlangen. Bis zum Zeitpunkt der Anonymisierung (s.u.) haben Sie auch das Recht und die Möglichkeit, die Vernichtung oder Herausgabe Ihrer Probe zu verlangen.

#### **Datenschutz**

Alle personenbezogenen Daten sind nur den an der Studie beteiligten Ärzten zugänglich und werden unter Achtung der Schweigepflicht vertraulich behandelt. Alle im Rahmen der Studie gewonnenen Daten werden zunächst pseudonymisiert. Pseudonymisierung bedeutet, dass allen von Ihnen erhobenen Daten nicht Ihr Name, sondern eine Kombination aus Zahlen und Buchstaben zugeordnet wird, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person erlaubt. Rückschlüsse auf Ihre Person sind nur mit Hilfe einer papiergebundenen Schlüsselliste möglich, welche vom Projektleiter verschlossen aufbewahrt wird. Sobald ein kompletter Datensatz erstellt wurde und die Ergebnisse der Stuhluntersuchung diesem Datensatz zugeordnet wurden, wird die papiergebundene Schlüsselliste vernichtet und der komplette Datensatz durch Zuordnung einer neuen Kombination aus Buchstaben und Zahlen anonymisiert. Nach Vernichtung der papiergebundenen Schlüsselliste und Zuordnung der anonymisierten Probennummer ist eine Zuordnung eines Datensatzes zu Ihrer Person auch für den Studienleiter nicht mehr möglich. Dieser anonymisierte Datensatz geht dann für die genetische Analyse an unseren Kooperationspartner in den USA.

Sie erhalten zudem ein separates Infoblatt bzgl. des Umgangs mit von uns erhobenen Daten gemäß gültiger Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO). Kontakt zum

Seite 4 von 6

Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums des Saarlandes kann unter [datenschutz@uks.eu](mailto:datenschutz@uks.eu) aufgenommen werden.

Da Ihre Blutprobe für die Analyse an das Labor einer US-amerikanischen Universität verschickt wird, machen wir Sie aufgrund der in den USA geltenden Bestimmungen auf folgende Aspekte aufmerksam: Das Datenschutzniveau in den USA entspricht nicht den in der Europäischen Union und damit Deutschland geltenden Bestimmungen und kann bedeuten, dass Ihre Daten weniger gut geschützt sind als dies in Deutschland der Fall wäre. Um Ihre Daten dennoch so gut wie möglich zu schützen, werden folgende Vorkehrungen getroffen: Jeder Datensatz wird vor dem Versand in die USA anonymisiert. Dies bedeutet, dass Ihre Daten und daher auch das Ergebnis der genetischen Analyse ab diesem Zeitpunkt Ihrer Person nicht mehr zugeordnet werden kann. Mit unserem Kooperationspartner in den USA wurde darüber hinaus vereinbart, dass Restmaterial aller Blutproben nach Abschluss der Analyse vernichtet wird. Mit diesen Maßnahmen soll auch eine in der Zukunft liegende missbräuchliche Verwendung Ihrer Daten verhindert werden.

Vielen Dank, dass Sie diese Informationsschrift gelesen haben. Zur Beantwortung noch offener Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung. Wenn Sie sich entschließen, an der Studie teilzunehmen, werden Sie gebeten, die nachfolgende Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie erhalten eine Kopie dieser Aufklärung und eine Kopie der Einwilligungserklärung.



PD Dr. Marcus Unger

Einwilligungserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie

**Zusammenhang zwischen NOD2-Varianten und Markern einer klinischen oder subklinischen intestinalen Entzündung bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung**

Ich,..... (Name der/des Probandin/Probanden), wurde von Frau / Herrn Dr. .... vollständig über Wesen und Ablauf der o. g. Studie aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Möglichkeit, Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden. Meine Ärztin bzw. mein Arzt hat mich über die mit der Studie verbundenen Risiken informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann (ein Widerruf in mündlicher Form ist hierfür ausreichend), ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auswirken wird. Mir ist bekannt, dass ich bei Widerruf meiner Einwilligung das Recht habe, die Löschung aller bis dahin erhobenen personenbezogenen Daten zu verlangen. Mir ist auch bekannt, dass ansonsten die erhobenen Daten in verschlüsselter Form elektronisch gespeichert und zwei Jahre nach Abschluss der Studie vernichtet werden.

Mit meiner Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der o. g. Studie erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der im Rahmen dieser Studie erfolgenden Aufzeichnung von Daten über meine Gesundheit in Papierform und auf elektronischen Datenträgern einverstanden bin. Ich habe eine Kopie der Studieninformation sowie eine Kopie dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt bekommen. Mit meiner Unterschrift erkläre ich meine freiwillige Teilnahme an der oben genannten Studie.

Homburg, den \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift Proband(in)

Ich bestätige, dass ich die/den o. g. Probandin/Probanden umfassend über die o. g. Studie aufgeklärt habe.

Homburg, den \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift Ärztin / Arzt

## 7.2 Anamnesebogen

NOD2

### Aktuelle GI-Beschwerden

1. Leiden Sie unter folgenden Beschwerden des Magen-Darm-Traktes?

**CCS-Inkontinenz-Score**  
(Jorge/Wexner-Inkontinenz-Score 1993)

Inkontinenzepisoden	Häufigkeit				
	nie	Selten: seltener als einmal im Monat	Manchmal: häufiger als einmal im Monat	Häufig: häufiger als einmal in der Woche	Immer: meist täglich
Wie häufig verlieren Sie unkontrolliert festen Stuhl?	0	1	2	3	4
Wie häufig verlieren Sie unkontrolliert flüssigen Stuhl?	0	1	2	3	4
Wie häufig verlieren Sie Winde (Luft)?	0	1	2	3	4
Wie häufig tragen Sie eine Vorlage?	0	1	2	3	4
Wie häufig beeinflussen Ihre Stuhlprobleme Ihre Lebensgewohnheiten?	0	1	2	3	4

Je höher die Punktzahl, umso schwerer die Stuhlinkontinenz.

### Cleveland Clinic Incontinence Score

	Gas (Blähungen)	Flüssiger Stuhl	Fester Stuhl	Vorlagenwechsel
Gelegentlich	1	4	7	1
Mehr als 1x/Woche	2	5	8	2
Täglich	3	6	9	3

**Perfekte Kontinenz = 0 Punkte**  
**gute Kontinenz = 1-7 Punkte**  
**moderate Inkontinenz = 8-14 Punkte**  
**schwere Inkontinenz = 15-20 Punkte**  
**totale Inkontinenz = 21 Punkte**

	nie	selten (< als 1x im Monat)	manchmal (> als 1x im Monat)	häufig (1x in der Woche)
Übelkeit				
Erbrechen				

### Vorerkrankungen/Anamnese

2. Wurden Sie am Magen-Darm-Trakt schon einmal OP? ja[ ] nein[ ]  
Was und wann? \_\_\_\_\_
3. Hatten Sie eine Blinddarmentzündung? ja[ ] nein[ ]  
Falls ja, wann? \_\_\_\_\_
4. Wurde der Blinddarm entfernt? ja[ ] nein[ ]  
Falls ja, wann? \_\_\_\_\_

5. Liegt eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms (Divertikulitis) vor? ja[ ] nein[ ]
6. Liegt eine chronische Erkrankung des Magen-Darm-Traktes vor? ja[ ] nein[ ]  
 Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_
7. Haben Sie an Gewicht verloren? ja[ ] nein[ ]  
 Wenn ja, wieviel kg über welchen Zeitraum?
8. Liegen chronische Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes in der Familie vor? ja[ ] nein[ ]  
 Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_
9. Nehmen Sie Medikamente ein, welche die Verdauung beeinflussen? ja[ ] nein[ ]  
 Falls ja, welche? \_\_\_\_\_
10. Liegt/lag eine Helicobacter pylori-Infektion vor? ja[ ] nein[ ]
11. Wurden in den letzten 6 Wochen Antibiotika eingenommen? ja[ ] nein[ ]

**Ernährung**

12. Bestehen Nahrungsmittelunverträglichkeiten? ja[ ] nein[ ]
13. Liegt eine besondere Ernährungsform vor? ja[ ] nein[ ]
- Mischkost  
 vegan  
 vegetarisch  
 gluten-frei  
 laktose-frei  
 sonstiges

**Aktuelle Medikation:**

Dauermedikation:

Wirkstoff	Dosierung	morgens	mittags	abends	nachts

Bedarfsmedikation: (PPI, NSAID etc.): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

---

**Extraintestinale Manifestationen**

- |                                                                         |       |         |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| 14. Liegen Gelenkschmerzen vor?                                         | ja[ ] | nein[ ] |
| 15. Wurde schon einmal eine Arthritis (Gelenkentzündung) festgestellt?  | ja[ ] | nein[ ] |
| 16. Liegt/lag einmal eine eitrige und entzündliche Hautveränderung vor? | ja[ ] | nein[ ] |
| Erythema nodosum (Entzündung des Unterhautfettgewebes)                  | ja[ ] | nein[ ] |
| Pyoderma gangraenosum (Geschwürbildung der Haut)                        | ja[ ] | nein[ ] |
| 17. Hatten Sie schon einmal eine Entzündung am Auge?                    | ja[ ] | nein[ ] |
| 18. Liegt bei Ihnen eine Fettleber vor?                                 | ja[ ] | nein[ ] |
| 19. Hatten/haben Sie Gallensteine?                                      | ja[ ] | nein[ ] |
| 20. Liegt eine primär sklerosierende Cholangitis vor?                   | ja[ ] | nein[ ] |
| 21. Hatten Sie schon einmal Nierensteine?                               | ja[ ] | nein[ ] |

---

Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Erste Symptome: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

UPDRS-Score \_\_\_\_\_

NMSQ \_\_\_\_\_

MMSE \_\_\_\_\_

**Constipation Scoring System**  
(Agachan et al., 1996)

Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

**Frequency of bowel movements**

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 0 | 1-2 times per 1-2 days   |
| 1 | 2 times per week         |
| 2 | Once per week            |
| 3 | Less than once per week  |
| 4 | Less than once per month |

**Difficulty: painful evacuation effort**

- |   |           |
|---|-----------|
| 0 | Never     |
| 1 | Rarely    |
| 2 | Sometimes |
| 3 | Usually   |
| 4 | Always    |

**Completeness: feeling incomplete evacuation**

- |   |           |
|---|-----------|
| 0 | Never     |
| 1 | Rarely    |
| 2 | Sometimes |
| 3 | Usually   |
| 4 | Always    |

**Pain: abdominal pain**

- |   |           |
|---|-----------|
| 0 | Never     |
| 1 | Rarely    |
| 2 | Sometimes |
| 3 | Usually   |
| 4 | Always    |

**Time: minutes in lavatory per attempt**

- |   |              |
|---|--------------|
| 0 | Less than 5  |
| 1 | 5-10         |
| 2 | 10-20        |
| 3 | 20-30        |
| 4 | More than 30 |

**Assistance: type of assistance**

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| 0 | Without assistance          |
| 1 | Stimulative laxatives       |
| 2 | Digital assistance or enema |

**Failure: unsuccessful attempts for evacuation per 24 hours**

- |   |             |
|---|-------------|
| 0 | Never       |
| 1 | 1-3         |
| 2 | 3-6         |
| 3 | 6-9         |
| 4 | More than 9 |

**History: duration of constipation (yr)**

- |   |              |
|---|--------------|
| 1 | 0            |
| 2 | 1-5          |
| 3 | 5-10         |
| 4 | 10-20        |
| 5 | More than 20 |

TOTAL SCORE: \_\_\_\_\_

(Minimum Score, 0; Maximum Score, 30)

NOD2\_ \_ \_ \_

1. Raucher  ja  
 nein

2. Packyears \_\_\_\_\_

3. Kaffeekonsum  nein  
 weniger als 2 Tassen  
 mehr als 2 Tassen

4. Familienanamnese Demenz  ja  
 nein

5. Familienanamnese Parkinson  ja  
 nein

6. Probiotika  ja  
 nein

7. Komorbiditäten Diabetes mellitus  ja  
 nein

8. Komorbiditäten Autoimmunerkrankungen  ja  
 nein

Welche \_\_\_\_\_

## 7.3 Fragebögen

### 7.3.1 UPDRS

Patienten-ID	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Arzt-ID	<input type="text"/>	Unterschrift des Arztes
Zentrums-ID	<input type="text"/>	Datum <input type="text"/>



UPDRS  
Seite 1 von 10

## UPDRS

### Stadium

War der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung im ON- oder OFF-Stadium?

ON OFF



## I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

### 1. Intellektuelle Einschränkung

- |   |                                                                                                                                                                                                                |   |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Keine.                                                                                                                                                                                                         | 0 |
| 1 | Leicht. Vergeßlichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.                                                                                                        | 1 |
| 2 | Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.  | 2 |
| 3 | Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.                                                                       | 3 |
| 4 | Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr allein gelassen werden. | 4 |

### 2. Denkstörungen: (als Folge von Demenz oder Medikamentenintoxikationen)

- |   |                                                                                                                                               |   |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Keine.                                                                                                                                        | 0 |
| 1 | Lebhafte Träume.                                                                                                                              | 1 |
| 2 | »Gutartige« Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.                                                                                          | 2 |
| 3 | Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken. | 3 |
| 4 | Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.                                    | 4 |

### 3. Depression:

- |   |                                                                                                                               |   |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Nicht vorhanden.                                                                                                              | 0 |
| 1 | Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.                               | 1 |
| 2 | Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).                                                                                  | 2 |
| 3 | Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses). | 3 |
| 4 | Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.                                       | 4 |

### 4. Motivation/Initiative

- |   |                                                                                  |   |
|---|----------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                                          | 0 |
| 1 | Weniger energisch als sonst; stärker passiv.                                     | 1 |
| 2 | Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.       | 2 |
| 3 | Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten. | 3 |
| 4 | In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.                                 | 4 |

Patienten-ID	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Arzt-ID	<input type="text"/>	Unterschrift des Arztes
Zentrums-ID	<input type="text"/>	Datum <input type="text"/>

## UPDRS

### Stadium

War der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung im ON- oder OFF-Stadium?

ON OFF

## I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

### 1. Intellektuelle Einschränkung

- |   |                                                                                                                                                                                                                |   |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Keine.                                                                                                                                                                                                         | 0 |
| 1 | Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.                                                                                                       | 1 |
| 2 | Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.  | 2 |
| 3 | Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.                                                                       | 3 |
| 4 | Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr allein gelassen werden. | 4 |

### 2. Denkstörungen: (als Folge von Demenz oder Medikamentenintoxikationen)

- |   |                                                                                                                                               |   |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Keine.                                                                                                                                        | 0 |
| 1 | Lebhafte Träume.                                                                                                                              | 1 |
| 2 | »Gutartige« Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.                                                                                          | 2 |
| 3 | Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken. | 3 |
| 4 | Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.                                    | 4 |

### 3. Depression:

- |   |                                                                                                                               |   |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Nicht vorhanden.                                                                                                              | 0 |
| 1 | Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.                               | 1 |
| 2 | Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).                                                                                  | 2 |
| 3 | Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses). | 3 |
| 4 | Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.                                       | 4 |

### 4. Motivation/Initiative

- |   |                                                                                  |   |
|---|----------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                                          | 0 |
| 1 | Weniger energisch als sonst; stärker passiv.                                     | 1 |
| 2 | Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.       | 2 |
| 3 | Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten. | 3 |
| 4 | In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.                                 | 4 |

Patienten-ID

## II. Aktivitäten des täglichen Lebens

### 5. Sprache

- |   |                                                                     |   |
|---|---------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                             | 0 |
| 1 | Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.         | 1 |
| 2 | Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen. | 2 |
| 3 | Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.    | 3 |
| 4 | Meistens unverständlich.                                            | 4 |

### 6. Speichelsekretion

- |   |                                                                                           |   |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                                                   | 0 |
| 1 | Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt. | 1 |
| 2 | Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.                  | 2 |
| 3 | Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.                       | 3 |
| 4 | Ausgeprägter Speichelaustritt, muß ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.          | 4 |

### 7. Schlucken

- |   |                                                           |   |
|---|-----------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                   | 0 |
| 1 | Seltenes Würgen/Verschlucken.                             | 1 |
| 2 | Gelegentliches Würgen/Verschlucken.                       | 2 |
| 3 | Weiche Nahrung erforderlich.                              | 3 |
| 4 | Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich. | 4 |

### 8. Handschrift

- |   |                                                       |   |
|---|-------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                               | 0 |
| 1 | Etwas langsam oder klein.                             | 1 |
| 2 | Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich. | 2 |
| 3 | Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.    | 3 |
| 4 | Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.              | 4 |

### 9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:

- |   |                                                                                              |   |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                                                      | 0 |
| 1 | Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.                                 | 1 |
| 2 | Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich. | 2 |
| 3 | Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.                | 3 |
| 4 | Muß gefüttert werden.                                                                        | 4 |

## II. Aktivitäten des täglichen Lebens – Fortsetzung

### 10. Anziehen:

- |   |                                                                      |   |
|---|----------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                              | 0 |
| 1 | Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.                        | 1 |
| 2 | Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.       | 2 |
| 3 | Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches allein schaffen. | 3 |
| 4 | Hilfflos.                                                            | 4 |

### 11. Hygiene:

- |   |                                                                                      |   |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                                              | 0 |
| 1 | Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.                                        | 1 |
| 2 | Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam.            | 2 |
| 3 | Braucht beim Waschen, Zähneputzen, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe. | 3 |
| 4 | Dauer-Blasen-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.                           | 4 |

### 12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:

- |   |                                                                                                      |   |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                                                              | 0 |
| 1 | Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.                                             | 1 |
| 2 | Kann sich allein, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen. | 2 |
| 3 | Beginnt, kann sich aber nicht allein im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.             | 3 |
| 4 | Hilfflos.                                                                                            | 4 |

### 13. Fallen (unabhängig von Starre):

- |   |                                                    |   |
|---|----------------------------------------------------|---|
| 0 | Kein Fallen.                                       | 0 |
| 1 | Seltenes Fallen.                                   | 1 |
| 2 | Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag. | 2 |
| 3 | Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.             | 3 |
| 4 | Fällt häufiger als einmal pro Tag.                 | 4 |

### 14. Erstarren beim Gehen:

- |   |                                                               |   |
|---|---------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Kein Erstarren.                                               | 0 |
| 1 | Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start.   | 1 |
| 2 | Gelegentliches Erstarren beim Gehen.                          | 2 |
| 3 | Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren. | 3 |
| 4 | Häufiges Fallen nach Erstarren.                               | 4 |

Patienten-ID

## II. Aktivitäten des täglichen Lebens – Fortsetzung

### 15. Laufen:

- |   |                                                                                                               |   |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                                                                       | 0 |
| 1 | Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung, das Bein nachzuziehen. | 1 |
| 2 | Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.                                               | 2 |
| 3 | Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.                                                                           | 3 |
| 4 | Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.                                                                       | 4 |

### 16. Tremor:

- |   |                                                     |   |
|---|-----------------------------------------------------|---|
| 0 | Kein Tremor.                                        | 0 |
| 1 | Leicht und selten auftretend.                       | 1 |
| 2 | Mäßig; für den Patienten lästig.                    | 2 |
| 3 | Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.      | 3 |
| 4 | Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich. | 4 |

### 17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus:

- |   |                                                                   |   |
|---|-------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Keine Beschwerden.                                                | 0 |
| 1 | Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.  | 1 |
| 2 | Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend. | 2 |
| 3 | Häufig schmerzhaft empfundene Empfindungen.                       | 3 |
| 4 | Unerträgliche Schmerzen.                                          | 4 |



## III. Motorische Untersuchung

### 18. Sprache:

- |   |                                                          |   |
|---|----------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                  | 0 |
| 1 | Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.  | 1 |
| 2 | Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert. | 2 |
| 3 | Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.         | 3 |
| 4 | Unverständlich.                                          | 4 |

### 19. Gesichtsausdruck:

- |   |                                                                                                                   |   |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 0 | Normal.                                                                                                           | 0 |
| 1 | Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales »Pokergesicht« sein.                                                | 1 |
| 2 | Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdrucks.                                               | 2 |
| 3 | Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.                                                               | 3 |
| 4 | Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander. | 4 |

### III. Motorische Untersuchung – Fortsetzung

#### 20. Ruhetremor:

*G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß*

	G	RH	LH	RF	LF
0 Keine.	0	0	0	0	0
1 Leicht und selten vorhanden.	1	1	1	1	1
2 Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend	2	2	2	2	2
3 Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.	3	3	3	3	3
4 Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.	4	4	4	4	4

#### 21. Aktions- oder Haltetremor der Hände:

*R = rechts, L = links*

	R	L
0 Fehlt.	0	0
1 Leicht; bei Bewegung vorhanden.	1	1
2 Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.	2	2
3 Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung.	3	3
4 Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.	4	4

#### 22. Rigidität:

*Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten.  
Zahnradphänomen kann ignoriert werden.*

*N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke unter Extremität*

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

#### 23. Fingerklopfen

*Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger.*

*R = rechts, L = links*

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

### III. Motorische Untersuchung – Fortsetzung

#### 24. Handbewegungen:

*Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. R = rechts, L = links*

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

#### 25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände:

*Pronations-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig.*

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

#### 26. Agilität der Beine:

*Der Patient klopf in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.*

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

#### 27. Aufstehen vom Stuhl:

*Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnten Holz- oder Metallstuhl aufzustehen.*

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

### III. Motorische Untersuchung – Fortsetzung

#### 28. Haltung:

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

#### 29. Gang:

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

#### 30. Haltungsstabilität:

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

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

#### 31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers:

*Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsarmut.*

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

Patienten-ID

## IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

### A. Dyskinesien

**32. Dauer: Zu welcher Tageszeit traten die Dyskinesien auf?**

- 0 Keine.
- 1 1 - 25% des Tages.
- 2 26 - 50% des Tages.
- 3 51 - 75% des Tages.
- 4 76 - 100% des Tages.

**33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien?**

*Anamnestic Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden.*

- 0 Keine Behinderung.
- 1 Leichte Behinderung.
- 2 Mäßige Behinderung.
- 3 Starke Behinderung.
- 4 Vollständige Behinderung.

**34. Schmerzhaftes Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?**

- 0 Keine schmerzhaften Dyskinesien.
- 1 Leicht.
- 2 Mäßig.
- 3 Stark.
- 4 Ausgeprägt.

**35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: (Anamnestic Angaben)**

- 0 Nein.
- 1 Ja.

### B. Klinische Fluktuationen

**36. Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare »OFF«-Perioden?**

- 0 Nein.
- 1 Ja.

**37. Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare »OFF«-Perioden?**

- 0 Nein.
- 1 Ja.

Patienten-ID

#### IV. Komplikationen der Behandlung – Fortsetzung

**38.** Treten »OFF«-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?

- 0 Nein.  0  
1 Ja.  1

**39.** Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im »OFF«-Stadium?

- 0 Überhaupt nicht.  0  
1 1 - 25% des Tages.  1  
2 26 - 50% des Tages.  2  
3 51 - 75% des Tages.  3  
4 76 - 100% des Tages.  4

#### C. Anderweitige Komplikationen

**40.** Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

- 0 Nein.  0  
1 Ja.  1

**41.** Leidet der Patient an Schlafstörungen, z.B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?

- 0 Nein.  0  
1 Ja.  1

**42.** Hat der Patient orthostatische Symptome?

- 0 Nein.  0  
1 Ja.  1

Blutdruck – RR  /  mm Hg

Pulsfrequenz  /min

Körpergewicht  kg

Patienten-ID

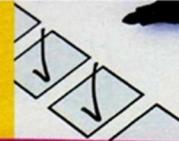
## VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala

ON OFF

### Aktivitäten des täglichen Lebens

- |      |                                                                                                                                                                                             |                       |                       |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 100% | Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.                          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 90%  | Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewußt.  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 80%  | Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewußt.                                                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 70%  | Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muß einen großen Teil des Tages auf die Verrichtungen verwenden. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 60%  | Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung; manche unmöglich; Fehler.                                                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 50%  | Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.                                                                                         | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 40%  | Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam.                                                                                                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 30%  | Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.                                                                                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 20%  | Kann nichts allein tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.                                                                                                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10%  | Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.                                                                                                                                                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 0%   | Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.                                                                                             | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

## Fragen zu nicht-motorischen Symptomen bei Morbus Parkinson (PD NMS Questionnaire)



### Ist bei Ihnen innerhalb des letzten Monats Folgendes aufgetreten?

	JA	NEIN		JA	NEIN
1. Herauslaufen von Speichel tagsüber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. Sich traurig fühlen, niedergeschlagen oder schwermütig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Verlust oder Veränderung in Ihrer Fähigkeit zu schmecken oder zu riechen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. Gefühl der Angst, Furcht oder Panik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Schwierigkeit beim Schlucken von Nahrung oder Getränken oder Probleme mit Verschlucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18. Reduziertes oder gesteigertes Interesse an Sex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Erbrechen oder Gefühl von Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. Gefühl von Schwierigkeiten beim Versuch, Geschlechtsverkehr zu praktizieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Verstopfung (weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche) oder Notwendigkeit beim Stuhlgang stark zu pressen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20. Gefühl von Blutleere im Kopf, Schwindel oder Schwäche beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Stuhlinkontinenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. Stürze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Gefühl der unvollständigen Darmentleerung nach dem Toilettengang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. Schwierigkeiten, während Aktivitäten wie Arbeit, Autofahren oder Essen wach zu bleiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Plötzlicher starker Harndrang, so dass Sie sich beeilen müssen, zur Toilette zu gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. Schwierigkeiten, abends einzuschlafen oder nachts durchzuschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Regelmäßiges nächtliches Aufstehen zum Wasserlassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Intensive lebhaftere Träume oder Träume, die Angst machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Unerklärliche Schmerzen (nicht als Folge bekannter Erkrankungen wie z.B. Arthritis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Sprechen oder Bewegungen während des Schlafs, so als ob Sie einen Traum „ausleben“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Unerklärliche Gewichtsveränderungen (nicht als Folge geänderter Ernährung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Unangenehme Empfindungen in Ihren Beinen nachts oder beim Ausruhen und das Gefühl, sich bewegen zu müssen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Probleme sich an Dinge zu erinnern, die kürzlich passiert sind, oder vergessen, Dinge zu erledigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Geschwollene Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Interesseverlust an dem was um Sie herum geschieht, oder an Aktivitäten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Übermäßiges Schwitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Sehen oder Hören von Dingen, von denen Sie wissen oder Ihnen gesagt wird, dass sie nicht da sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29. Doppelbilder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder aufmerksam zu bleiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Glauben, dass Ihnen Dinge passieren, von denen andere sagen, dass sie nicht wahr sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 7.3.3 MMST

#### Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST erlaubt anhand eines einfachen Fragebogens eine Abschätzung der kognitiven Fähigkeiten eines älteren Menschen. Die Testdauer beträgt ca. 10 Minuten.  
 Ergebnisinterpretation: Bei weniger als 13 Punkten, werden globale kognitive Störungen angenommen und die Voraussetzungen für das Kompetenzzentrum können bejaht werden.

Testperson : \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_ Erhebung wurde durchgeführt von \_\_\_\_\_

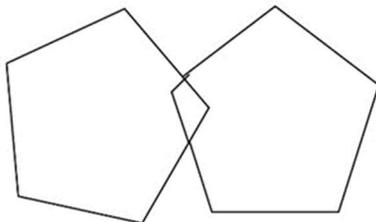
			Punkte	
<b>I. Orientierung</b>  <b>Zeit</b> (z.B. Welchen Tag haben wir heute?)  <b>Ort</b> (z.B. Wo sind wir jetzt?)	(1)	Datum	1	0
	(2)	Jahr	1	0
	(3)	Jahreszeit	1	0
	(4)	Wochentag	1	0
	(5)	Monat	1	0
	(6)	Bundesland	1	0
	(7)	Landkreis/Stadt	1	0
	(8)	Stadt/Stadtteil	1	0
	(9)	Klinik/Praxis/Pflegeheim	1	0
	(10)	Station/Stockwerk	1	0
Summe (max. 10):				
<b>II. Merkfähigkeit</b> (Der Untersucher nennt die Gegenstände und fordert auf, diese zu wiederholen)  maximal 6 Wiederholungen	(11)	Apfel	1	0
	(12)	Pfennig	1	0
	(13)	Tisch	1	0
	Summe (max. 3):			
<b>III. Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit</b>  Ziehen Sie von 100 jeweils 7 ab oder buchstabieren Sie "STUHL" rückwärts	(14)	>93 < L	1	0
	(15)	>86 < H	1	0
	(16)	>79 < oder U	1	0
	(17)	>72 < T	1	0
	(18)	>65 < S	1	0
	Summe (max. 5):			
<b>IV. Erinnerungsfähigkeit</b>  Was waren die Dinge, die Sie sich vorher gemerkt haben?	(19)	Apfel	1	0
	(20)	Pfennig	1	0
	(21)	Tisch	1	0
	Summe (max. 3):			

Quelle: Arbeitsgruppe Psychogeriatric, ZI Mannheim, J 5,68159 Mannheim

V. Sprache				
Was ist das? (Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert die Testperson auf diese zu benennen)	(22)	Armbanduhr	1	0
	(23)	Bleistift	1	0
	(24)	„Sie leiht ihm kein Geld mehr“ (max. 3 Wdh.)	1	0
	(25)	Nehmen Sie bitte das Papier in die Hand.	1	0
	(26)	Falten Sie es in der Mitte.	1	0
	(27)	Lassen Sie es auf den Boden fallen.	1	0
	(28)	Bitte schließen Sie die Augen!	1	0
	(29)	Schreiben Sie einen vollständigen Satz	1	0
	(30)	Fünfecke nachzeichnen (Alle 10 Ecken müssen wiedergegeben sein und 2 davon müssen sich überschneiden)	1	0
	Summe (max. 9):			

Gesamtsumme:

Fünfeck



Abgezeichnetes Beispiel

Quelle: Arbeitsgruppe Psychogeriatric, ZI Mannheim, J 5,68159 Mannheim

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich auf unterschiedliche Art und Weise auf dem langen Weg zu meiner Promotion unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Marcus Unger für die Möglichkeit der Erstellung dieser Dissertation in der Arbeitsgruppe Neurogeriatrie und Neurogastroenterologie (AG Neuro - G) bedanken. Die konstruktive Kritik und hilfreichen Tipps sowie fachliche Hilfe während des gesamten Zeitraums dieser Arbeit gaben mir sehr viel Unterstützung.

Großer Dank gilt außerdem meiner Betreuerin Frau Dr. med. Anouck Becker-Dorison für ihre stete Unterstützung, das hilfreiche Korrekturlesen und zahlreichen Tipps beim Erstellen dieser Schrift. Nicht zuletzt auch vielen Dank für den notwendigen Druck, welcher vorantreibend war.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andreas Schwiertz und bei den Mitarbeitern des Instituts für Mikroökologie in Herborn für die Aufbereitung und Analyse der Stuhlproben bedanken. Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Frank Lammert, Frau Dr. rer. nat. Susanne Weber und ihren Mitarbeiterinnen Friedericke Berghaus und Irina Lambert des Gastrolabors des UKS für Ihre Hilfe und Unterstützung bei der NOD2-Analyse bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Jörg Spiegel möchte ich danken für die Möglichkeit des Patientenkontaktes sowie Rekrutierung im Rahmen der neurologischen Ambulanzsprechstunde am UKS.

Auch den zahlreichen Probanden die mir durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglichen haben gilt mein Dank.

Zuletzt möchte ich meinem Ehemann Johannes für seine Unterstützung und mentale Motivation beim Erstellen dieser Arbeit danken.

## **9 Lebenslauf**

**Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.**